




## *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. ve Farmakolojik Açından Önemi

## *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. and its Pharmacological Importance

 Alev ÖNDER<sup>a</sup>,  
 Ahsen Sevde ÇINAR<sup>a</sup>,  
 Meltem CANATAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Farmakognozi AD,  
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Ankara, TÜRKİYE

Received: 29.01.2019  
Received in revised form: 30.03.2019  
Accepted: 02.04.2019  
Available online: 04.04.2019

Correspondence:  
Alev ÖNDER  
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Farmakognozi AD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
pharmacogalev@gmail.com

**ÖZET** *Cordyceps sinensis*, Uzak Doğu'da özellikle Çin, Nepal ve Tibet'in yüksek platolarında yetişen çok değerli ve nadir bulunan tıbbi bir mantardır. Çin'de MS 620'ye kadar uzanan yazılı literatürde; büyümlü bir yaratık, hayvan ve bitki olarak tanımlanan tür, Geleneksel Çin Tıbbında yüzyıllardan beri ilaç olarak kullanılmaktadır. Caterpillar fungus, Dong Chong Xia Cao, Çin tıbbi mantarı veya Yarsagumba olarak da bilinen *Cordyceps sinensis*, taksonomik olarak Ascomycota (keseli mantarlar) sınıfı, Clavicipitaceae familyasında yer alan entomopatojen bir canlı türüdür. Meyveli gövdenin morfolojik özellikleri; hafif silindirik, çubuk şeklinde, renk olarak da sarımsı-turuncu veya kırmızımsı-turuncu renge sahip olarak tanımlanmaktadır. Bu mantar geleneksel olarak ishal, baş ağrısı, öksürük, romatizma, karaciğer ve böbrek hastalıkları, diyabet, yorgunluk gibi hastalıklar için binlerce yıldan beri kullanılmaktadır. Kimyasal içeriğinde bulunan nükleozitler, polisakkaritler, steroller, proteinler, vitaminler, mineraller sayesinde tıbbi olarak antitümör, immünomodülatör, antioksidan, antidiyabetik, cinsel gücü artırıcı, yorgunluk giderici, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını iyileştirici etkiler göstermesinin yanı sıra besin değeri olarak da önemli bir tıbbi mantardır. Kimyasal içeriğine bakıldığında, sahip olduğu nükleozit grubuna ait olan kordisepin ve kordisepik asit başlıca bileşenler olarak öne çıkmaktadır. *Cordyceps sinensis*, son yıllarda tüm dünyada popüler doğal ürünler arasında yerini almıştır. Özellikle antioksidan ve immünomodülatör etkileri nedeniyle, antitümör olarak kullanımı göze çarpmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada, önemli farmakolojik etkilere sahip olan ve tıbbi olarak kullanılan *Cordyceps sinensis* hakkında daha detaylı bilgi verilmesi, üzerine yapılmış olan araştırmaların sunulması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** *Cordyceps sinensis*; *Hepialus armoricanus*; mantar

**ABSTRACT** *Cordyceps sinensis* is a very precious and rare medicinal fungus that grows in the Far East, especially in China, Nepal, and Tibet on high altitude platelets. According to the literature, since 620 AC in China, the species described as a magical creature, animal and plant, has been used as a medicine in Traditional Chinese Medicine for centuries. *Cordyceps sinensis*, also known as Caterpillar fungus, Dong Chong Xia Cao, Chinese caterpillar fungus and Yarsagumba. Taxonomically, it is an entomopathogenic species in the Ascomycota class and the Clavicipitaceae family. The morphological features of the fruit body are in the form of a slightly cylindrical, rod-shaped. The color is defined as yellowish-orange or reddish-orange. This fungus has traditionally been used for thousands of years for diseases such as diarrhea, headache, cough, rheumatism, liver and kidney diseases, diabetes, and fatigue. The chemical content of the fungus includes nucleosides, polysaccharides, sterols, proteins, vitamins and minerals. These components have both antitumor, immunomodulatory, antioxidant, antidiabetic, sexual potency boosters, relieving fatigue, improving kidney function and liver function, and high nutritional value. In its chemical content, cordycepin and cordycepic acid, which belong to the nucleoside group, are the main components. *Cordyceps sinensis* has become very popular all over the world in recent years. Recently, using the fungus due to its antitumor effect is prominent and its antioxidant and immunomodulatory effects support this effect. For this reason, the studies conducted on *Cordyceps sinensis*, which has significant pharmacological effects and medicinal importance, are compiled and presented in this review.

**Keywords:** *Cordyceps sinensis*; *Hepialus armoricanus*; fungus

**C***ordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. (Caterpillar fungus), birçok farklı mantar türü içinde en ilginç ve en önemli mantar türlerinden biri olarak bilinmektedir. Çin, Nepal ve Tibet'in yüksek platolarındaki tırtılların üzerinde yaşayan çok sayıda mantar ailesine ait olup, "tırtıl mantarı" olarak adlandırılmaktadır. Çin tırtıl mantarı veya Yarsagumba olarak da bilinen böcek kaynaklı bir mantar türü olan *C. sinensis*, taksonomik olarak Ascomycota (keseli mantarlar) sınıfı, Clavicipitaceae familyasında yer almaktadır.<sup>1,2</sup> Nadir bulunan, egzotik tıbbi bir mantar olan *C. sinensis*, Çince "kış solucanı ve yaz otu" anlamına gelen "Dong Chong Xia Cao" adıyla da bilinmektedir.<sup>3</sup> Böcek ve tırtıllarla beslenen bir mantar türü olması nedeni ile, terminolojide adı "entomopatojen" olarak bilinmektedir. *C. sinensis* mantarı, oldukça ilginç bir gelişim periyoduna sahiptir. Bu mantar türü, çok yükseklerde yetişmesi ve hasat edilmesi zor olan bir tür olması nedeni ile bilinen en pahalı ürünlerden ve ilaçlardan biri olmuştur. Tarihte, yüksek fiyata sahip olan ve nadir bir mantar olmasından dolayı, yalnızca Çin imparatorlarının ve soyluların kullandığı, değerli, nadir ve özel bir ilaç olarak bilinmektedir. Çin'de MS 620'ye kadar uzanan yazılı literatürde; büyüdü bir yaratık, hayvan ve bitki olarak tanımlanan tür, Geleneksel Çin Tıbbi (TCM)'nda yüzyıllardan beri ilaç olarak kullanılmakta ve şifalı bitkiler arasında yer almaktadır. Çin ilaç teorisine göre, *C. sinensis*, "Yin" besleyici ve "Yang" canlandırıcı aktiviteleri nedeni ile kullanılmakta ve sağlıklı yaşam kaynağı olarak nitelendirilmektedir.<sup>4</sup> *C. sinensis*'in biyoaktif bileşenleri ve biyolojik etkileri incelendiğinde, etkilerinin tek bir aktif bileşenden değil, ekstresinde yer alan birçok aktif bileşenin kombine/sinerjik etkisinden kaynaklandığı vurgulanmaktadır.<sup>1</sup>

Bu çalışmada, önemli etkilere sahip olan *C. sinensis* mantarı ele alınarak; sistematikteki yeri, botanik özellikleri, ekolojisi, tarihçesi ve geleneksel kullanımı, besin değeri, kimyasal içeriği, farmakolojik etkileri, yan etkileri, preparatları ve kullanılmaması gereken durumların, literatür çalışmaları ile birlikte sunulması amaçlanmıştır. Bu süreçte literatür taraması yaparken "Pubmed, Science Direct, Scopus, Google Academic" gibi arama motorlarından ve Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Kü-

tüphanesinden yararlanılmış ve ulaşılan sonuçlar değerlendirilmiştir.

## GENEL BİLGİLER

*Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc., mantarlar alemi- nin Ascomycota bölümünde yer alan ve Clavicipitaceae familyasına ait olan *Cordyceps* cinsinin bir türü olarak sınıflandırılmaktadır.<sup>5</sup> Hypocreales takımındaki Clavicipitaceae familyası, mantarlar aleminin en önemli familyalarından biri olarak kabul edilmektedir. Üyelerinin tamamı zorunlu parazit olan bu familyanın 43 cins ve 321 türe sahip olduğu belirtilmektedir. *Cordyceps* cinsi de bu familyaya dâhil olan, önemli türleri içeren bir cins olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>1,6</sup> *Cordyceps*, keşfedilen 400 kadar türünün yanında henüz keşfedilmemiş türleri de olan asklı (sporlarını askus adı verilen bir boruda taşıyan mantarlar) mantarlardan biri olarak kayıtlıdır. Bu cinsin 750 ve üzerinde türe sahip olduğu da söylenmektedir. En iyi bilinen Ascomycetes parazit mantarların bir cinsi olup, endoparazit olarak; böcek, diğer artropodlar ve yalnızca birkaç mantar üzerinde hareket etmektedir. Tüm türler endoparazit olup, genel olarak böcekler ve eklem bacaklıların üzerinde yaşamaktadır.<sup>7</sup> *C. sinensis*, hem Çin tıbbında hem de modern tıpta kullanılan oldukça değerli bir tıbbi mantar olarak tanımlanmaktadır. Çin, Tibet ve Nepal'in dağlık bölgelerinde, 3500-5000 m yükseklikte, Himalayaların nemli ve serin çayırlarında yetişen, bulunması ve hasat edilmesi oldukça zor olan çok değerli tıbbi bir mantar olarak kayıtlıdır.<sup>8</sup> Bir tırtıl ve bir mantarın son derece ilginç bir kombinasyonu olan bu mantarın ortalama ağırlığı 300-500 mg'dır.<sup>9</sup> Doğada parazit olan sporları, bazı güve türlerinin (*Hepialus armoricanus*) larvalarına yerleşerek bedenlerine girmektedir.<sup>2</sup> Yani, bu mantarın sporları, Tibet'in yüksek platolarında bulunan *H. armoricanus* larvalarını enfekte etmekte, özellikle larvaların beyinine saldırmakta, mantar olgunlaşmaya başladıkça enfekte olmuş böceklerin %90'ından fazlasını mumyalaştırmakta ve öldürmektedir.<sup>10</sup>

## ETİMOLOJİK BİLGİ

*Cordyceps sinensis* farklı dillerde çeşitli şekillerde adlandırılmaktadır. Bunlar; "Caterpillar fungus,

*Cordyceps mushroom*” (İngilizce), “Totsu kasu, Tochukasu” (Japonca), “Hia Tsao Tong Tchong, Dong Chong Xia Cao” (Çince), “*Cordyceps sinensis*” (Latince), “Tırtıl mantarı” (Türkçe), “Yarsagumba, Yarcha Gumba”, “Keera jhar, Jeevan buti, Keeda ghash, Chyou kira, Sanjeevani booti” (Nepalce) olarak bilinmektedir.<sup>9</sup>

## YETİŞME VE KÜLTÜR

*Cordyceps sinensis*, deniz seviyesinden 3500-5000 m yükseklikte daha fazla yayılış gösteren, bir yıllık parazit bir mantar olarak bilinmektedir. Ayrıca, Nepal (Darchula ve Dolpa en göze çarpan ilçeler), Tibet ve Çin’in modern eyaletleri olan Sichuan, Gansu, Hubei, Zhejiang, Shanxi, Guizhai Qinghai ve Yunnan’ın dağlık Himalaya bölgelerinde, soğuk, çimenli, alpin çayırlarda yetiştiği belirtilmektedir.<sup>2</sup> Sınırlı bölgelerde yetişmesi nedeni ile “Himalaya Altını” olarak da bilinmektedir. Olgunlaşan mantar büyüyerek yaza doğru toprak yüzeyine çıkmaktadır. Nisan ayından Ağustos ayına kadar hasat zamanı devam etmektedir.<sup>9</sup> *C. sinensis*’in ekosistemi, yetiştiği bölgelerin kısıtlanması, üzerinde yapılan fazla sayıda araştırmalar ve ekonomik değeri nedeni ile olumsuz etkilenmektedir. Doğal Bitkisel Kaynaklar’ın Korunması Yönetmeliği’nde 1987 yılında yayımlanmış olmasına rağmen, doğal *C. sinensis* veriminin hızla azaldığı belirtilmektedir.<sup>11</sup>

## TARİHÇE

*Cordyceps sinensis* mantarıyla ilgili, ilk yazılı kayıttın MS 620 yılında Tang Hanedanlığı zamanına dayandığı bilinmektedir. Kaynaklarda, hayvandan bitkiye mucizevi bir şekilde dönüşüm yaşayan bir yaratıktan bahsedilmekte ve konuyla ilgili yayımlanmış çalışmaların ise hâlâ devam ettiği söylenmektedir. Mantar, Antik Tibet ve Nepal Himalayalarında Yak Çobanları aracılığıyla keşfedilmiş, adı ile birlikte de ilk kez Tibetli bir doktor olan Nyamnyi Dorje tarafından 15. yüzyılda kayıt altına alınmıştır.<sup>12</sup> Bilimsel ve güvenilir ilk tasvirinin ise 1757 yılında “New Compilation of Materia Medica”da Wu-Yiluo tarafından ele alınarak hazırlandığı belirtilmektedir. İlkbaharda, yükseklerde, hayvanlarını otlattıktan sonra hayvanların çok güçlü ve enerjik olduklarını saptayan çobanlar,

buna, *C. sinensis* mantarının neden olduğunu keşfetmişlerdir. Daha sonra mantarı kendileri de tüketip, özellikle fiziksel olarak iyi hissettiklerinde mantarın tıbbi etkileri konusunda ikna olmuşlardır. Enerjiyi ve dayanıklılığı artırıcı, libido yükseltici ve afrodisyak etkiye sahip olduğu tüm bu gözlemlerin sonunda keşfedilmiştir. Batıdaki ilk yayın, 18. yy.’da Fransız Cizvit Rahibi olan “Perennin Jean Baptiste du Halde” tarafından yapılmıştır.<sup>13</sup> *C. sinensis*, 1964 yılından beri Çin Farmakopesi’nde bitkisel bir ilaç olarak resmi olarak yerini almıştır.<sup>14</sup> Ayrıca, son yıllarda Batı’da bu kadar popüler olması, 1993 olimpiyat oyunlarında bu mantarı kullanan beş Çinli kadın atletin dünya rekoru kırarak birinci olmasına da dayanmaktadır.<sup>15</sup>

## GELENEKSEL KULLANIM

*Cordyceps*’in geleneksel tedavide, akciğer ve böbrek çeperlerinde koruyucu ve iyileştirici bir etkisi olduğu belirtilmektedir. Geleneksel Çin Tıbbında *Cordyceps*, tavuk veya ördek çorbalarında, bütün tırtıl meyve gövdesinin pişirilmesiyle hazırlanmaktadır. Bu şekilde hazırlanan çorbaların solunum yolu hastalıkları, böbrek fonksiyon bozuklukları, hiperlipidemi ve hiperglisemi için kullanıldığı kayıtlı bulunmaktadır.<sup>16</sup> *C. sinensis*, eski Çin tıp kitaplarında ve Tibet tıbbında, tek bir ilaç olarak ya da diğer bitkilerle kombine olarak pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Geleneksel şifacılar, mantarı tüm hastalıklar için bir tonik olarak tavsiye etmekte ve yerel çobanlar da mantarı, süt üretimini artırmak ve sığırlarının üreme kapasitesini ve canlılığını iyileştirmek için kullanmaktadır. “Buda” topluluklarının, bir parça *C. sinensis*’i bir bardak yöresel içkilerinin (chang) içine koyup, 1 saat boyunca bırakıp, sabah ve akşam tonik olarak içtikleri kayıtlıdır. Bazı halk şifacılarının ise kanser, astım, bronşit, tüberküloz, diyabet, öksürük, soğuk algınlığı, erektil disfonksiyon, sarılık, alkolik hepatit gibi pek çok hastalığın tedavisinde *C. sinensis* mantarını kullandıkları belirtilmektedir.<sup>9</sup>

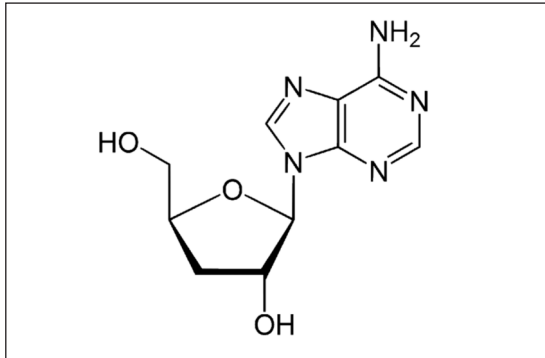
## FİTOKİMYASAL ÇALIŞMALAR

*Cordyceps sinensis* mantarı üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar sonucunda; nükleozitler, poli-

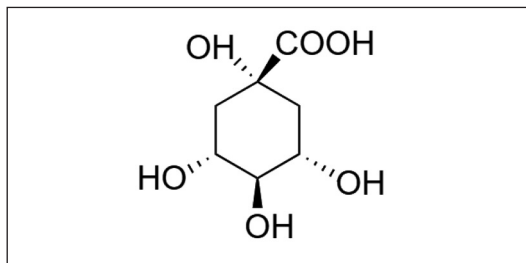
sakkaritler ve steroller gibi bileşiklerin varlığı anlaşılmıştır. Ayrıca bu gruplara ait bileşiklerin, mantarın besin değerleri üzerine de etkisi bulunmaktadır.<sup>17</sup>

## NÜKLEOZİTLER

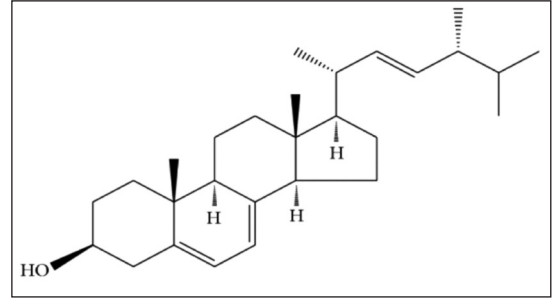
Nükleozit, bir azot bazının ve bir pentozun glikozit bağı ile bağlanmasıyla oluşan bir yapı olarak tanımlanmaktadır. *C. sinensis*'in önemli biyoaktif bileşenlerinin başında nükleozitlerin olduğu ve bu bileşenlerin mantarın besinsel değerine de oldukça büyük katkı sağladığı belirtilmektedir. Nükleozitler; adenin, adenozin, sitozin, sitidin, uridin, guanin, guanozin, hipoksantin, inozin, timidin, timin, 2-deoksiuridin ve kordisepin olarak belirlenmiştir.<sup>1</sup> Kordisepin (3-deoksiadenozin) ve kordisepik asit (1,3,4,5-tetrahidroksi sikloheksanoik asit/kinik asitin bir izomeri) en aktif bileşenler olarak belirtilmektedir (Şekil 1, Şekil 2). Meyveli gövde ile korpus karşılaştırıldığında kordisepin miktarı %0,97-0,36 oranları arasında farklılıklar göstermektedir. Kordisepinin yapısı, hüresel nükleozit adenozin ile çok benzemekte ve bu nedenle bir nükleozit analogu gibi davranmakta, ancak yapısında 3'hidroksil grubunun olmaması adenozinden farkını göstermektedir.<sup>18</sup>



ŞEKİL 1: Kordisepin (3-deoksiadenozin) kimyasal yapısı.



ŞEKİL 2: Kordisepik asidin kimyasal yapısı.



ŞEKİL 3: Ergosterol yapısı.

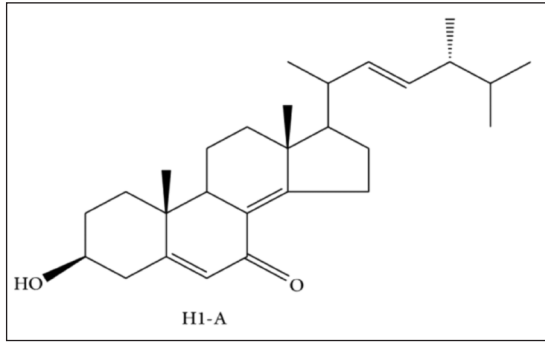
## POLİSAKKARİTLER

Polisakkaritler; karbonhidratların bir grubu olup, çok sayıda monosakkaritin glikozit bağı ile bağlanmasıyla oluşmaktadır. Bu bağlanma farklılığı da farklı özellikte polisakkaritin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. *Cordyceps sinensis*, toplam ağırlığının %3-8'i oranında polisakkarit içermektedir.<sup>19</sup> *Cordyceps* polisakkaritleri, esas olarak hücre dışı ve hücre içi polisakkaritler olarak belirlenmiş olup; heteropolisakkarit olan ekzopolisakkarit fraksiyonu (EPSF), suda çözünen CPS-1 ve CPS-2, asit yapıda bir polisakkarit olan APS (mannoz, glukoz ve galaktozdan oluşan asit yapıda bir polisakkarit) ve diğer polisakkaritler olarak *C. sinensis*'in yapısındaki polisakkaritlere örnek olarak verilebilmektedir.<sup>1</sup>

## STEROLLER

Bu mantar türünün sterol bileşenleri de kimyasal içeriğinde yer almakta, önemli fizyolojik görevler ve biyolojik aktiviteler üstlenmektedir. Ergosterol, bu mantarda yer alan önemli sterollerden biridir (Şekil 3). *C. sinensis* içerisindeki ergosterol, serbest veya bağlanmış halde bulunmaktadır.<sup>20</sup> Ergosterolün gıda, yem ve farmasötik ham madde olarak kullanım alanları da oldukça geniştir. Ayrıca, steroid hormon ilaçlarının üretiminde önemli bir ham madde olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>21</sup> Ergosterolün yanında H1-A yapısında bir sterolün de bu mantardan izole edildiği ve TCM'de kullanılan bir bileşik olduğu belirtilmektedir (Şekil 4). H1-A bir ergosterol türevidir ve yapısı testosteron ve dehidroepiandrosterondan oluşmaktadır.

*C. sinensis*'ten izole edilen diğer iki sterol ise ergosterol -3-O-β-D- glukopiranozit ve 22,23-dihidro ergosterol -3-O-β-D- glukopiranozit adı ile



ŞEKİL 4: H1-A bileşiğinin yapısı.

bilinmektedir. Ayrıca,  $5\alpha$ ,  $8\alpha$ -epidioksi-24 (*R*)-metilkolesta-6,22-dien- $3\beta$ -D-glukopiranozit ve  $5\alpha$ , $6\alpha$ -epoksi-24(*R*)- metilkolesta -7,22-dien- $3\beta$ -ol ise metanol ekstresinde saptanmış bileşikler olarak yer almaktadır.<sup>22</sup>

#### PROTEİNLER (AMİNOASİT VE POLİPEPTİTLER)

*Cordyceps sinensis*'teki proteinlerin çoğu, hücre içi proteazlar ve hücre dışı proteazlar dâhil olmak üzere enzim yapısında bulunmaktadır. Ayrıca, bu mantarda çok sayıda aminoasit de saptanmış olup, en fazla triptofanın bulunduğu rapor edilmiştir. Bu enzimler sırasıyla ayrıntılı olarak aşağıda açıklanmaktadır:

**CSDNaz:** Divalent iyonları olmayan, asidik bir pH ile hareket eden yeni bir deoksiribonükleaz (DNaz) *C. sinensis*'ten izole edilmiş ve CSDNaz olarak adlandırılmıştır. DNaz'lar yapısal olarak DNaz I ve DNaz II olarak iki sınıfa ayrılmaktadır. CSDNaz ikinci gruba ait bir enzimdir ve bu enzim ilk olarak 1960'lı yıllarda biyokimyasal olarak çalışılmıştır.<sup>23</sup>

**CSP:** CSP olarak adlandırılan ve fibrinolitik aktiviteye sahip serin proteaz, molekül ağırlığı olan tek bir polipeptit zinciridir. Aktif bölgeye yakın serbest sistein kalıntısı olan hücre dışı proteazdır. *C. sinensis*, klinik çalışmalarda önemli bir rol oynayan birçok aminoasit ve peptit içermektedir. Örneğin; *C. sinensis*'teki bazı polipeptit makromoleküllerinin, sıçanların ortalama arteriyel basıncında önemli ölçüde azalmaya sebep olduğu belirtilmektedir.<sup>24</sup>

**Kordimin:** *C. sinensis*'ten elde edilmiş peptit yapısında bir bileşiktir.<sup>25</sup>

**Kordisepeptid A:** *C. sinensis*'in kültüründen izole edilen yeni bir siklodipeptit yapısında bileşiktir.<sup>26</sup>

**Kordisemit A ve B:** Kültüre alınmış *C. sinensis*'in ekstresinden izole edilmiştir.<sup>27</sup>

#### BESİN DEĞERİ

*Cordyceps sinensis*'te insan vücuduna faydalı, besin değeri açısından önemli çeşitli aminoasitler, vitaminler ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_{12}$  ve K gibi), temel bazı elementler (Mg, Fe, Cu, Mn, Zn, Se, Al, Si, Ni, Sr, Ti, Cr, K, Na, Ca), monosakkarit, oligosakkaritler, çeşitli tıbbi açıdan önemli polisakkaritler, proteinler, steroller, nükleozitler, karbonhidratlar bulunmaktadır.<sup>28</sup> Meyveli gövdede yaklaşık %70 oranında doymamış yağ asitleri (palmitik, linoleik, oleik asit ve stearik asit) mevcuttur. Polisakkaritler, toplam ağırlığının %3-8'i kadar saptanmış olup, ayrıca yapılan başka bir çalışmada; doğal olarak yetişen *C. sinensis*'in ortalama %25 protein, %8,4 yağ, %18,5 lif, %29 karbonhidrat ve %4,1 kül içeriğine sahip olduğu saptanmıştır.<sup>4</sup> *C. sinensis*'teki en önemli aktif bileşenlerinden biri nükleozitler olarak bilinmektedir. Mantarın fermentasyonu sırasında ergosterol seviyesi kültür zamanına göre değişmektedir. Ergosterolün vitamin D sentezi için gerekli bir bileşik olduğu, bu mantarın kalitesinde belirleyici bir rol oynadığı da verilen bilgiler arasında yer almaktadır.<sup>18</sup>

#### FARMAKOLOJİK ETKİLER

*Cordyceps sinensis*'in önemli bileşiklere sahip olması sebebiyle güçlü farmakolojik ve biyolojik etkilere de sahip olduğu vurgulanmaktadır. En önemli etkilerinin başında, yüzyıllardan beri kullanılan yaşlanma karşıtı ve antikanser etkileri gelmektedir. Taze *Cordyceps*, kuru ve işlenmiş *Cordyceps* ile karşılaştırıldığında çok az nükleozit içerdiği, *Cordyceps* miselyumlarının ise, yüksek seviyelerde nükleozitler içerdiği anlaşılmıştır. Ayrıca, nem ve ısı doğal *Cordyceps*'teki nükleozit miktarını önemli ölçüde artırmaktadır.<sup>4</sup> Nükleozitleri yüksek oranda içeren bu mantarın, farmakolojik açıdan da bağımsızlığı artırdığı, yağ asitlerinin me-

tabolizmasını etkilediği, demirin bağırsaktan emilimine yardımcı olduğu ve gastrointestinal yaranmayı iyileştirdiği bildirilmektedir.<sup>29</sup> Bunun yanında, genel olarak nükleozitler; üretral inflamasyonu inhibe etmekte, beyin fonksiyonlarını iyileştirmekte ve en önemlisi insan immünitesini artırmaktadır.<sup>7</sup> Kısaca, *Cordyceps* preparatları ve bileşiklerinin antikanser, antioksidan, antiinflamatuar ve antimikrobiyal aktivitelerinin yanı sıra hepatik, renal, kardiyovasküler, solunum, sinir, cinsel ve immünolojik sistemlere etkisi dikkate değer bulunmaktadır.<sup>17</sup>

### ANTIOKSIDAN ETKİ

*Cordyceps sinensis*'in antioksidan aktiviteye sahip olduğuna dair yapılan pek çok çalışma bulunmaktadır. Antioksidan aktivite mekanizması; antiaging, antikanser, antiinflamatuar, antiateroskleroz ve immünomodülatör etkilerinin arkasındaki mekanizmalardan biri olarak gösterilmektedir. *C. sinensis*'ten hazırlanan sulu ve etanolü ekstrede, mantar tarafından üretilen bir ekzopolisakarit olan EPS-1'in kayda değer antioksidan aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>30</sup> Bununla birlikte, sulu ekstrenin, etanol ekstresinden süperoksit anyonları ve hidroksil radikalleri üzerinde daha güçlü bir inhibitör etki sergilediği anlaşılmıştır.<sup>31</sup> Hem doğal hem de kültüre alınmış *C. sinensis*'in, lipitperoksidasyon deneyi; 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) ve protein-peroksidasyon deneyi gibi *in vitro* deneyler kullanılarak doğrudan ve güçlü antioksidan aktiviteler gösterdiği belirlenmiştir.<sup>29,32</sup>

### ANTI-AGING (YAŞLANMA KARŞITI) ETKİ

*Cordyceps sinensis* ekstresinin, D-galaktoz ile uyarılarak yaşlandırılmış ve hadım edilmiş sıçanlara uygulanarak anti-aging etkisi incelenmiştir. Ayrıca, ekstrenin öğrenme ve hafıza üzerindeki etkisini incelemek için su labirenti ve adım aşağı kaçınma testleri kullanılmıştır. Ekstrenin, kaçış anında gecikme süresini kısalttığı ve yaşlandırılan farelerde hataların sayısını azalttığı saptanmıştır. Çalışma, ekstrenin yaşlanmış farelerde beyin fonksiyonunu ve antioksidatif enzim aktivitesini artırabildiğini ve hadım edilmiş sıçanlarda cinsel işlevi desteklediğini göstermektedir.<sup>33</sup>

### ANTİDİYABETİK ETKİ

*Cordyceps sinensis*'in sağlıklı hayvanlarda hipoglisemik, diyabetik hayvanlarda da antihiperglisemik etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. *C. sinensis*'ten elde edilen Cs-4 adı verilen ekstre ile 17 gün beslenen normal sıçanların (250 veya 500 mg/kg/gün), açlık kan glukoz seviyesinde sırasıyla %27 ve %24 azalma gözlenmiştir. Ayrıca, oral glukoz tolerans testlerinde de glukoz alımından sonra 0,5, 1,0 ve 2,0 saatte glukoz toleransını önemli ölçüde artırdığını göstermiştir.<sup>34</sup> Başka bir çalışmada, *Cordyceps* ekstresinin (Cs-4) 25 gün boyunca 2 g/kg/gün dozunda oral olarak uygulanması sonucunda, karbonhidrat alımından sonra vücuttaki insülin sekresyonunda daha az bir artış olmuş ve tüm vücudun glukoz kullanımı korunarak yararlı bir etki gözlenmiştir.<sup>35</sup> Diyabetik sıçanlarda, mantarın meyve veren organlarının (4 g/kg/gün) açlık insülin düzeyi üzerinde herhangi bir etkisi olmamasına rağmen ağırlığı azalttığı ve zayıflatılmış su alımını iyileştirdiği literatürde kayıtlı bulunmaktadır. Diyabetik sıçanlarda açlık kan glukoz düzeyi ve serum fruktozamin konsantrasyonu düzenlemiştir. Bununla birlikte, bu deneyde, *C. sinensis*'in, diyabetik sıçanların serum trigliseridleri ve kolesterol konsantrasyonları üzerinde hiçbir etkisi olmadığı da anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda, *Cordyceps*'in standarde edilmiş bir fermentasyon ürününün, normal sıçanlarda glukoz metabolizmasını ve insülin duyarlılığını artırdığı ispatlanmış olup, *Cordyceps*'in bu amaçla fonksiyonel bir gıda olarak geliştirilebileceği fikri de doğmuştur.<sup>36</sup>

### ANTİTÜMÖR ETKİ

*Cordyceps sinensis*'in çeşitli yollarla antitümör aktivite göstermesi üzerine çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Hem doğal hem de kültür yolu ile elde edilen *Cordyceps*'in antitümör etkileri saptanmıştır.<sup>7,11,29</sup> *Cordyceps* üzerinde yapılan *in vivo* çalışmalarda, Ehrlich karsinoması ve meth-A fibrosarkomu, B16 melanomu, EL-4 lenfoma, Lewis akciğer karsinoması üzerinde inhibitör etkisi olduğu kayıtlı bulunmaktadır.<sup>37-39</sup> Farelerde, akciğer karsinoması ve H22 tümörleri üzerinde de çalışmalar yapılmıştır.<sup>40,41</sup> Ayrıca, *C. sinensis*'in, farelerde Taxol ile uyarılan lökopenin bastırıcı etkisini

tersine çevirmesi nedeni ile kanser tedavisi için diğer kemoterapi yöntemleriyle birlikte kullanılabilirliği de anlaşılmıştır.<sup>42</sup> Diğer bir çalışmada; *Cordyceps*, Lewis akciğer karsinomu, B16 melanomu, lenfositik (Jurkat), prostat (PC3), meme (MCF7), hepatoselüler (HepG2, Hep3B), kolorektal (HT-29) ve HCT116 dâhil olmak üzere çeşitli tümör hücrelerine karşı doğrudan sitotoksik aktivite göstermiştir.<sup>38,40,43</sup> Ayrıca, tümör hücreleri üzerinde sitotoksik bir etkiye sahip olmasına rağmen, normal hücrelere karşı herhangi bir sitotoksikite göstermediği de kaydedilmiştir.<sup>38</sup> Başka bir çalışmada, *C. sinensis*'in sıcak sulu ekstresi, *in vivo* ve *in vitro* antitümör aktivitesi için test edilmiş, ekstrenin sitotoksik etkisi Ehrlich karsinom hücrelerinde veya Meth A'da *in vitro* olarak bulunamasa da tedavi edilen farelerin hayatta kaldığı görülmüştür. Bu sonuçlar, antitümör etkinin, immünomodülatör etki ile ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.<sup>44</sup> Yine, *C. sinensis*'in sulu ekstresinin etkisi araştırılmış ve özellikle antikanser ve antimetastatik etkilerine odaklanılmıştır. Bir bileşeni olan kordisepinin, kanser hücreleri tarafından indüklenen trombosit agregasyonunu inhibe ederek, matriks metalloproteinaz (MMP)-2 ve MMP-9'un aktivitesini inhibe ederek, metalloproteinaz doku inhibitörünün sekresyonunu hızlandırarak ve kanser hücrelerinin yayılmasını önleyerek antimetastatik bir etki gösterdiği anlaşılmıştır.<sup>45</sup> Kordisepin bileşiğinin, adenosin ile benzerliğinden dolayı hücrelerdeki çeşitli moleküler süreçlere katılabileceği (DNA ve/veya RNA sentezi gibi) düşünülmekte; purin biyosentezi, DNA/RNA sentezi ve mTOR gibi çeşitli biyokimyasal ve moleküler süreçlere apoptoz ve hücre döngüsü dâhil olmak üzere birçok hücre içi olaya etkisinin olduğu da bilinmektedir.<sup>29,46</sup> Antioksidan, antianjiyojenik, antimutajenik, antimetastatik ve antiviral aktivitelerinin yanı sıra; direkt sitotoksikite, immunopotansiyasyon, apoptoz, RNA ve protein sentezinin selektif inhibisyonu gibi etkiler de *Cordyceps*'in antitümör etkisine katkıda bulunmaktadır.<sup>7,11</sup> Bu etkilerden, *Cordyceps* tarafından düzenlenen apoptotik homeostaz en önemli mekanizmalardan biridir. *Cordyceps*'in apoptotik moleküler mekanizması; Bax, kaspaz-3 ve/veya kaspaz-9, kaspaz-8'in akti-

vasyonunu, siklooksijenaz-2'nin inhibisyonunu ve Bcl-2'nin nükleer faktör-kappa B (NF-κB) protein ekspresyonunu içermektedir.<sup>11</sup> Polisakkaritlerin antitümör aktivitesini belirleyen yüksek moleküler ağırlıklardır.<sup>7</sup> Bir polisakkarit grubu olan EPSF'nin önemli farmakolojik etkileri bulunmaktadır. En önemli etkileri, immünomodülatör ve antitümör etkileridir.<sup>47</sup> Çalışmalar; EPSF'nin serbest radikali temizleyebildiğini, kanser hücrelerinin farklılaşmasına neden olabildiğini ve konakçıda farklı immün yanıtları aktive ederek antitümör yeteneğini artırabildiğini göstermiştir.<sup>47,48</sup> EPSF'nin, çeşitli kanser hücrelerini inhibe edip, konakta farklı bağımsızlık tepkilerini aktive ederek, hayvanların veya insanların antitümör yeteneğini de artırabildiği anlaşılmıştır.<sup>30</sup>

### BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİ

*Cordyceps sinensis*; kronik nefrit, kronik piyelonefrit, kronik böbrek yetmezliği ve nefritik sendrom gibi renal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>11</sup> Yapılan bir çalışmada, 60 dk'lık iskemiye maruz bırakılan sıçanlarda, böbreklerdeki üç günlük reperfüzyonun ardından, antiapoptotik ve antiinflamatuvar aktivite ile renal fonksiyonda önemli ölçüde iyileşme gözlemlenmiştir. Kaspaz-3 apoptotik geninin alt regülasyonunun, monosit kemoatraktant protein-1, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) ve nitrik oksit sentaz gibi inflamatuvar genlerdeki azalmaya eşlik ettiği de belirlenmiştir. Bu çalışmalar, *C. sinensis*'in renal transplantasyonda potansiyel bir terapötik rol oynadığını göstermektedir.<sup>49</sup> *Cordyceps*'in böbrekler üzerine koruyucu etkisinin gözlemlendiği bir başka mekanizma ise mezangial hücre proliferasyonu üzerindeki inhibitör etkisidir. Hem *C. sinensis* hem de *Cordyceps militaris* 100 mg/mL'lik konsantrasyonda, düşük yoğunluklu lipoprotein tarafından uyarılan insan mezangial hücrelerinin proliferasyonunu önemli ölçüde tersine çevirmiştir.<sup>50,51</sup> Ayrıca, akut böbrek yetmezliği olan sıçanlarda, sulu ekstresinin koruyucu bir etkiye sahip olduğu, muhtemel mekanizmalar arasında sodyum pompasının aktivitesinin korunması, tüp hücrelerinde lipoproteidasyonun azaltılması ve tübüler hücrelerde lizozomal aşırı aktivitenin zayıflatılması yer

almaktadır.<sup>37,52</sup> Klinik deneyler, *Cordyceps*'in renoprotektan bir ilaç olarak kullanılmasına yönelik bazı kanıtlar sunmaktadır.<sup>50</sup> Örneğin; *C sinensis*, böbreği ve karaciğer fonksiyonunu geliştirerek, böbrek nakli reddini engellemekte, böbrek naklinden sonra hastalarda enfeksiyon riskini de azaltmaktadır.<sup>53</sup> Ayrıca, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, Cs-4®'ün kullanılması, serum üre ve kreatinin miktarını azaltmış ve böbrek fonksiyonlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir.<sup>11</sup>

### CİNSEL FONKSİYON ÜZERİNE ETKİ

*Cordyceps*'in geleneksel olarak insanlarda cinsel fonksiyonun iyileştirilmesi için kullanıldığı bilinmektedir. Ancak yapılan çalışmalar sonucunda, *C. sinensis* uygulaması ile libido ve cinsel aktivitenin arttığı ve insanlarda her iki cinste de bozulmuş üreme fonksiyonlarını düzelttiği anlaşılmıştır.<sup>16</sup> Bu etkilerin, plazmadaki testosteron salınımının siklik adenozin monofosfat-protein kinaz A sinyal yoluyla artmasıyla ilgili olduğu da anlaşılmıştır.<sup>54</sup> Kültüre alınmış türün miselyumlarının proteinleri ve polisakaritlerini içeren fraksiyonlarının, farelerde testosteron seviyelerini artırdığı ve nitrik oksit üretimini iyileştirdiği, hipotansif ve vazorelaksan özelliklerine katkıda bulunduğu belirlenmiştir.<sup>24</sup> *C. sinensis*'in sıcak su ekstrelerinin, kastre edilmiş sıçanların cinsel işlevi üzerindeki etkisi de araştırılmıştır. Penis ereksiyonunun gecikmesi, gecikme süresi ve ejakülasyon gecikmesi ölçülerek değerlendirilmiştir. Ekstrenin, penis ereksiyonunun gecikmesini kısalttığı ve hadım edilmiş sıçanlarda gecikme olduğu saptanmıştır. Çalışmada ayrıca, *Cordyceps*'in yaşa bağlı enzimlerin aktivitesi üzerindeki etkisi de ölçülmüştür. Sonuçlar, *Cordyceps*'in süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitesini artırdığını ve yaşlı farelerde lipit peroksidasyonu ve monoaminoksidaz aktivitesini ise düşürdüğünü ortaya koymuştur.<sup>33</sup>

### İMMÜNOMODÜLATÖR ETKİ

Bağışıklık sistemi; biri fiziksel bariyer, ikincisi doğuştan gelen, spesifik olmayan savunma, üçüncüsü de adaptif, uyum sağlayabilen bağışıklık sistemi olmak üzere üç koruma katmanından oluşmaktadır.<sup>55</sup> Yapılan çalışmalar, *Cordyceps*'in,

hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklığı düzenleyerek bağışıklık sistemi üzerinde, hem potansiyel hem de bastırıcı etkileri olan iki yönlü bir modülatör olduğunu göstermektedir.<sup>7,11,37,55</sup>

### KARACİĞER FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİ

*Cordyceps*, kronik hepatit ve ilgili hastalıkların tedavisi için klinik olarak kullanılmaktadır.<sup>56</sup> *Cordyceps*, kronik hepatit B'den ve posthepatik sirozdan muzdarip hastaların immünolojik fonksiyonu üzerinde potansiyel bir iyileştirme etkisine sahip olması ve dimetilnitrozamin tarafından indüklenen karaciğer sirozlu farelerde kollajenin parçalanması yoluyla karaciğer fibrozunu inhibe etmesi özelliği ile karaciğer fonksiyonları üzerinde etki göstermektedir.<sup>57,58</sup> Ayrıca, *Cordyceps*, hepatik dokularda, lipit peroksit seviyelerini düşürmekte ve farelerde Bacillus Calmette-Guerin ve LPS (karaciğere özgü protein) kaynaklı karaciğer hasarında serum TNF- $\alpha$ 'yı düşürmektedir.<sup>59</sup>

### MULTİPL SKLEROZ ÜZERİNE ETKİ

Bir çalışmada, multipl skleroz (MS) olan bir fare modelinde, *Cordyceps sinensis*'in terapötik potansiyelinin araştırılması amaçlanmıştır. Dişi C57BL/6 kodlu fareler, deneysel otoimmün ensefalomyeliti indüklemek için miyelin oligodendrosit glikoprotein 35-55 ile immünize edilmiş, ardından düşük bir doz ve yüksek doz ile anlık intragastrik besleme yapılmıştır. Tüm fareler klinik değerlendirme için gözlenmiştir. Sonuçlar, mantarın deneysel otoimmün ensefalomyelit şiddeti ve deneysel otoimmün ensefalomyelit ile ilişkili patoloji hasarını etkin bir şekilde hafiflettiğini ve farelerde deneysel otoimmün ensefalomyelit tedavisinde etkinliğini göstererek periferdeki Th1 (T hücre) sayısını azalttığını göstermiştir. *C. sinensis*'in MS tedavisinde terapötik potansiyelinin olduğu da bu şekilde kanıtlanmıştır.<sup>60</sup>

### PERFORMANS ARTIRICI ETKİ

Yorgunluk, gönüllü faaliyetlerin başlatılmasında veya sürdürülmesinde zorluk olarak tanımlanmakta, zihinsel ve fiziksel yorgunluk olarak sınıflandırılmaktadır.<sup>61,62</sup> *Cordyceps*, Çin'de dayanıklılığı artırma potansiyelinden dolayı çeşitli hastalıklardan sonra sağlığı korumada kullanılır.



maktadır. *C. sinensis* miselyumlarının sulu ekstresinin yedi gün boyunca 150 mg/kg/gün oral yoldan verilmesi ve *C. militaris* meyveli kısımlarının dört hafta boyunca 500 mg/kg/gün'de yutulması farelerin yüzme süresini sırasıyla 20 ve 24 dk kadar uzatmıştır.<sup>63,64</sup> Bu etki bağışıklığın artmasıyla da ilişkilendirilmiştir. Adenozin trifosfat [adenosine triphosphate (ATP)] üretiminde *Cordyceps*'in de kullanılması, fiziksel yorgunluğun azalmasına neden olmaktadır. Kültüre alınmış *C. sinensis* ekstresinin oral uygulaması (200 mg/kg/gün), diyet hipoferrik anemik farelerde dört hafta boyunca sadece hepatik enerji metabolizmasını ve kan akışını iyileştirmekle kalmamış, aynı zamanda ATP'yi de önemli ölçüde artırmıştır.<sup>65</sup> Doğal veya kültür yolu ile elde edilen *Cordyceps* ekstrelerinin (1 g/kg/gün) üç gün boyunca uygulanması, tedavi edilen farelerde miyokardiyal ATP üretim kapasitesini sırasıyla %29 ve %32 oranında artırmıştır.<sup>66</sup> *C. sinensis*'in sıcak su ekstresinin (500–2000 mg/kg) dışındaki süperkritik sıvı ekstresinin de (2,5–10 mL/kg) antidepresan aktivite gösterdiği belirtilmektedir. *Cordyceps*'in adrenerjik ve dopaminerjik sistemleri etkileyerek gösterdiği antidepresan etki de araştırılmaktadır.<sup>67</sup> *Cordyceps*, egzersiz sırasında çalışma kaslarında üretilen reaktif oksijen türlerini ortadan kaldıran ve yorgunluğun azaltılmasına böylece yardımcı olabilecek güçlü bir antioksidan etkiye de sahiptir.<sup>62</sup> Dokulardaki temel fizyolojik aktiviteleri desteklemek ve hipoksiye bağlı asidoz toleransını artırmak için *Cordyceps* kullanılabilir. Bununla birlikte, fermente ve standardize edilmiş bir preparat olan Cs-4®, *Rhodiola rosea* ve diğer bileşenleri içeren kapsüllerin, sağlıklı erkeklerde kas dokusu oksijen satürasyonunu ve bisiklet performansını artırmadıkları gözlenmiştir.<sup>68,69</sup> Benzer şekilde, sağlıklı erkeklerde bir spor aktivitesinden 1 saat önce, kültür yolu ile elde edilen *C. sinensis*'i içeren bir takviyenin kullanılması hiçbir ergojenik etkiye de yol açmamıştır.<sup>70</sup> Yorgunluğa karşı direncin oluşabilmesi için bir haftalık bir yüklemeye fazı ve ardından en az iki-dört haftalık bir devam aşamasına ihtiyaç duyulduğu böylece anlaşılmıştır. Bir başka nedense, bu deneyler sağlıklı kişiler üzerinde yapıldığından, hastalıklı ya da yaşlı insanlara göre performansta iyileşme için daha az sınır bulunmaktadır.<sup>68</sup> *C. sinensis*'in

sağlıklı yaşlı bireylerde egzersiz performansı üzerine etkisi konulu çift kör plasebo kontrollü bir çalışma da yapılmış, 20 sağlıklı yaşlı (yaş aralığı 50-75 yıl) denek, bu çift kör plasebo kontrollü, prospektif çalışmaya dâhil edilmiştir. Denekler 12 hafta boyunca, günde üç kez ya Cs-4® 333 mg ya da plasebo kapsülleri almışlardır. Deney sonucunda, Cs-4® ile takviyesinin egzersiz performansını geliştirdiği anlaşılmaktadır.<sup>15</sup>

## EKONOMİK ÖNEMİ

*Cordyceps sinensis* oldukça küçük, gelişimi için uygun koşullara ihtiyaç duyan bir türdür. Tüm tıbbi mantar ürünlerinin %80-85'i meyve gövdesinden çıkarılır iken, %15'i miselyumlarından elde edilmektedir. *C. sinensis*'in de meyve gövdesi, küçük, bıçak şeklinde pahalı olan bir yapıdır ve bulunması da oldukça zordur. Bu nedenle, çok pahalı olan kıymetli bir mantar türüdür.<sup>5</sup> Geçtiğimiz yıllarda fazla miktarlarda toplanan *C. sinensis*, doğada önemli ölçüde azalmış, ancak artan talep sebebiyle mantarın kültüre alınması zorunluluğu doğmuştur.<sup>13</sup> Bu değeri nedeni ile Tibet Özerk Bölgesi'nin kırsal kesimlerinde gelirin çoğu bu mantardan karşılanmaktadır. *C. sinensis*'in nadir görülen ve olağanüstü iyileştirici etkileri nedeni ile *C. militaris*, *C. liangshanensis*, *Cyttaria gunnii* ve *C. cicadicola* gibi doğal eş değerleri de piyasada satılmaktadır.<sup>11</sup>

## İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE KULLANILMAMASI GEREKEN DURUMLAR

Kişide, ani başlayan miyelojen kan kanseri veya kronik miyelojen kan kanseri gibi miyelojen tipte bir kanser mevcut ise kullanılmaması gerektiği bildirilmektedir. *Cordyceps*'in kırmızı kan hücre prekürsör hücrelerinin proliferasyonunu artırdığı gözlenmiştir. Bu hücreler, miyelojen kanserine neden olan hücreler ile aynı şekilde ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, insülin veya diğer kan şekeri düşürücü ilaçlar alınıyor ise, yine kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir. Çünkü, *Cordyceps*, hipoglisemik etkiye neden olmaktadır.<sup>71</sup> Kan sulandırıcı bir ilaç kullanılıyorsa kanamayı daha çok artırabilme riskine karşı yine bu mantarın kullanılması önerilmemektedir. Çünkü, trombosit agregasyonunu inhibe ederek, antikoagülan/

antiplatelet ilaçların etkilerini artırabilmektedir.<sup>72</sup> Gebe ve emziren kadınlarda raporlar hâlâ eksiktir ve kullanırken mutlaka doktor kontrolü gerekmektedir.<sup>73</sup>

## TOKSİK ETKİLERİ VE DOZU

*Cordyceps sinensis*, önemli farmakolojik etkileri nedeni ile bilinen ve güvenli olduğu düşünülen tıbbi mantarlardan biri olsa da kullanımında yine bazı noktalara dikkat edilmesi gerekmektedir. Bazı raporlarda; ağız kuruluğu, bulantı, ishal gibi olumsuz gastrointestinal etkilere neden olabileceği bildirilmektedir.<sup>16</sup> Fareler üzerinde yapılan bazı hayvan deneylerinde, *C. sinensis*'in plazma testosteron düzeylerini etkilediği ortaya çıkarılmıştır.<sup>73</sup> Tüm çalışmalar değerlendirildiğinde, *Cordyceps*'in toksik olmayan bir tıbbi mantar olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli böbrek yetmezliği olan hastalarda, *Cordyceps* dozu 3-6 g/gün olarak belirlenmiştir.<sup>16</sup> Bir başka çalışmada, beş hafta boyunca 3,15 g *Cordyceps*, plasebo ile karşılaştırmalı olarak çalışılmış ve fiziksel performans üzerine olan etkileri araştırılmıştır.<sup>74</sup> Genel olarak araştırmalar, şiddetli karaciğer hastalığı olanlar hariç, 3-4,5 g/gün dozunun yeterli olduğunu göstermiştir.<sup>61</sup> Bununla birlikte, insanlar üzerinde rastlanmış herhangi bir toksisite raporu bulunmamaktadır. Aynı zamanda, yedi gün boyunca 80 g/kg/vücut ağırlığı *Cordyceps* dozu farelerde, intraperitoneal olarak enjekte edilmiş, herhangi bir ölüme neden olmamış, üç ay boyunca 10 g/kg/gün dozunda ağızdan beslenen tavşanların kan raporunda, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında herhangi bir sapma olmadığı bildirilmiştir.<sup>57,75</sup>

## SONUÇ

Doğal ve bitkisel ürünlerin kullanımı ilgi çekmeye ve yüksek talep görmeye her geçen gün artarak devam etmektedir. Eski çağlardan beri kullanılan, çok önemli ve değerli bir tıbbi mantar olan *C. sinensis*, üzerinde klinik olarak da çalışmalar çok sayıda etkili bileşiği içermekte ve antidiyabetik etki, antitümör etki, antioksidan etki, immünomodülatör etki, cinsel gücü artırıcı etki, anti-aging etki gibi

pek çok önemli farmakolojik etkileri olduğu yapılan klinik çalışmalarla da desteklenmektedir. Çin, Hindistan, Tibet gibi ülkelerde çok eskiden beri pek çok hastalığın tedavisinde kullanılan *C. sinensis*, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da da popüler olmuştur. Özellikle antikanser ve antioksidan aktivitelerinden dolayı pek çok ölümcül, iyileşmesi zor hastalığın tedavisi için bir kaynak olarak düşünülmektedir. Son yıllarda, tüm dünyadaki pek çok seçkin üniversitede bu değerli mantarla ilgili araştırmalar yapılmaktadır. Güvenli ve bilinçli kullanımı ile pek çok derde deva olabileceği düşünülen bu mantarın, piyasada, özellikle Uzak Doğu kaynaklı çok sayıda preparatı bulunmaktadır. Yine güvenli yollardan ulaşılan bu preparatların, hastalar tarafından, doktor gözetiminde kullanılmasının önemli olduğu düşünülmektedir. Bu mucizevi ve esrarengiz mantarın daha çok tanınması ve bilinçli kullanımı ile tedavi edici özelliklerinin olumlu sonuçlar göstereceği yapılan çalışmalarla açıkça görülebilmektedir. Böylece, bu çalışma ile ülkemizde çok fazla tanınmayan bu mantar farklı yönleri ile anlatılmış, çeşitli kaynaklar aracılığı ile incelenmiş ve önemi vurgulanmıştır.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğru- dan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Meltem Canatan; **Tasarım:** Alev Önder; **Denetleme/Danışmanlık:** Alev Önder; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Meltem Canatan; **Analiz ve/veya Yorum:** Alev Önder; **Kaynak Taraması:** Meltem Canatan; **Makalenin Yazımı:** Ahsen Sevde Çınar; **Eleştirel İnceleme:** Ahsen Sevde Çınar.

## KAYNAKLAR

1. Liu Y, Wang J, Wang W, Zhang H, Zhang X, Han C. The chemical constituents and pharmacological actions of *Cordyceps sinensis*. Evid Based Complement Alternat Med. 2015;2015:575063. [Crossref] [PubMed] [PMC]
2. Baral B. Entomopathogenicity and biological attributes of Himalayan treasured fungus *Ophiocordyceps sinensis* (Yarsagumba). J Fungi (Basel). 2017;3(1):2-16. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Lo HC, Hsieh C, Lin FY, Hsu TH. Systematic review of the mysterious caterpillar fungus *Ophiocordyceps sinensis* in Dong-ChongXiaCao (Dōng Chóng Xià Cǎo) and related bioactive ingredients. J Tradit Complement Med. 2013;3(1):16-32. [Crossref]
4. Tsim KW, Li SP. *Cordyceps sinensis* a traditional Chinese medicine known as winter-worm summer-grass. Asia Pacific Biotech News. 2005;9(21):1162.
5. Sharma S. Trade of *Cordyceps sinensis* from high altitudes of the Indian Himalaya: conservation and biotechnological priorities. Curr Sci. 2004;86(12):1614.
6. Sung GH, Hywel-Jones NL, Sung JM, Luangsa-Ard JJ, Shrestha B, Spatafora JW. Phylogenetic classification of *Cordyceps* and the clavicipitaceous fungi. Stud Mycol. 2007;57:5-59. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Zhou X, Gong Z, Su Y, Lin J, Tang K. *Cordyceps* fungi: natural products, pharmacological functions and developmental products. J Pharm Pharmacol. 2009;61(3):279-91. [Crossref] [PubMed]
8. Wang L, Zhang WM, Hu B, Chen YQ, Qu LH. Genetic variation of *Cordyceps militaris* and its allies based on phylogenetic analysis of rDNA ITS sequence data. Fungal Divers. 2008;31:147-56.
9. Panda AK, Swain KC. Traditional uses and medicinal potential of *Cordyceps sinensis* of Sikkim. J Ayurveda Integr Med. 2011;2(1):9-13. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. Gu YX, Wang ZS, Li SX. Effect of multiple factors on accumulation of nucleosides and bases in *Cordyceps militaris*. Food Chem. 2007;102(4):1304-9. [Crossref]
11. Lin B, Li S. *Cordyceps* as an herbal drug. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, eds. Herbal Medicinal Biomolecular and Clinical Aspects. 2<sup>nd</sup> ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011. p.2-50.
12. Yue K, Ye M, Lin X, Zhou Z. The artificial cultivation of medicinal Caterpillar Fungus, *Ophiocordyceps sinensis* (Ascomycetes): a review. Int J Med Mushrooms. 2013;15(5): 425-34. [Crossref] [PubMed]
13. Holliday J, Cleaver P, Powers ML, Patel D. Analysis of quality and techniques for hybridization of medicinal fungus *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. (Ascomycetes). Int J Med Mushrooms. 2004;6(2):147-60. [Crossref]
14. Montvale NJ. PDR for Herbal Medicines. Grunewald J, Brendler T, Jaenicke C, eds. 2<sup>nd</sup> ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co; 2000. p.858.
15. Chen S, Li Z, Krochmal R, Abrazado M, Kim W, Cooper C.B. Effect of Cs-4 (*Cordyceps sinensis*) on exercise performance in healthy older subjects: a double-blind, placebo-controlled trial. J Altern Complement Med. 2010;16(5):585-90. [Crossref] [PubMed] [PMC]
16. Zhu JS, Halpern GM, Jones K. The scientific re-discovery of a precious ancient Chinese herbal regimen: *Cordyceps sinensis*: part I. J Altern Complement Med. 1998;4(4):289-303. [Crossref] [PubMed]
17. Chen YC, Chen YH, Pan BS, Chang MM, Huang BM. Functional study of *Cordyceps sinensis* and cordycepin in male reproduction: a review. J Food Drug Anal. 2017;25(1):197-205. [Crossref] [PubMed]
18. Tuli HS, Sharma AK, Sandhu SS, Kashyap D. Cordycepin: a bioactive metabolite with therapeutic potential. Life Sci. 2013;93(23):863-9. [Crossref] [PubMed]
19. Li T, Li W. Impact of polysaccharides from *Cordyceps* on antifatigue in mice. Sci Res Essay. 2009;4(7):705-9.
20. Li S, Li P, Ji H. [RP-HPLC determination of ergosterol in natural and cultured *Cordyceps*]. Chin J Mod Appl Pharm. 2011;18: 297-9.
21. Kitchawalit S, Kanokmedhakul K, Kanokmedhakul S, Soyong K. A new benzyl ester and ergosterol derivatives from the fungus *Gymnoascus reessii*. Nat Prod Res. 2014;28(14):1045-51. [Crossref] [PubMed]
22. Matsuda H, Akaki J, Nakamura S, Okazaki Y, Kojima H, Tamesada M, et al. Apoptosis-inducing effects of sterols from the dried powder of cultured mycelium of *Cordyceps sinensis*. Chem Pharm Bull. 2009;57(4):411-4. [Crossref] [PubMed]
23. Ye M, Hu Z, Fan Y, He L, Xia F, Zou G. Purification and characterization of an acid deoxyribonuclease from the cultured mycelia of *Cordyceps sinensis*. J Biochem Mol Biol. 2004;37(4):466-73. [Crossref] [PubMed]
24. Chioa WF, Chang PC, Chou CJ, Chen CF. Protein constituent contributes to the hypotensive and vasorelaxant activities of *Cordyceps sinensis*. Life Sci. 2000;66(14): 1369-76. [Crossref]
25. Qian GM, Pan GF, Guo JY. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of cordymin, a peptide purified from the medicinal mushroom *Cordyceps sinensis*. Nat Prod Res. 2012;26(24):2358-62. [Crossref] [PubMed]
26. Jia JM, Ma XC, Wu CF, Wu LJ, Hu GS. Cordyceptide A, a new cyclodipeptide from the culture liquid of *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. Chem Pharm Bull. 2005; 53(5):582-3. [Crossref] [PubMed]
27. Jia JM, Tao HH, Feng BM. [Cordyceptides A and B from the culture liquid of *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc]. Chem Pharm Bull. 2009;57(1):99-101. [Crossref] [PubMed]
28. Yang FQ, Guan J, Li SP. Fast simultaneous determination of 14 nucleosides and nucleobases in cultured *Cordyceps* using ultra-performance liquid. Talanta. 2007;73(2):269-73. [Crossref] [PubMed] [PMC]
29. Li SP, Li P, Dong TT, Tsim KW. Determination of nucleosides in natural *Cordyceps sinensis* and cultured *Cordyceps mycelia* by capillary electrophoresis. Electrophoresis. 2001;22(1):144-50. [Crossref]
30. Yan F, Wang B, Zhang Y. Polysaccharides from *Cordyceps sinensis* mycelium ameliorate exhaustive swimming exercise-induced oxidative stress. Pharm Biol. 2014;52(2):157-61. [Crossref] [PubMed]
31. Yamaguchi Y, Kagota S, Nakamura K, Shinozuka K, Kunitomo M. Antioxidant activity of the extracts from fruiting bodies of cultured *Cordyceps sinensis*. Phytother Res. 2000;14(8):647-9. [Crossref]
32. Yu HM, Wang BS, Huang SC, Duh PD. Comparison of protective effects between cultured *Cordyceps militaris* and natural *Cordyceps sinensis* against oxidative damage. J Agric Food Chem. 2006;54(8):3132-8. [Crossref] [PubMed]
33. Ji DB, Ye J, Li CL, Wang YH, Zhao J, Cai SQ. Antiaging effect of *Cordyceps sinensis* extract. Phytother Res. 2009;23(1):116-22. [Crossref] [PubMed]
34. Zhao CS, Yin WT, Wang JY, Zhang Y, Yu H, Cooper R, et al. CordyMax Cs-4 improves glucose metabolism and increases insulin sensitivity in normal rats. J Altern Complement Med. 2002;8(3):309-14. [Crossref] [PubMed]
35. Balon TW, Jasman AP, Zhu JS. Fermentation product of *Cordyceps sinensis* increases whole-body insulin sensitivity in rats. J Altern Complement Med. 2002;8(3):315-23. [Crossref] [PubMed]
36. Lo HC, Tu ST, Lin KC, Lin SC. The anti-hyperglycemic activity of the fruiting body of *Cordyceps* in diabetic rats induced by nicotinamide and streptozotocin. Life Sci. 2004;74(23):2897-908. [Crossref] [PubMed]
37. Ng TB, Wang HX. Pharmacological actions of *Cordyceps*, a prized folk medicine. J Pharm Pharmacol. 2005;57(2):1509-19. [Crossref] [PubMed]
38. Wu JY, Zhang QX, Leung PH. Inhibitory effects of ethyl acetate extract of *Cordyceps sinensis* mycelium on various cancer cells in culture and B16 melanoma in C57BL/6 mice. Phytomedicine. 2007;14(1):43-9. [Crossref] [PubMed]

39. Yamaguchi N, Yoshida J, Ren LJ, Chen H, Miyazawa Y, Fujii Y, et al. Augmentation of various immune reactivities of tumor-bearing hosts with extract of *Cordyceps sinensis*. *Biotherapy*. 1990;2(3):199-205. [Crossref] [PubMed]
40. Nakamura K, Yamaguchi Y, Kagota S, Kwon YM, Shinozuka K, Kunitomo M. Inhibitory effect of *Cordyceps sinensis* on spontaneous liver metastasis of Lewis lung carcinoma and B16 melanoma cells in syngeneic mice. *Jpn J Pharmacol*. 1999;79(3):335-41. [Crossref] [PubMed]
41. Chen J, Zhang W, Lu T, Li J, Zheng Y, Kong L. Morphological and genetic characterization of a cultivated *Cordyceps sinensis* fungus and its polysaccharide component possessing antioxidant property in H22 tumor-bearing mice. *Life Sci*. 2006;78(23):2742-8. [Crossref] [PubMed]
42. Liu WC, Chuang WL, Tsai ML, Hong JH, McBride WH, Chiang CS. *Cordyceps sinensis* health supplement enhances recovery from taxol-induced leucopenia. *Exp Biol Med*. 2008;233(4):447-55. [Crossref] [PubMed] [PMC]
43. Wang BJ, Won SJ, Yu ZR, Su CL. Free radical scavenging and apoptotic effects of *Cordyceps sinensis* fractionated by supercritical carbon dioxide. *Food Chem Toxicol*. 2005;43(4):543-52. [Crossref] [PubMed]
44. Yoshida J, Takamura S, Yamaguchi N, Ren LJ, Chen H, Koshimura S, et al. Antitumor activity of an extract of *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. against murine tumor cell lines. *Jpn J Exp Med*. 1989;59(4):157-61.
45. Nakamura K, Shinozuka K, Yoshikawa N. Anticancer and antimetastatic effects of cordycepin, an active component of *Cordyceps sinensis*. *J Pharmacol Sci*. 2015;127(1):53-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
46. Wong JH, Ng TB, Wang H, Sze SC, Zhang KY, Li Q, et al. Cordymin, an antifungal peptide from the medicinal fungus *Cordyceps militaris*. *Phytomedicine*. 2011;18(5):387-92. [Crossref] [PubMed]
47. Sheng L, Chen J, Li J, Zhang W. An exopolysaccharide from cultivated *Cordyceps sinensis* and its effects on cytokine expressions of immunocytes. *Appl Biochem Biotechnol*. 2011;163(5):669-78. [Crossref] [PubMed]
48. Movassagh M, Spatz A, Davoust J, Lebecque S, Romero P, Pittet M, et al. Selective accumulation of mature DC-Lamp+ dendritic cells in tumor sites is associated with efficient T-cell-mediated antitumor response and control of metastatic dissemination in melanoma. *Cancer Res*. 2004;15:64(6):2192-8. [Crossref] [PubMed]
49. Shahed AR, Kim SI, Shoskes DA. Down-regulation of apoptotic and inflammatory genes by *Cordyceps sinensis* extract in rat kidney following ischemia/reperfusion. *Transplant Proc*. 2001;33(6):2986-7. [Crossref]
50. Wojcikowski K, Johnson DW, Gobé G. Medicinal herbal extracts--renal friend or foe? Part two: herbal extracts with potential renal benefits. *Nephrology*. 2004;9(6):400-5. [Crossref] [PubMed]
51. Zhao-Long W, Xiao-Xia W, Ewi-Ying C. Inhibitory effect of *Cordyceps sinensis* and *Cordyceps militaris* on human glomerular mesangial cell proliferation induced by native LDL. *Cell Biochem Funct*. 2000;18(2):93-7. [Crossref]
52. Li SP, Yang YQ. *Dongchongxiacao*. *Pharmacological Activity-Based Quality Control of Chinese Herbs*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Nova Science Publisher, Inc; 2008. p.139-56.
53. Sun M, Yang YR, Lu YP, Gao R, Wang L, Wang J, et al. [Clinical study on application of bailing capsule after renal transplantation]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2004;24(9):808-10.
54. Hsu CC, Tsai SJ, Huang YL, Huang BM. Regulatory mechanism of *Cordyceps sinensis* mycelium on mouse Leydig cell steroidogenesis. *FEBS Lett*. 2003;543(1-3):140-3. [Crossref]
55. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(1):23-46. [Crossref] [PubMed]
56. Li SP, Tsim KW. The biological and pharmacological properties of *Cordyceps sinensis*, a traditional Chinese medicine that has broad clinical applications. In: Packer L, Ong CN, Halliwell B, eds. *Herbal and Traditional Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Marcel Dekker; 2004. p.579-605. [Crossref]
57. Zhao SL. Advance of treatment for *Cordyceps* on chronic hepatic diseases. *Shanxi Zhong Yi*. 2000;16:59-60.
58. Li FH, Liu P, Xiong WG, Xu GF. [Effects of *Cordyceps sinensis* on dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2006;4(5):514-7. [Crossref] [PubMed]
59. Chor SY, Hui AY, To KF, Chan KK, Go YY, Chan HL, et al. Anti-proliferative and pro-apoptotic effects of herbal medicine on hepatic stellate cell. *J Ethnopharmacol*. 2005;100(1-2):180-6. [Crossref] [PubMed]
60. Zeng XK, Tang Y, Yuan SR. The protective effects of CS and CN80-2 against the immunological liver injury in mice. *Zhongguo Yao Xue Za Zhi*. 2001;36:161-4.
61. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 2004;363(9413):978-88. [Crossref]
62. Mizuno K, Tanaka M, Nozaki S, Mizuma H, Ataka S, Tahara T, et al. Antifatigue effects of coenzyme Q10 during physical fatigue. *Nutrition*. 2008;24(4):293-9. [Crossref] [PubMed]
63. Koh JH, Kim KM, Kim JM, Song JC, Suh HJ. Antifatigue and antistress effect of the hot-water fraction from mycelia of *Cordyceps sinensis*. *Biol Pharm Bull*. 2003;26(5):691-4. [Crossref] [PubMed]
64. Jung K, Kim IH, Han D. Effect of medicinal plant extracts on forced swimming capacity in mice. *J Ethnopharmacol*. 2004;93(1):75-81. [Crossref] [PubMed]
65. Manabe N, Azuma Y, Sugimoto M, Uchio K, Miyamoto M, Taketomo N, et al. Effects of the mycelial extract of cultured *Cordyceps sinensis* on *in vivo* hepatic energy metabolism and blood flow in dietary hypoferric anaemic mice. *Br J Nutr*. 2000;83(2):197-204. [Crossref] [PubMed]
66. Siu KM, Mak DH, Chiu PY, Poon MK, Du Y, Ko KM. Pharmacological basis of "Yin-nourishing" and "Yang-invigorating" actions of *Cordyceps*, a Chinese tonifying herb. *Life Sci*. 2004;76(4):385-95. [Crossref] [PubMed]
67. Nishizawa K, Torii K, Kawasaki A, Katada M, Ito M, Terashita K, et al. Antidepressant-like effect of *Cordyceps sinensis* in the mouse tail suspension test. *Biol Pharm Bull*. 2007;30(9):1758-62. [Crossref] [PubMed]
68. Colson SN, Wyatt FB, Johnston DL, Autrey LD, FitzGerald YL, Earnest CP. *Cordyceps sinensis*- and *Rhodiola rosea*-based supplementation in male cyclists and its effect on muscle tissue oxygen saturation. *J Strength Cond Res*. 2005;19(2):358-63. [Crossref] [PubMed]
69. Earnest CP, Morss GM, Wyatt F, Jordan AN, Colson S, Church TS, et al. Effects of a commercial herbal-based formula on exercise performance in cyclists. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(3):504-9. [Crossref] [PubMed]
70. Herda TJ, Ryan ED, Stout JR, Cramer JT. Effects of a supplement designed to increase ATP levels on muscle strength, power output, and endurance. *J Int Soc Sports Nutr*. 2008;5:3. [Crossref] [PubMed] [PMC]
71. Shi B, Wang Z, Jin H, Chen YW, Wang Q, Qian Y. Immunoregulatory *Cordyceps sinensis* increases regulatory T cells to Th17 cell ratio and delays diabetes in NOD mice. *Int Immunopharmacol*. 2009;9(5):582-6. [Crossref] [PubMed]
72. Cho HJ, Cho JY, Rhee MH, Kim HS, Lee HS, Park HJ. Inhibitory effects of cordycepin (3'-deoxyadenosine), a component of *Cordyceps militaris*, on human platelet aggregation induced by thapsigargin. *J Microbiol Biotechnol*. 2007;17(7):1134-8.
73. Huang BM, Hsiao KY, Chuang PC, Wu MH, Pan HA, Tsai SJ. Upregulation of steroidogenic enzymes and ovarian 17-beta-estradiol in human granulosa-lutein cells by *Cordyceps sinensis* mycelium. *Biol Reprod*. 2004;70(5):1358-64. [Crossref] [PubMed]
74. Parcell AC, Smith JM, Schulties SS, Myrer JW, Fellingham G. *Cordyceps sinensis* (CordyMax Cs-4) supplementation does not improve endurance exercise performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2004;14(2):236-42. [Crossref] [PubMed]
75. Huang Y, Lu J, Zhu B, Wen Q, Jia F, Zeng S, et al. Toxicity study of fermentation *Cordyceps mycelia* B414. *Chin Tradit Pat Med*. 1987;10:24-5.