



Türkiye'deki Yabani ve Kültüre Alınmış *Ganoderma lucidum*'un Sulu Ekstraktlarının *In Vitro* Bazı Enzim İnhibitör Özelliklerinin Karşılaştırılması

Haluk ÖZPARLAK¹, Sinan ALKAN², Gökhan ZENGİN^{1*}, Abdurrahman AKTÜMSEK¹

¹Selçuk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Konya, Türkiye

²Selçuk Üniversitesi, Mantarcılık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü, Konya, Türkiye

Öz: Deri hastalıkları, Alzheimer ve diyabeti de içeren küresel sağlık sorunlarının tedavisinde en çok kabul gören stratejilerden birisi anahtar enzim inhibisyonu teorisi. Bu sebeple bu çalışmada Türkiye'deki yabani ve kültüre alınmış *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst'ın sulu ekstraktlarının kolinesteraz, tirozinaz, α -amilaz ve α -glukozidaza karşı enzim inhibitör potansiyelleri araştırılmıştır. *In vitro* enzim inhibitör potansiyelleri bir mikropate okuyucuyla ölçülmüş ve ekstraktların bu enzimler üzerinde etkili olduğu bulunmuştur. Aktiviteler standart eşdeğerler olarak değerlendirilmiştir. Genel olarak yabani *G. lucidum*, kültür örneğine kıyasla daha fazla enzim inhibitör potansiyele sahiptir. Elde edilen sonuçlar *G. lucidum*'un, önemli sağlık sorunlarının tedavisi için doğal enzim inhibitörleri elde etmede önemli bir kaynak olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Enzim ,inhibisyon, *Ganoderma lucidum*, Türkiye

In Vitro Some Enzyme Inhibitory Properties of Aqueous Extract of Wild-Grown and Cultivated *Ganoderma lucidum* from Turkey: A Comparative Study

Abstract: The key enzyme inhibitory theory is one of the most accepted strategies in the treatment of global health problems including skin diseases, Alzheimer's disease and Diabetes mellitus. For this reason, the enzyme inhibitory potentials of water extracts of wild-grown and cultivated *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst from Turkey were investigated against cholinesterase, tyrosinase, α -amylase and α -glucosidase. The *in vitro* enzyme inhibitory potentials were measured with a microplate reader. The extracts were found to be effective on these enzymes. The activities were evaluated as standard equivalents. Generally, wild grown samples have more enzyme inhibitory potential as compared to cultivated samples. The results suggested that *G. lucidum* could be considered as a source of natural enzyme inhibitors for the treatment of major health problems.

Keywords: Enzyme, Inhibition, *Ganoderma lucidum*, Turkey

Giriş

Yüz yıllardır birçok medeniyet tarafından özellikle de Çin, Kore, Japonya gibi Uzakdoğu ülkelerinde insanlar tarafından yoğun bir şekilde kullanılan *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst, Reishi, Ling Zhi ve Ölümsüzlük Mantarı gibi isimlerle bilinmektedir. *G. lucidum*'un uykusuz-

luk, halsizlik, iştahsızlık, baş dönmesi, sinir hastalıkları, kronik nefrit, eklem iltihabı, gastrik ülser, kronik karaciğer iltihabı, yüksek tansiyon, mantar zehirlenmeleri, astım, yaşlı bireylerde bronşiyal öksürük ve kolesterol sentezi inhibisyonu gibi birçok hastalığa iyi geldiği bildirilmektedir.

Sorumlu Yazar: gokhanzengin@selcuk.edu.tr



Bunların yanı sıra *G. lucidum* karaciğer yetmezliği, çeşitli kanser türleri, HIV, herpes enfeksiyonları gibi rahatsızlıkların tedavisinde de kullanılmakta ve immunolojik ve antitümör özelliklerinden dolayı her geçen gün bilim dünyasının daha çok ilgisini çekmekte, çeşitli araştırmalara tabii tutulmakta ve ilaç geliştirmeye katkı sağlamaktadır. Japonya'da 2005 yılından itibaren kanser ve diğer birçok hastalığın tedavisinde *G. lucidum*'un kullanımına Sağlık Bakanlığı tarafından resmi olarak izin verilmiştir (Hobbs, 1995; Borchers ve ark., 1999; Wasser ve Weis, 1999; Kim ve ark., 2004; Berger ve ark., 2004; Huie ve Din, 2004).

Günümüz dünyasında pek çok sağlık sorununun tedavisinde en çok kabul gören stratejilerden birisi anahtar enzim inhibisyonu teorisi. Bu teori anahtar enzimleri inhibe ederek hastalık semptomlarının hafifletilmesi temeline dayanmaktadır. Bu sebeple çok sayıda enzim inhibitörü olan sentetik ilaç üretilmektedir. Bununla birlikte bu ilaçların etkinliklerinin sınırlı olması ve yan etkileri olması gibi dezavantajları doğal enzim inhibitörlerinin önemini artırmaktadır. Asetilkolinesteraz (AChE) ve bütilkolinesteraz (BChE) Alzheimer hastalığı, tirozinaz deri hastalıkları, α -amilaz ve α -glukozidaz ise diabet hastalıklarıyla ilişkili enzimlerdir ve bu hastalıkların tedavisinde bu enzimleri inhibe eden sentetik inhibitörlerden faydalanılmaktadır. Ancak bunların yerine doğal inhibitörlerin belirlenmesine yönelik çalışmalar her geçen gün daha çok ilgi odağı haline gelmektedir (Melzer, 1998; Tocco ve ark., 2009; Tundis ve ark. 2010).

Bitkiler gibi mantarlar da beslenmenin yanı sıra içerdikleri bileşiklerle insan sağlığı açısından oldukça büyük öneme sahiptirler. Sentetik ilaçların yan etkilerinin fazla oluşu, doğal ilaçların daha ucuz ve kolay temin edilmesi, günümüzde sentetik ilaçların yerine doğal ilaçlarla tedavi yöntemlerini yaygınlaştırmaya başlamıştır. Bu durum mantarların da önemini her geçen gün artırmaktadır. Türkiye'de doğal olarak bazı bölgelerde yetişen, son yıllarda ülkemizde de kültür yetiştiriciliğiyle gündeme gelen *G. lucidum* sabun, diş macunu, kapsül şeklinde ve özellikle çay, kahve gibi

alternatiflerle insanlara sunulmaktadır. Bu çalışmayla insanların yoğun şekilde tüketimine sunulan *G. lucidum*'un Türkiye'deki yabani ve kültüre alınmış formlarının sulu ekstraktlarının, özellikle Alzheimer, deri hastalıkları ve diabetle ilişkili olarak bazı enzim (kolinesteraz, tirozinaz, α -amilaz ve α -glukozidaz) inhibitör özelliklerinin belirlenmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Mantar materyali ve ekstraktların hazırlanması

Kültüre alınmış *G. lucidum* örnekleri kurutulmuş ve dilimlenmiş olarak ticari bir işletmeden (GanoTürk-Seyhan, Adana) satın alınmıştır. Yabani *G. lucidum* örnekleri Karabük-Yenice (Kanyon girişi, 41°08'16K, 032°21'51D, 456 m) ilçesinden toplanmış (Şekil 1) ve teşhis edilerek laboratuvarında özel kurutma dolaplarında 40-45°C'de kurutulmuştur. Kuru örnekler değirmende ayrı ayrı toz haline getirilmiş ve su ekstraktlarının hazırlanması için 10 g öğütülmüş mantar 300 ml kaynar bidistile suyla 15 dk karıştırılmıştır. Ardından örnekler liyofilize edilerek kullanılıncaya kadar buzdolabında +4°C'de muhafaza edilmiştir.



Şekil 1. Yabani *Ganoderma lucidum*'un toplandığı yerden bir görünümü



Antikolinesteraz aktivitesi

Kolinesteraz inhibitör aktivite Elmann ve ark. (1961)'nin metoduna göre 96 kuyucuklu mikroplatede ölçülerek belirlenmiştir. Mikroplate kuyucuklarına 2 mg/ml konsantrasyondaki 50 µl mantar ekstraktı, 125 µl DTNB [5,5-Dithio-bis(2-nitrobenzoik) asit], 25 µl Tris-HCl tamponunda (pH=8.0) hazırlanmış AChE veya BChE enzim çözeltisi ilave edilmiştir. Ardından karışım oda sıcaklığında 15 dakika bekletilmiş sonra 25 µl asetiltiyokolin iyodür (ATCI) veya butiriltiyokolin iyodür (BTCl) eklenmiştir. Aynı şekilde, AChE veya BChE enzim çözeltisi olmadan hazırlanmış reaksiyon reaktiflerine örnek çözeltisi ilave edilerek kör hazırlanmıştır. Oda sıcaklığında 10 dakika süreyle inkübe edildikten sonra örneklerin ve körlerin absorbansları mikroplate okuyucuda 405 nm'de kaydedilmiştir. Körlerin absorbansları örneklerden çıkarılarak gerçek absorbanslara ulaşılmıştır. Kolinesteraz inhibitör aktiviteleri g ekstrakta galantamine eşdeğer (mgGALAE/g) olarak sunulmuştur.

Antitirozinaz aktivitesi

Tirozinaz inhibitör aktivite L-DOPA'nın substrat olarak kullanıldığı dopachrome yöntemiyle belirlenmiştir (Orhan ve ark., 2014). Mikroplate kuyucuklarına 2 mg/ml konsantrasyondaki 25 µl mantar ekstraktı, 40 µl tirozinaz çözeltisi ve 100 µl fosfat tamponu (pH=6.8) ilave edilmiştir. Bu karışım 15 dakika süreyle 25°C'de bekletildikten sonra 40 µl L-DOPA eklenmiştir. Aynı şekilde, tirozinaz enzim çözeltisi olmadan hazırlanmış reaksiyon reaktiflerine örnek çözeltisi eklenerek kör hazırlanmıştır. Örneklerin ve körlerin absorbansları 10 dakika oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra mikroplate okuyucuda 492 nm'de kaydedilmiştir. Körlerin absorbansları örneklerden çıkarılarak gerçek absorbanslara ulaşılmıştır. Tirozinaz inhibitör aktiviteleri g ekstrakta kojik asite eşdeğer (mgKAE/g) olarak sunulmuştur.

Antiglukozidaz aktivitesi

α-glukozidaz inhibitör aktivite Palanisamy ve ark. (2011)'na göre belirlenmiştir. Mikroplate kuyucuklarına 2 mg/ml konsantrasyondaki 50 µl mantar ekstraktı, 50 µl glutatyon, fosfat tamponunda çözünmüş 50 µl α-glukozidaz çözeltisi ile 50 µl PNPG (4-p-nitrofenil-α-D-glukopiranozid) ilave edilerek 10 dakika süreyle 37°C'de inkübe edilmiştir. Aynı şekilde, α-glukozidaz enzim çözeltisi konmadan hazırlanmış reaksiyon reaktiflerine örnek çözeltisi eklenerek kör hazırlanmıştır. Reaksiyon 0.2 M 50 µl sodyum karbonat ilavesiyle tamamlanmıştır. Örneklerin ve körlerin absorbansları mikroplate okuyucuda 400 nm'de kaydedilmiştir. Körlerin absorbansları örneklerden çıkarılarak gerçek absorbanslara ulaşılmıştır. α-glukozidaz inhibitör aktiviteleri g ekstrakta akarboza eşdeğer (mmolAKAE/g) olarak sunulmuştur.

Antiamilaz aktivitesi

α-amilaz inhibitör aktivite Caraway-Somogyi iyot/potasyum iyodür (IKI) yöntemiyle belirlenmiştir (Zengin ve ark., 2014). Mikroplate kuyucuklarına 2 mg/ml konsantrasyondaki 25 µl mantar ekstraktı ve fosfat tamponunda (pH=6.9 ve 6 mM sodyum klorür) hazırlanmış 50 µl α-amilaz çözeltisi eklenerek, 10 dakika süreyle 37°C'de inkübe edilmiştir. Ardından bu örneklere %0.05'lik 50 µl nişasta çözeltisi eklenmiştir. Aynı şekilde, α-amilaz enzim çözeltisi olmadan hazırlanmış reaksiyon reaktiflerine örnek çözeltisi ilave edilerek kör hazırlanmış ve karışım 10 dakika süreyle 37°C'de inkübe edilmiştir. 1 M 25 µl HCl eklenerek reaksiyon durdurulmuş ve ardından 100 µl iyot-potasyum iyodür çözeltisi ilave edilmiştir. Örneklerin ve körlerin absorbansları mikroplate okuyucuda 630 nm'de kaydedilmiştir. Körlerin absorbansları örneklerden çıkarılarak gerçek absorbanslara ulaşılmıştır. α-amilaz inhibitör aktiviteleri g ekstrakta akarboza eşdeğer (mmolAKAE/g) olarak sunulmuştur.



Bulgular ve Tartışma

Günümüzde küresel boyutlara ulaşan sağlık problemleri ve bunların tedavilerine yönelik yaklaşımlar bilim dünyasının en ilgili çekici konularındandır. Alzheimer, diyabet ve deri hastalıklarının toplumdaki görülme sıklıklarının 21. Yüzyılın başında artış göstermesi bu hastalıkların tedavileri için yeni stratejileri gerekli hale getirmiştir. Bu stratejiler arasında en çok kabul göreni anahtar enzimlerin inhibisyonudur. Bu teori belirtilen hastalıkların patolojilerinde rol oynayan enzimlerin (Alzheimer için AChE, BChE; Diabet için α -amilaz ve α -glukozidaz; deri hastalıkları için tirozinaz) inhibe edilmesi ve hastalıkların gözlenen patolojilerinde azalmayı kapsar. Alzheimer hastalığının fizyolojisine bakıldığında nöron ve akson kaybı ile asetilkolin seviyesinde azalma söz konusudur. Bundan dolayı asetilkolin seviyesini artırmak Alzheimer tedavisinde önemlidir. Asetilkolin düzeyini arttırmanın bir diğer yolu ise asetilkolini yıkan kolinesteraz enzimlerinin baskılanmasıdır. AChE ve BChE farklı genlerle kodlanan ancak özellikle substrat seçicilikleri ve bazı katalitik mekanizmalarındaki farklılıkları sebebiyle birbirinden ayrılan yaygın dağılımlı enzimlerdir (Howes ve ark., 2003). Yapılan araştırmalarda, kolinesteraz inhibisyonuna bağlı asetilkolin düzeyindeki artışların, Alzheimer hastalığının erken dönemlerindeki bilinç kayıplarını iyileştirebileceği belirtilmektedir ve bu amaçla Alzheimer tedavisinde galatamin, fizostigmin gibi sentetik kolinesteraz inhibitörleri geliştirilmiştir. Yapılan araştırmalarda bu sentetik inhibitörlerin çeşitli toksik etkileri olması ve kısa ömürlü olmaları klinik anlamda kullanımlarının sınırlandırılmalarına yol açmıştır (Melzer, 1998).

Tirozinaz bakır içeren bir enzim olup melanin sentezinin en önemli enzimidir. Bu işleviyle tirozinaz deri ve saç renginin oluşmasında görev alır. Tirozinaz enzimi ayrıca fenolik bileşiklerin oksidasyonunu katalizleyerek meyve ve sebzelerde koyulaşmadan sorumludur. Tirozinaz inhibisyonu deri hastalıklarında hiperpigmentasyonun tedavisinde temel

stratejidir. Ayrıca sadece dermatolojik bozuklukların tedavisinde değil esmerleşmenin engellenmesiyle gıda renklerinin korunmasında kullanılmaktadır. Hidrokinon, arbutin ve kojik asit bilinen tirozinaz inhibitörleridir. Bu inhibitörler beyazlatıcı ajanlar olarak kozmetik alanında kullanılmaktadır. Ancak bu bileşiklerin yan etkileri göz ardı edilememektedir (Cooksey ve ark., 1997; Briganti ve ark., 2003; Kim ve Uyama, 2005; Solano ve ark. 2006).

α -amilaz ve α -glukozidaz enzimleri karbohidrat sindiriminde görev alan anahtar enzimlerdir. Nişasta, α -dekstrin ve maltoz α -amilaz tarafından hidrolize edilir. α -glukozidaz ise ince barsakta disakkaritleri ve oligosakkaritleri glukoz monomerlerine hidrolize eder. Bu sebeple α -amilaz ve α -glukozidaz enzimlerinin inhibisyonu artan kan glukoz seviyesinin azaltılmasında önemli bir stratejidir. Akarboz ve miglitol gibi glukoz seviyesini düşüren inhibitör ilaçların yerine doğal inhibitörlerin önemi dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından yapılan öneriden sonra daha da artmaktadır (Laube, 2002; Singh ve ark., 2010).

Bu bağlamda bahsedilen enzimlerin inhibisyonlarına yönelik inhibitörlerin geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Mantarların bu noktada doğal enzim inhibitörlerinin bir kaynağı olabileceği çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur (Şekil 2) (Afrin ve ark., 2016; Gheibi ve ark., 2016).

Çalışmamızda *G. lucidum*'un kültür ve yabani örneklerinin su ekstraktlarının enzim inhibitör özellikleri spektrofotometrik yöntemler kullanılarak belirlenmiş ve sonuçlar Tablo 1'de sunulmuştur. Sonuçlara genel olarak bakıldığında yabani toplanan *G. lucidum* ekstraktının kültür ortamından elde edilen *G. lucidum*'a kıyasla daha güçlü inhibitör özelliklere sahip olduğu görülmektedir. Enzim inhibitör etkinliği AChE ve α -amilazda her iki *G. lucidum* ekstraktı için birbirlerine oldukça yakın iken, BChE ve tirozinaz üzerine olan inhibitör etkiler arasında önemli farklılıklar gözlenmiştir.



Şekil 2. Yeni nesil ilaçlar için bir kaynak: Mantarlar.

Tablo 1. *G. lucidum*'un Türkiye'deki yabani ve kültüre alınmış formlarının sulu ekstraktlarının enzim inhibitör özellikleri

Parametreler	Kültür Form	Yabani Form
Asetilkolinesteraz inhibisyonu (mgGALAE/g ekstrakt)	0.92±0.01*	1.02±0.01
Butirilkolinesteraz inhibisyonu (mgGALAE/g ekstrakt)	0.30±0.04	1.29±0.37
Tirozinaz inhibisyonu (mgKAE/g ekstrakt)	0.59±0.01	9.04±0.01
α-amilaz inhibisyonu (mmolACAE/g ekstrakt)	0.14±0.01	0.18±0.01
α-glukozidaz inhibisyonu (mmolACAE/g ekstrakt)	0.60±0.04	1.11±0.01

*Üç paralel ölçümün ortalaması±standart sapma. GALAE: Galantamin eş değeri; KAE: Kojik asit eşdeğeri; ACAE: Akarboz eş değeri



Zengin ve ark. (2015) *Ganoderma applanatum* ve *Ganoderma resinaceum* ekstraktlarının biyolojik ve kimyasal özelliklerini araştırdıkları çalışmalarında enzim inhibitör özellikleri rapor etmişlerdir. Çalışmalarında genel olarak metanol ekstraktı su ekstraktlarına kıyasla daha yüksek etkinlik göstermiştir. Su ekstraktlarına bakıldığında *G. applanatum*'un AChE, BChE ve α -glukozidaz üzerine inhibitör etkinliği sırasıyla şu şekildedir: 1.58 mgGALAE/g ekstrakt, 0.70 mgGALAE/g ekstrakt ve 0.53 mmolACAE/g ekstrakt. *G. resinaceum*'un sulu ekstraktlarının AChE, BChE ve α -glukozidaz üzerine inhibitör etkinliği sırası ise şu şekilde tespit edilmiştir: 0.62 mgGALAE/g ekstrakt, 1.35 mgGALAE/g ekstrakt ve 0.78 mmolACAE/g ekstrakt. Bununla birlikte tirozinaz ve α -amilaz üzerine herhangi bir inhibitör etki gözlemlenmemiştir. Çalışmamızda ise hem yabani hem de kültür *G. lucidum* su ekstraktlarının çalışılan tüm enzimlere karşı inhibitör aktivite sergilediği tespit edilmiştir.

Yine çeşitli çalışmalarda *G. lucidum*'dan elde edilen aktif bileşenlerin önemli derecede inhibitör özellikler sergiledikleri rapor edilmiştir. Bu çalışmaların büyük çoğunluğu kolinesteraz ve nöroprotektif etki üzerine yoğunlaşmıştır.

Örneğin Lee ve ark. (2011) *G. lucidum*'dan kolinesteraz inhibitör etkileri oldukça yüksek olan triterpenoidleri izole etmişlerdir. Yine yapılan çeşitli çalışmalarda *G. lucidum*'un α -amilaz ve α -glukozidaz enzimleri üzerine güçlü aktiviteler sergiledikleri rapor edilmiştir (Kim ve Nho, 2004; Santhoshkumar ve Nagarajan, 2014). Ayrıca ülkemizde halk arasında *G. lucidum*'un kapsül, çay ve kahve gibi ürünlerinin tüketiminin özellikle diyabet hastalarına iyi geldiği ifade edilmektedir. Bu noktadan hareketle, *G. lucidum*'un enzim inhibitör potansiyeli açısından oldukça önemli bir konumda olduğu söylenebilir. Ayrıca ek olarak birçok mantarın enzimlerin doğal bir kaynağı olarak kullanılabileceği rapor edilmiş ve bu durum mantarların tıbbi açıdan potansiyellerini ortaya koymuştur.

Çalışmamızın sonuçlarına göre *G. lucidum*, doğal enzim inhibitörlerin kaynağı olarak yeni ilaçların dizaynında oldukça önemli bir potansiyele sahiptir. Bununla birlikte yapılacak yeni çalışmalarla ülkemizdeki yabani ve kültür *G. lucidum*'un aktif bileşenlerinin izolasyonu ve bunların olası toksik özelliklerinin araştırılması gerekmektedir.

Kaynaklar

- Afrin S., Rakib M.A., Kim B.H., Kim, J.O., Ha Y.L, *Eritadenine from edible mushrooms inhibits activity of angiotensin converting enzyme in vitro*. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 64: 2263-2268 (2016).
- Berger A., Rein D., Kratky E., Monnard I., Hajjaj H., Meirim I., Piguet-Welsch C., Hauser J., Mace K., Niederberger P., *Cholesterol-lowering properties of Ganoderma lucidum in vitro, ex vivo, and in hamsters and minipigs*, Lipids in Health and Disease, 3: 1-12 (2004).
- Borchers A.T., Stern J.S., Hackman R.M., Keen C.L., Gershwin M.E., *Mushrooms, tumors and immunity*, Proceedings of The Society for Experimental Biology and Medicine, 221: 281-293 (1999).
- Briganti S., Camera E., Picardo M., *Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation*, Pigment Cell & Melanoma Research, 16: 101-110 (2003).
- Cooksey C.J., Garratt P.J., Land E.J., Pavel S., Ramsden C.A., Riley P.A., Smit N.P., *Evidence of the indirect formation of the catecholic intermediate substrate responsible for the autoactivation kinetics of tyrosinase*, The Journal of Biological Chemistry, 272: 26226-26235 (1997).
- Ellman G.L., Courtney, K.D., Andres, V., Featherstone, R.M., *A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity*, Biochemical Pharmacology, 7: 88-95 (1961).



- Gheibi N., Zavareh S.H., Behbahani G.R., Haghbeen K., Sirati-sabet M., Ilghari D., Chegini K.G., *Comprehensive kinetic and structural studies of different flavonoids inhibiting diphenolase activity of mushroom tyrosinase*, Applied Biochemistry and Microbiology, 52: 304-310 (2016).
- Hobbs C., *Medicinal Mushrooms: An Exploration of Tradition, Healing and Culture*, Botanica Press, Santa Cruz, CA. (1995).
- Howes M.J.R., Houghton P.J., Perry N.S.L., *Plants with traditional uses and activities, relevant to the management of Alzheimer's disease and other cognitive disorders*, Phytotherapy Research, 17: 1-18 (2003).
- Huie W.C., Din X., *Chromatographic and electrophoretic methods for Linghzi pharmacologically active components*, Journal of Chromatography B, 812: 241-257 (2004).
- Kim H.W., Shim M.J., Kim B.K., *Ganoderma lucidum (Curt.:Fr.) P. KARST. (Aphyllphoromycetidae) inhibits proliferation of human peripheral blood lymphocytes by blocking interleukin-2 secretions*, International Journal of Medicinal Mushrooms, 2: 313-321 (2004).
- Kim Y.J., Uyama H., *Tyrosinase inhibitors from natural and synthetic sources: structure, inhibition mechanism and perspective for the future*, Cellular and Molecular Life Sciences, 62(15): 1707-23 (2005).
- Kim S.D., Nho H.J., *Isolation and characterization of α -Glucosidase inhibitor from the fungus Ganoderma lucidum*, Journal of Microbiology, 42: 223-227 (2004).
- Laube H., *Acarbose: An update of its therapeutic use in diabetes treatment*, Clinical Drug Investigation, 22: 141-156 (2002).
- Lee I., Ahn B., Choi J., Hattori M., Min B., Bae K., *Selective cholinesterase inhibition by lanostane triterpenes from fruiting bodies of Ganoderma lucidum*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21: 6603-6607 (2011).
- Melzer D., *New drug treatment for alzheimer's diseases: lessons for healthcare policy*, British Medical Journal, 316: 762-764 (1998).
- Orhan D.D., Senol F.S., Hosbas S., Orhan I.E., *Assessment of cholinesterase and tyrosinase inhibitory and antioxidant properties of Viscum album L. samples collected from different host plants and its two principal substances*, Industrial Crops and Products, 62: 341-349 (2014).
- Palanisamy U.D., Ling L.T., Manaharan T., Appleton D., *Rapid isolation of geraniin from Nephelium lappaceum rind waste and its anti-hyperglycemic activity*, Food Chemistry, 127: 21-27 (2011).
- Santhoshkumar S., Nagarajan N., *In vitro antioxidant and antidiabetic activity of methanol extract of wild mushroom Ganoderma lucidum (Curtis) P. Karst*, International Journal of Biosciences and Nanosciences, 1: 77-85 (2014).
- Singh J., Dartois, A., Kaur, L., *Starch digestibility in food matrix: A review*, Trends in Food Science & Technology, 21: 168-180 (2010).
- Solano F., Briganti S., Picardo M., Ghanem G., *Hypopigmenting agents: an updated review on biological, chemical and clinical aspects*, Pigment Cell & Melanoma Research, 19: 550-571 (2006).
- Tocco G., Fais A., Meli G., Begala M., Podda G., Fadda M.B., Corda M., Attanasi O.A., Filippone P., Berretta S., *Peg-immobilization of cardol and soluble polymer-supported synthesis of some cardol-coumarin derivatives: preliminary evaluation of their inhibitory activity on mushroom tyrosinase*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19: 36-39 (2009).
- Tundis R., Loizzo M.R., Menichini F., *Natural products as alpha-amylase and alpha-glucosidase inhibitors and their hypoglycaemic potential in the treatment of diabetes: An update*, Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 10: 315-331 (2010).



- Wasser S.P., Weis A.L., *Therapeutic effects of substances occurring in higher basidiomycetes mushrooms: a modern perspective*, Critical Reviews in Immunology, 19: 65-96 (1999).
- Zengin G., Sarikurkcu C., Aktumsek A., Ceylan R., *Sideritis Galatica Bornm.: A source of multifunctional agents for the management of oxidative damage, Alzheimer's and diabetes mellitus*, Journal of Functional Foods, 11: 538-547 (2014).
- Zengin G., Sarikurkcu C., Gunes E., Uysal A., Ceylan R., Uysal S., Güngör H., Aktumsek A., *Two Ganoderma species: profiling of phenolic compounds by HPLC–DAD, antioxidant, antimicrobial and inhibitory activities on key enzymes linked to diabetes mellitus, Alzheimer's disease and skin disorders*, Food Function, 6: 2794-2802 (2015).