



"Tema: 3 PANGAN GIZI DAN KESEHATAN"

RENOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL *GANODERMA LUCIDIUM* PADA TIKUS PUTIH MODEL GAGAL GINJAL AKUT YANG DIINDUKSI DIETILEN GLIKOL

Hernayanti¹, Nuraeni Ekowati², Nuniek Ina Ratnaningtyas³, dan Hery Winarsi⁴

¹Fakultas Biologi Universitas Jenderal Soedirman, Indonesia

²Fakultas Biologi Universitas Jenderal Soedirman, Indonesia

³Fakultas Biologi Universitas Jenderal Soedirman, Indonesia

⁴Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Indonesia

Email Corresponding author : hernayanti@unsoed.ac.id

ABSTRAK

Dietilen glikol (DEG) merupakan pelarut dengan rasa manis yang sering disalahgunakan sebagai pelarut obat sirup untuk pasien anak sehingga menyebabkan gangguan gagal ginjal akut. Penurunan fungsi ginjal ditandai dengan peningkatan kadar urea nitrogen dan kreatinin darah serta gangguan homeostatis cairan elektrolit darah seperti natrium, kalium, kalsium serta klorida. *Ganoderma lucidum* (jamur Ling Zhi) dikenal sebagai *medicinal mushroom* yang memiliki kandungan senyawa aktif antara lain triterpenoid dan flavonoid. *Ganoderma* diharapkan dapat sebagai pengganti obat kimiawi dan terapi hemolisis pada pasien anak dengan gagal ginjal akut. Tujuan penelitian untuk mengetahui potensi *Ganoderma* sebagai pelindung ginjal dari paparan dietilen glikol. Dua puluh empat ekor tikus digunakan dalam penelitian ini dan dibagi menjadi enam kelompok dengan empat kali ulangan. Kelompok 1 sebagai kontrol sehat, kelompok 2 sebagai kontrol sakit yang diinduksi DEG dosis 5g/kgBB. Kelompok 3, 4 dan 5 diberi *Ganoderma* selama 7 hari dengan dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 750 mg/KgBB dan diinduksi DEG dosis 5 g/kgBB selama 5 hari. Kelompok 6 sebagai pembanding diberi obat anti nefrotoksik dosis 5g/KgBB lalu diinduksi DEG selama 5 hari. Parameter yang diamati meliputi kadar urea nitrogen, kreatinin pada hari ke-13. Data dianalisis dengan uji Anova dan dilanjutkan dengan uji Duncan. Kesimpulan Ekstrak *G. lucidum* dapat berfungsi sebagai renoprotektif pada tikus model gagal ginjal akut yang diinduksi DEG ditinjau dari kadar urea N dan kreatinin. Dosis ekstrak *G. Lucidum* yang cukup efektif sebagai renoprotektif yaitu dosis 500 mg/kg BB.



Kata Kunci : Dietilen glikol, gagal ginjal akut, kreatinin, *Ganoderma lucidum*

ABSTRACT

Diethylene glycol (DEG) is a solvent with a sweet taste that is often misused as a solvent for syrup drugs for pediatric patients, causing acute renal failure. Decreased kidney function is characterized by increased levels of urea nitrogen and blood creatinine and homeostatic disorders of blood electrolyte fluids such as sodium, potassium, calcium and chloride. *Ganoderma lucidum* (Ling Zhi mushroom) is known as medicinal mushroom which contains active compounds including triterpenoids and flavonoids. *Ganoderma* is expected to be a substitute for chemical drugs and hemolysis therapy in pediatric patients with acute renal failure. The purpose of the study was to determine the potential of *Ganoderma* as a kidney protector from exposure to diethylene glycol. Twenty-four rats were used in the study and divided into six groups with four replications. Group 1 as healthy controls, group 2 DEG-induced as sick control dose 5g/kgBW. Groups 3,4 and 5 were given *Ganoderma* for 7 days at doses of 250 mg/kgBW, 500 mg/KgBB and 750 mg/KgBB and DEG-induced at doses of 5 g/kgBW for 5 days. Group 6 as a comparison was given anti-nephrotoxic drugs at dose of 5g / kgBW and then induced DEG for 5 days. The observed parameters include urea nitrogen levels, creatinine on day 11. The data were analyzed with the Anova test and continued with the Duncan test. Conclusion *G. lucidum* extract can function as a renoprotector in rat model acute renal failure induced by DEG in terms of urea N and creatinine levels. The dose of *G. Lucidum* extract that is quite effective as a renoprotective is at a dose of 500 mg / kg body weight.

Keywords : Diethylene glycol, acute renal failure, creatinine, *Ganoderma lucidum*

PENDAHULUAN

Dietilen glikol (DEG) termasuk kelompok Etilen Glikol merupakan senyawa pelarut organik dengan rasa manis yang sering disalahgunakan untuk pelarut obat sirup untuk anak-anak. Kementerian Kesehatan menemukan 102 obat sediaan sirup yang dikonsumsi pasien anak mengandung etilen glikol, dietilen glikol, dan etilen glikol butil eter yang dapat menimbulkan gangguan ginjal akut

Paparan DEG selama 12 jam menyebabkan pembentukan asam oksalat yang mencederai ginjal dan menyebabkan koma. Paparan DEG dari mulai 12-24 jam sampai 7 hari dapat menyebabkan gangguan pada jantung dan menimbulkan kematian terutama pada anak-anak. Gagal ginjal akut ditandai dengan peningkatan urea nitrogen darah (BUN), kreatinin, serta ketidakmampuan ginjal untuk mengatur homeostatis cairan dan elektrolit seperti Natrium, kalium dan klorida. Data dari Kementerian Kesehatan (Kemenkes) menyebutkan, saat ini sudah ada 133 kematian akibat gangguan ginjal akut dari total 241 kasus di 22 provinsi. Sebanyak 156 rumah dari 241 pasien gangguan gagal ginjal akut telah didatangi Kemenkes. Hasilnya ditemukan 102 obat sediaan sirup yang dikonsumsi pasien



Prosiding Seminar Nasional dan Call for Papers

"Pengembangan Sumber Daya Perdesaan dan Kearifan Lokal Berkelanjutan XIII"
17-18 Oktober 2023

Purwokerto

gangguan ginjal akut. Kemenkes memastikan gangguan ginjal akut pada anak disebabkan karena adanya tiga zat berbahaya di tubuh pasien. Ketiga zat tersebut adalah etilen glikol, dietilen glikol, dan etilen glikol butil eter. Masuknya ketiga senyawa berbahaya itu diduga berasal dari obat sirup yang dikonsumsi pasien anak.

Menurut Kunnummal Madathodi, *et al*, 2015, dietilen glikol dan etilen glikol cepat diserap oleh usus dan ketika masuk ke dalam tubuh, senyawa etilen glikol dan dietilen glikol mengalami oksidasi oleh enzim alkohol dehydrogenase dan diubah menjadi glikol aldehid kemudian kembali dioksidasi menjadi asam glikolat dan oksalat kemudian oksalat diubah lagi menjadi asam oksalat. Asam oksalat memiliki kelarutan kecil sehingga apabila bertemu dengan kalsium akan membentuk garam yang sukar larut dalam air serta masuk ke dalam organ empedu dan ginjal. Di dalam ginjal asam oksalat akan memicu pembentukan batu ginjal. Kristal asam oksalat bentuknya runcing sehingga mencederai ginjal. Jika kondisi ini terjadi pada anak-anak yang ukuran ginjalnya kecil, akibatnya lebih parah dan paparan dietilen glikol tidak hanya terhadap ginjal tetapi dapat juga ke organ hati dan di hati akan diubah menjadi senyawa 2-hydroxyethoxyacetic acid (HEAA) yang bersifat asam yang selain dapat merusak ginjal juga merusak saraf yang terjadi setelah paparan DEG selama 12 jam serta menyebabkan koma.

Paparan DEG selama 12-24 jam juga dapat menyebabkan gangguan pada jantung dan menimbulkan kematian terutama pada anak-anak. Gagal ginjal akut adalah kondisi penurunan mendadak fungsi ginjal (laju filtrasi glomerulus) secara cepat yang terjadi dalam beberapa hari sampai beberapa minggu, yang menyebabkan ketidakmampuan ginjal untuk mengekskresi produk nitrogen. Apabila tidak segera ditangani dapat menyebabkan akumulasi nitrogen hasil sisa metabolisme protein. Gagal ginjal akut ditandai dengan peningkatan urea nitrogen darah (BUN), kreatinin, asam urat serta ketidakmampuan ginjal untuk mengatur homeostatis cairan dan elektrolit. Hal ini menimbulkan gangguan keseimbangan elektrolit (natrium, kalsium, klorida, kalium) yang seharusnya dikeluarkan oleh ginjal (Tanasescu, 2014).

Ureum merupakan produk akhir dari metabolisme protein, maka diet tinggi protein juga dapat meningkatkan ureum. Ureum berasal dari pemecahan protein yang dihantarkan menuju ke hati. Kecepatan produksinya dapat bervariasi seiring dengan asupan protein eksogen dan katabolisme endogen (Singh *et al*, 2014). Ureum merupakan molekul kecil tidak bermuatan dan tidak terikat pada protein sehingga dapat difiltrasi pada glomerulus ginjal. Ureum mengalami reabsorpsi tubular ginjal dengan transport spesifik. Reabsorpsi tubular akan membatasi nilai ureum sebagai penanda filtrasi glomerular. Peningkatan kadar ureum dapat diakibatkan beberapa kondisi antara lain kerusakan fungsi ginjal, gagal ginjal akut sebagai akibat berfusi ginjal yang buruk, dehidrasi dan syok. Pengukuran ureum digunakan untuk menentukan fungsi ginjal bersama dengan kreatinin (Nisha *et al*, 2014)

Penanganan keracunan EG dan DEG antara lain dengan antidotum etanol dan fomepizol



Prosiding Seminar Nasional dan Call for Papers

"Pengembangan Sumber Daya Perdesaan dan Kearifan Lokal Berkelanjutan XIII"
17-18 Oktober 2023
Purwokerto

sebagai terapi awal GGA (Kruse, 2012) sedangkan pada kasus keracunan yang lebih parah, pasien mengalami asidosis maka harus dilakukan tindakan hemodialisis. Tujuan hemodialisis adalah untuk mengeluarkan glikol dan metabolitnya. Dosis etanol dan fomepizol juga ditambahkan pada saat dilakukan hemodialisis (Kunnummal Madathodi, *et al*, 2015)

Untuk mengatasi kasus gagal ginjal akut akibat paparan DEG dapat dilakukan dengan penggunaan bahan alami seperti jamur. Jamur Lingzhi (*Ganoderma lucidum*) merupakan salah satu contoh *medical mushroom* yang memiliki kandungan di antaranya triterpenoid, polisakarida, sterol, kumarin, mannitol, germanium organik, flavonoid, mineral dan vitamin. *G. lucidum* juga mengandung mineral berupa fosfor, magnesium, zat besi, kalium, kalsium, natrium dan niasin, serta mengandung vitamin B1, B2 dan B6 (Bishop *et al*, 2000., Ahmad, 2018)

Jamur *Ganoderma lucidum* merupakan jamur saprofit yang termasuk ke dalam Phylum Basidiomycota yang diakui oleh *American Herbal Pharmacopoeia dan Therapeutic Compendium* karena memiliki aktivitas farmakologi (Salvatore *et al.*, 2020). Triterpenoid pada *G. lucidum* berpotensi sebagai immunodulasi, antitumor, antivirus, antioksidan dan antiinflamasi (Zhong *et al*, 2023., Adevi *et al*, 2021).

Beberapa peneliti telah menemukan senyawa bioaktif *G.lucidum* seperti triterpenoid sebagai anti penyakit ginjal untuk mencegah dan mengobati berbagai penyakit ginjal. Tubuh buah *G. lucidum* mengandung beberapa senyawa aktif yaitu protein, polisakarida, adenosine, triterpenoid (Baby *et al*, 2015) *Ganoderma* juga mengandung senyawa ergotionin. Ergotionin adalah asam amino yang berasal dari turunan thiourea dan histidin yang mengandung atom sulfur pada cincin imidazole. Kadar ergotionin tertinggi ditemukan pada tubuh buah jamur dapat digunakan sebagai sumber protein untuk memperbaiki fungsi ginjal yang terganggu (Chen, 2020).

Tujuan Penelitian untuk mengetahui potensi *Ganoderma* sebagai pelindung kerusakan ginjal akut akibat paparan DEG ditinjau dari kadar urea nitrogen darah dan kreatinin. Mengetahui dosis ekstrak *G. lucidum* yang paling efektif sebagai pelindung gagal ginjal akut pada tikus putih dipapar DEG.

METODE PENELITIAN

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Toksikologi dan Mikologi Fakultas Biologi Universitas Jenderal Soedirman untuk maserasi dan penyimpanan simplisia tubuh buah *G. lucidum*. Animal House Fakultas Biologi Universitas Jenderal Soedirman untuk pemeliharaan dan perlakuan hewan uji. Laboratorium Pengajaran 3 Fakultas Biologi Universitas Jenderal Soedirman untuk evaporasi, penyimpanan ekstrak, pengukuran parameter kimia dan Laboratorium Medico Labora untuk parameter elektrolit (Na,K, Cl). Penelitian ini akan dilaksanakan mulai bulan April 2023.

Rancangan Penelitian



Prosiding Seminar Nasional dan Call for Papers

"Pengembangan Sumber Daya Perdesaan dan Kearifan Lokal Berkelanjutan XIII"

17-18 Oktober 2023

Purwokerto

Penelitian ini dilaksanakan secara eksperimental dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri atas 6 perlakuan dengan 4 kali ulangan sehingga didapatkan total 24 perlakuan

Persiapan hewan uji

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus Wistar jantan (*R. norvegicus*) sebanyak 24 ekor yang berumur 2 bulan dengan berat awal \pm 200 g yang dibagi dalam 6 kelompok perlakuan dengan masing-masing terdiri atas 4 ekor tikus.. Kemudian tikus diaklimasi selama 7 hari. Tikus diberi makan sebanyak 10-15 g/ekor pada pagi dan sore hari, serta pemberian air minum secara ad libitum. (Nelson, 2016).

Pembuatan ekstrak etanol Ganoderma (Ratnaningtyas et al, 2018)

Simplisia tubuh buah *G. lucidum* ditimbang sebanyak 500 g, kemudian dimasukkan ke dalam *beaker glass* dan dilakukan maserasi menggunakan pelarut etanol absolut dengan perbandingan 1:5, kemudian dihomogenkan selama 10 menit, ditutup dengan *aluminium foil* dan diinkubasi selama 1 x 24 jam. Maserat hasil maserasi pertama dilakukan penyaringan untuk mendapatkan filtrat menggunakan kertas saring dan ditampung dalam *beaker glass*. Simplisia yang tersisa diremaserasi kembali dengan pelarut etanol baru. Filtrat hasil penyaringan, kemudian digabungkan dan dipisahkan menggunakan *rotary evaporator* dengan suhu 45°C, hingga diperoleh ekstrak kental.

Pembuatan dosis ekstrak etanol Ganoderma

Ekstrak etanol *G. lucidum* terlebih dahulu dibuat dosis sebesar 250 mg/kg, 500 mg/kg dan 750 mg/kg. Setiap dosis ekstrak etanol *G. lucidum* dilarutkan di dalam *Dimethyl Sulfokside* (DMSO) 5% dan akuabides

Persiapan Dietilen Glikol

5 g DEG dilarutkan dalam 17,5 ml NaCl 0,9%

Persiapan obat antinefrotoksik

5 g fomepizole dilarutkan dalam aquades 15 ml

Pengambilan data

Pengambilan data dilakukan setelah pemaparan larutan DEG dan ekstrak etanol *G. lucidum* pada hari ke-11 meliputi:

Preparasi sampel darah

Darah tikus putih (*R. norvegicus*) diambil menggunakan pipet kapiler hematokrit dari vena pleksus orbitalis. Darah dimasukan ke dalam tabung eppendorf dan disentrifugasi dengan kecepatan 6000 rpm selama 10 menit sehingga didapatkan serum darah tikus.

Pengukuran kadar kreatinin

Dilarutkan reagen 2 (larutan NaOH) ke dalam aquadest dengan perbandingan



1:4.. Selanjutnya reagen 2 yang telah dilarutkan dalam aquadest dicampur dengan reagen 1 (larutan Asam pikrat) dengan perbandingan 1:1. Lalu dicampur supaya homogen. Working reagen diambil 1 ml dan dicampur 100 μ L standard kreatinin konsentrasi 2 mg/dL. Larutan langsung dibaca absorbansinya pada spektrofotometer dengan panjang gelombang (λ) 492 nm. Working reagen diambil 1 ml dicampur dengan 100 μ L plasma. Larutan langsung dibaca absorbansinya pada spektrofotometer λ 492 nm. Perhitungan kadar kreatinin : Abs sampel/abs standard x konsentrasi standard (2 mg/dL).

Pengukuran kadar Urea Nitrogen Darah (BUN)

Disiapkan 3 tabung reaksi untuk Blanko standard an sampel . Pada tabung blanko diberi 0,5 ml reagen 1, pada tabung standar diberi 10 μ l standar dan pada tabung plasma diberi sampel plasma sebanyak 10 μ L. Ketiga tabung kemudian diberi 0,5 mL reagen 1 lalu diinkubasi selama 5 menit pada suhu ruang . Setelah 5 menit ditambah 0,5 ml reagen 2 dan diinkubasi selama 10 menit... Setelah 10 menit larutan dipindahkan ke dalam kuvet, kemudian dibaca absorbansinya pada spektrofotometer dengan λ 578 nm. Perhitungan kadar Urea Nitrogen Darah (BUN) : abs sampel/abs standard x konsentrasi standard (20 mg/dL). Hasil dinyatakan dalam mg/dL

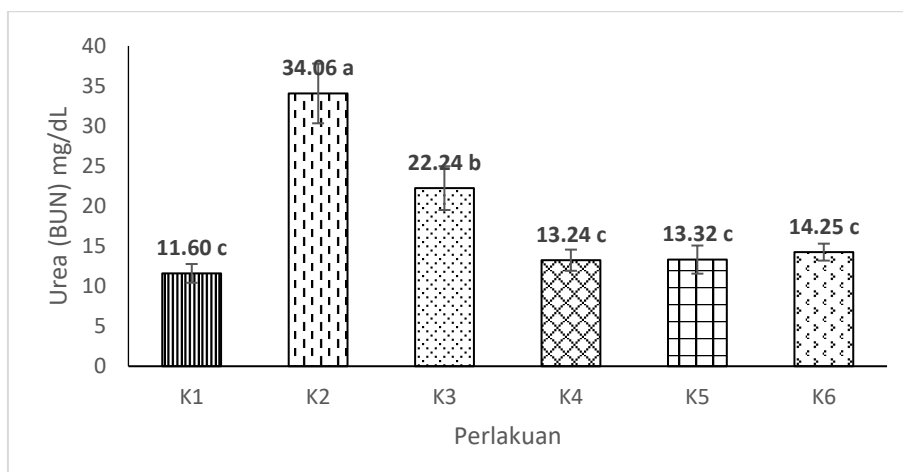
Analisis data

Data dianalisis dengan Anova dan dilanjutkan dengan uji Duncan

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Kadar Urea Nitrogen (BUN)

Hasil pemeriksaan kadar Urea Nitrogen dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Kadar Urea Nitrogen kelompok control, perlakuan dan pembanding

Keterangan : K1: kontrol sehat, K2 kontrol positif diinduksi DEG, K3 : Ekstrak

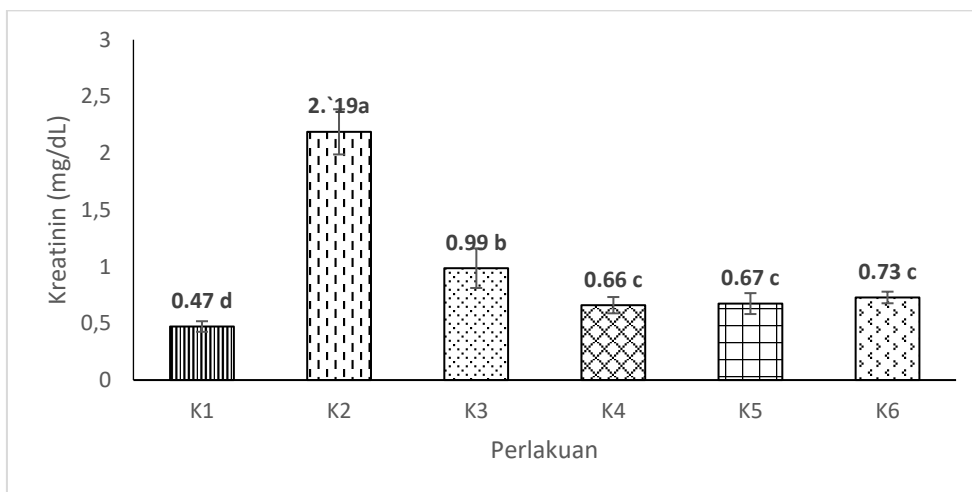


G.lucidum 250 mg/kgBB,+DEG K4 : Ekstrak *G.lucidum* 500 mg/kg+ DEG , K5: Ekstrak *G.lucidum* 750 mg/KgBB + DEG , K6 : Fomepizol + DEG

Hasil uji statistik menunjukkan semua dosis ekstrak *G. lucidum* memiliki kadar urea N lebih rendah dibanding kontrol positif..Dosis ekstrak 500 mg/kgBB dan 750 mg/kgBB tidak berbeda nyata dibandingkan dengan dosis fomepizol Menurut Chen (2020) Ganoderma mengandung ergotionin yaitu senyawa yang mirip dengan asam amino metionin. Kekurangan asam amino akibat GGA disuplai oleh ergotionin Ganoderma, akibatnya ureum dapat dikeluarkan lewat urin sehingga kadar ureum menurun.

2. Kadar Kreatinin darah

Hasil Uji kreatinin darah dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Kadar kreatinin kelompok kontrol, perlakuan dan pembandingan

Keterangan :K1: kontrol sehat, K2 kontrol positif diinduksi DEG, K3 : Ekstrak *G.lucidum* 250 mg/kgBB,+DEG K4 : Ekstrak *G.lucidum* 500 mg/kg+ DEG , K5: Ekstrak *G.lucidum* 750 mg/KgBB + DEG , K6 : Fomepizol + DEG

Hasil uji statistik menunjukkan semua dosis ekstrak *G. lucidum* memiliki kadar kreatinin lebih rendah dibanding kontrol positif. Dosis ekstrak 500 mg/kgBB dan 750 mg/kgBB tidak berbeda nyata dibandingkan dengan dosis fomepizol Dietilen glikol juga menyebabkan peningkatan radikal bebas pada tubulus ginjal akibat terbentuknya

senyawa 2-hydroxyethoxyacetic acid (HEAA) di hati. Hal ini yang menyebabkan peningkatan kreatinin dan urea nitrogen darah. Ganoderma mengandung senyawa flavonoid dan triterpenoid (Bay et al, 2015., Lin et al, 2015). Kedua senyawa ini bekerja sama mendonorkan H⁺ pada radikal bebas akibat peningkatan HEAA di hati. Sebagai akibatnya kondisi ginjal membaik dan kadar kreatinin kembali normal.



KESIMPULAN

Dari hasil penelitian disimpulkan ekstrak etanol *G. lucidum* dapat berfungsi sebagai pelindung gagal ginjal akut pada tikus putih diinduksi dietilen glikol ditinjau dari kadarr ureum dan kreatinin. Ekstrak etanol *G. lucidum* dosis 500 g/KgBB cukup efektif sebagai renoprotektif paparan dietilen glikol

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada LPPM Unsoed atas pembiayaan penelitian ini melalui dana BLU Unsoed skim Riset Terapan Unggulan Unsoed

DAFTAR PUSTAKA

Adeyi, A. O., Awosanya, S. A., Adeyi, O. E., James, A. S. & Adenipekun, C. O., 2021. *Ganoderma lucidum* Ethanol Extract Abrogates Metabolic Syndrome in Rats: In Vivo Evaluation of Hypoglycemic, Hypolipidemic, Hypotensive and Antioxidant Properties. *Obesity Medicine*, 22,, 1-12.

Ahmad MF. 2018. *Ganoderma lucidum*: persuasive biologically active constituents and their health endorsement. *Biomed Pharmacother*. 107:507–519

Baby, S., Johnson, A. J., and Govindan, B. 2015. Secondary metabolites from *Ganoderma*. *Phytochemistry* 114, 66–101.

Bishop KS, Kao CH, Xu Y, Glucina MP, Paterson RR, Ferguson LR. 2015. From 2000 years of *Ganoderma lucidum* to recent developments in nutraceuticals. *Phytochemistry*. 114:56–65

Chen, S. (2020). The pharmacological effects of triterpenoids from *Ganoderma lucidum* and the regulation of its biosynthesis. *Adv. Biol. Chem.* 10 (2), 55–65.

Kruse JA. Methanol and ethylene glycol intoxication. *Crit Care Clin*, 2012; 28(4): 661–11

Kunnummal Madathodi AR, Andrews MA, Madhavan I, 2015. Ethylene Glycol Poisoning; an Unusual Cause of Hyperglycemia: A Case Report. *Asia Pac J Med Toxicol* 4:55-7.

Lin, M. S., Yu, Z. R., Wang, B. J., Wang, C. C., Weng, Y. M. & Koo, M.,2015. Bioactive Constituent Characterization and Antioxidant Activity of *Ganoderma lucidum* Extract Fractionated by Supercritical Carbondioxide. *Journal Sains Malays*, 44(12), 1685-1691

Nisha, R., S. R. S. Kannan, K. T. Mariappan, and P. Jagatha.2014. Biochemical evaluation of creatinine and urea in patients with renal failure undergoing hemodialysis. *Journal of Clinical Pathology and Laboratory Medicine* 1(2): 01-05.



Prosiding Seminar Nasional dan Call for Papers

"Pengembangan Sumber Daya Perdesaan dan Kearifan Lokal Berkelanjutan XIII"
17-18 Oktober 2023

Purwokerto

Salvatore, M. M., Elvetico, A., Gallo, M., Salvatore, F., DellaGreca, M., Naviglio, D. & Andolfi, A., 2020. Fatty Acids from *Ganoderma lucidum* Spores: Extraction, Identification and Quantification. *Applied Sciences*, 10(11),. 1-12

Ratnaningtyas,NI, Hernaya nti, Andarwati,S, Ekowati N, Purwati ES, Sukmawati D, 2018.Effects of *Ganoderma lucidum* extract on diabetic rats. *Biosaintifika* 10(3):642-647.

Singh, P., S. Khan, and R. K. Mittal. 2014. Renal function test on the basis of serum creatinine and urea in type-2 diabetics and nondiabetics. *Bali Medical Journal*. 3(1): 11-14.

Tanasescu A, Macovei RA, Tudosie MS.2014. Outcome of patients in acute poisoning with ethylene glycol--factors which may have influence on evolution. *J Med Life*;3:81-6.

Zhong, L.; Yan, P.; Lam, W.C.; Yao, L.; Bian, Z.2019. *Coriolus versicolor* and *Ganoderma lucidum* related natural products as an adjunct therapy for cancers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Pharmacol.* 10 : 703.