

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK / REVIEW ARTICLE

KRATOM A JEHO PŮSOBENÍ NA ORGANIZMUS KRATOM AND ITS EFFECTS ON AN ORGANISM

Miroslav Pohanka ✉, Josef Fusek

Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany v Brně, Třebešská 1575, Hradec Králové, Česká republika

Přijato 4. listopadu 2022.

Akceptováno 5. ledna 2023.

Zveřejněno 1. prosince 2023.

Souhrn

Termínem kratom jsou současně označovány stromy *Mitragyna speciosa* vyskytující se v jihovýchodní Asii a produkty získané z jeho listů. V sušině je obsažena řada biologicky účinných alkaloidů včetně více zastoupených látek mitragynin a 7-hydroxymitragynin působících na opioidní receptory. V tradiční asijské medicíně se kratom užívá například jako anestetikum, pro léčbu kašle, průjmů a pro zrychlení hojení ran. Nadměrné užívání kratomu může mít nežádoucí účinky a v některých zemích je kratom považován za návykovou látku. V tomto přehledném textu je představen původ, mechanismus účinku, žádoucí a nežádoucí účinky na organizmus a legislativní aspekty jeho distribuce.

Klíčová slova: 7-hydroxymitragynin; anestetikum; droga; mitragynin; *Mitragyna speciosa*; návyková látka; opioidní receptor

Summary

Both the *Mitragyna speciosa* and products manufactured from its leaves are named kratom. The dry material of kratom contains a number of biologically active alkaloids, including two abundant substances mitragynine and 7-hydroxymitragynine that interact with opioid receptors. Kratom is used as an anesthetic, antitussive, antidiarrheal, and wound-healing drug. Adverse effects can follow the excessive intake of kratom, and it is also considered an addictive substance in some countries. This review describes kratom's origin, biological effects' mechanism, its therapeutic and adverse impact on an organism, and the legislative aspects of its sale are described here.

Key words: 7-hydroxymitragynine; anesthetics; drug; mitragynine; *Mitragyna speciosa*; addictive substance; opioid receptor

Úvod

Přírodní materiály obsahující široké spektrum různých alkaloidů a dalších účinných látek a mají využití nejen v léčbě, ale mohou být zneužity i v toxikomanii. Jedním z takto diskutovaných materiálů je i kratom. Vlastní slovo kratom je v současnosti používáno pro označení rostliny s latinským názvem *Mitragyna speciosa*, ale současně

✉ Univerzita obrany v Brně, Fakulta vojenského zdravotnictví, Třebešská 1575, Hradec Králové, Česká republika
miroslav.pohanka@gmail.com; miroslav.pohanka@unob.cz

i pro přípravky získané ze sušených listů této rostliny. Samotné slovo je thajského původu, ale v identickém znění se přeneslo beze změny do dalších jazyků včetně češtiny a angličtiny. Přípravky s označením kratom se v nedávné době začaly šířit i na území České republiky a v době vzniku tohoto textu byl jejich prodej legislativou neregulován. Zároveň se objevují i možná negativa spojená s užíváním této látky a odbornou i laickou veřejností začíná být problematika kratomu intenzivně vnímána. Tento přehledný text shrnuje základní znalosti kratomu a snaží se identifikovat možné problematické aspekty spojené s jeho distribucí a konzumací.

Botanika kratomu

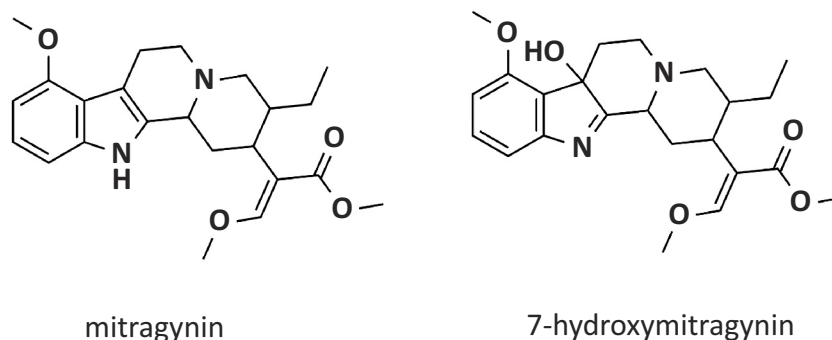
Rostlina *Mitragyna speciosa* je listnatý strom s přirozeným výskytem v oblasti jihovýchodní Asie dorůstající 25 m a výjimečně až 30 m s listy oválného tvaru s velikostí do 20 cm (1). Drobné žluté květy formované do kulovitých květenství se po uzrání přeměňují v soubor malých tobolek formovaných do kulatého plodenství. Ustálený český název vyjma jednoslovného pojmenování kratom rostlina *Mitragyna speciosa* nemá. Náleží do čeledi mořenovitých (*Rubiaceae*), která má na území České republiky přirozeně se vyskytující zástupce ve formě bylin a jako veřejnosti dobře známé a našemu území volně rostoucí reprezentanty lze uvést rod svízel (*Galium*) nebo bračku rolní (*Sherardia arvensis*). Mořenovité rostliny, se kterými se můžeme v české přírodě setkat se však od kratomu *Mitragyna speciosa* liší jak vzhledem, tak i spektrem vytvářených sekundárních metabolitů.

Rostlina *Mitragyna speciosa* roste v tropických oblastech jihovýchodní Asie v místech s dobrou vlhkostí a půdou s vysokým obsahem humusu. Nároky na teplo, vlhkost a úrodnou půdu pak předurčují, kde může být rostlina uměle vysazována. Mírný podnebný pás střední Evropy s chladným zimním obdobím je pro pěstování kratomu nevhodný, přípravky obsahující kratom jsou proto na území České republiky importované.

Účinné látky obsažené v kratomu

Jako droga slouží sušené dospělé listy, které v sobě obsahují zvýšené množství biologicky účinných alkaloidů. Další části rostliny nemají zásadní komerční význam, protože obsahují menší množství alkaloidů a bývají zde zároveň obsaženy spíše biologicky méně účinné alkaloidy.

Ve zralých listech se nachází několik desítek různých alkaloidů, z nichž nejvýznamnější je mitragynin a od něj odvozený 7-hydroxymitragynin, které jsou zároveň v největší míře zodpovědné za dále popsané působení kratomu na organismus člověka. Dalšími významnými sekundárními metabolity jsou alkaloidy pseudoindoxyl mitragyninu, ajmalicin, mitraphyllin, paynanthein, speciogynin, rhynchophyllin a dalších několik desítek biologicky aktivních sloučenin vyskytujících se však v rostlinách kratomu ve výrazně menším množství, než mitragynin a 7-hydroxymitragynin (2-5). Obsah mitragyninu v suchých listech se pohybuje přibližně v rozmezí 10–20 mg/g (1–2 % w/w), ale v některých případech může dosáhnout i koncentrací až 60 mg/g, oproti tomu obsah 7-hydroxymitragyninu v suchých listech bývá v rozmezí 0,1–0,4 mg/g (0,01–0,04 % w/w) (6, 7). Mitragynin je obsažen i v rostlinných pryskyřicích, kde může dosáhnout až 62 mg/g (6,2 % w/w). 7-hydroxymitragynin se v pryskyřicích vyskytuje jen v malém množství a jen výjimečně dosahuje koncentrace 0,3 mg/g (0,03 % w/w). Strukturní vzorce mitragyninu a 7-hydroxymitragyninu jsou ukázány v obrázku 1.



Obrázek 1. strukturní vzorce mitragyninu a 7-hydroxymitragyninu.

Biologické účinky kratomu

Toxicita kratomu vychází z toxicit obsažených alkaloidů. Nebezpečnost mitragyninu a 7-hydroxymitragyninu pro člověka nebyla dosud detailně studována v rámci klinických studií, existují však zdokumentované kazuistiky a studie zaměřené na sledování konzumentů, toxikologické experimenty na laboratorních zvířatech a studie hodnotící působení kratomu na buněčné úrovni (8-12). Klinické studie zaměřené na kratom byly v minulosti realizovány jen v omezeném rozsahu. Při intravenózním podání laboratorním myším se pohybuje střední smrtná dávka (LD_{50}) pro mitragynin kolem hodnoty 28 mg/kg a pro 7-hydroxymitragynin 25 mg/kg. Pro srovnání LD_{50} pro heroin je přibližně 24 mg/kg a pro morfin 135 mg/kg při intravenózním podání myším. Toxicita kratomu (tedy směsi více účinných látek) podaného per os je odvislá od konkrétního přípravku, způsobu jeho získání a přípravy. Vlivem výběru odrůdy a procesů přípravy (fermentace, sušení a drcení) získává prášek kratomu charakteristické zbarvení a prodejci rozlišují červený, zelený a bílý kratom nebo anglický ekvivalent těchto označení a přisuzují jim mírně rozdílné působení. Objevují se i termíny žlutý a zlatý kratom. Rozdíly v biologických účincích jednotlivých barevných typů kratomu nebyly doposud podrobněji zkoumány na odborné úrovni a je otázkou, zda se barevné typy významně liší obsahem mitragyninu a 7-hydroxymitragyninu, nebo obsahem zbytků rostlinných barviv s menšími biologickými účinky a hlavním rozdílem je rychlost vstřebávání účinných látek v trávicím traktu (toxikokinetika kratomu).

V odborné literatuře se uvádí očekávaná LD_{50} kratomu pro potkana při perorálním podání kolem hodnoty 200 mg/kg. Vážné otravy způsobené pouze kratomem mohou nastat, ale jsou spíše vzácné a většina vážných případů je způsobena souběhem účinku kratomu a dalších návykových látek. Případy předávkování kratomem s následným úmrtím se nevyskytují často, ale může k nim dojít, jak je například patrné z citované kazuistiky z Norska týkající se muže středního věku (13).

Hlavním mechanismem účinku alkaloidů obsažených v kratomu je především interakce s opioidními receptory. Mitragynin a 7-hydroxymitragynin jsou agonisté μ -opioidních receptorů a kompetitivní antagonisté δ -opioidních a κ -opioidních receptorů (14-17). Působení kratomu je však mnohem širší a dokumentována je interakce i s dalšími receptory, enzymy a jinými cílovými makromolekulami v organismu včetně interakcí s některými dopaminovými, adenosinovými a serotoninovými receptory. Zde hrají roli i méně zastoupené alkaloidy v kratomu. Například k serotoninovým receptorům vykazují nejvyšší afinitu alkaloidy paynanthein a speciogynin, které se však v kratomu vyskytují jen v malém množství (18). Níže popsané potlačení bolesti může být zprostředkováno i tím, že mitragynin působí i jako inhibitor exprese cyklooxygenázy 1 a 2 (19, 20). Mitragynin i další alkaloidy obsažené v kratomu jsou považovány za inhibitory některých izoenzymů cytochromu P450 a ovlivňují tak schopnost člověka metabolizovat některá léčiva a toxiny, pokud je jim současně vystaven s kratomem (21, 22).

Alkaloidy obsažené v kratomu jsou metabolizovány u člověka v játrech obvyklým způsobem pro tento typ sloučenin. Mitragynin a 7-hydroxymitragynin jsou konkrétně metabolizovány na mikrozomech (23). Při perorálním příjmu je v krvi dosažena maximální koncentrace mitragyninu během přibližně 50 minut a biologický poločas pro stanovení v krvi je přibližně 24 hodin (24).

Kratom působí stimulačně a současně poskytuje úlevu od bolesti. Efektivita útlumu bolesti je v současnosti zdokumentovaná i na proběhlých klinických studiích (25). Používají se různé čaje, nápoje, sušené přípravky, ale v tradiční medicíně mohou být listy i žvýkány (26). Pro přípravu nápojů a čajů se využívá fakt, že v kratomu obsažené alkaloidy lze extrahovat horkou vodou (27). V tradiční medicíně v zemích s přirozeným výskytem kratomu se používá jako anestetikum, léčbě kašle, průjmů a pro zrychlení hojení ran. Slouží i pro zvýšení sexuálního apetitu.

Na (černém) trhu je kratom konzumenty považován za částečnou alternativu například ke kokainu. To však platí pouze pro nízké dávky, u vysokých dávek z způsobuje stav typický spíše pro opiáty. V minulosti byl kratom dokonce zvažován jako přípravek pro substituční léčbu závislosti na opiátech a v tomto směru je stále považován za efektivní (28). Konzumenti kratomu vykazují široké spektrum nežádoucích příznaků včetně neklidu, problémů se spánkem, tachykardie, zvracení a stavů zmatenosti. Méně časté, ale nebezpečné jsou stavy halucinací, respirační insuficience a srdečních selhání. Problematická je kombinace kratomu s alkoholem a návykovými látkami. Při pravidelném užívání kratomu může vzniknout závislost. Abstinenční příznaky jsou podobné příznakům při vysazení opiátů, manifestace je však mírnější. Ve studii z roku 2014 bylo zkoumáno 293 pravidelných konzumentů

kratomu, kteří brali dávku 79 mg kratomu ve formě nápoje minimálně 3x denně po dobu nejméně půl roku (29). Vážná závislost se vyvinula u nadpoloviční většiny účastníků. Typickými fyzickými abstinenčními příznaky byly křeče, bolestivost, problémy se spánkem, průjemy a další příznaky opačného charakteru, než je samotné působení kratomu. Uvedené specifikace kratomu a jeho významných složek jsou shrnuty v tabulce 1.

Tabulka 1. Základní specifikace kratomu.

Biologický původ	rostlina <i>Mitragyna speciosa</i>
Droga	dospělé listy
Hlavní účinné látky	mitragynin a 7-hydroxymitragynin
Obsah účinných látek v suchých listech	mitragynin: 10–20 mg/g, 7-hydroxymitragynin: 0,1–0,4 mg/g
LD ₅₀ pro mitragynin (myš, intravenózní podání)	28 mg/kg
LD ₅₀ pro 7-hydroxymitragynin (myš, intravenózní podání)	25 mg/kg
hlavní působení mitragyninu a 7-hydroxymitragyninu v organismu	agonisté μ -opioidních receptorů a kompetitivní antagonisté δ -opioidních a κ -opioidních receptorů
dosažení maximální koncentrace mitragyninu v krvi	50 minut
biologický poločas pro mitragynin	24 hodin
léčebné použití kratomu a toxikomanie	anestetikum, léčba kašle, průjmu a pro zrychlení hojení ran, stimulant, zvýšení sexuálního apetitu
nežádoucí příznaky	stavy neklidu, problémů se spánkem, tachykardie, zvracení a stavů zmatenosti, halucinace, respirační insuficience, srdeční selhání

Legislativa

Přístup ke kratomu je diametrálně rozdílný mezi různými státy. Zatímco v některých zemích je jeho držení nebo prodej postihováno a kratom je považován za návykovou látku, v jiných zemích je prodej relativně volný (30). Tak jak neexistuje jednoznačná shoda na nebezpečnost kratomu, tak i neexistuje jednotný přístup k legislativním opatřením ve světě a regulace týkající se kratomu se často mění v závislosti na aktuálních společenských postojích. Demonstrativním příkladem je Thajské království, na jehož území je užívání kratomu historickou záležitostí a rostliny *Mitragyna speciosa* se zde přirozeně vyskytují. V roce 1979 byl na území Thajského království zvolen přístup považující kratom za nebezpečnou návykovou látku vedoucí k zákazům držení a prodeje. Spolu s tím bylo zakázáno pěstování stromu *Mitragyna speciosa*. V roce 2021 Thajské království zcela otočilo ve svém přístupu ke kratomu, vyřadilo jej ze seznamu návykových látek a kratom je legislativou považován za rostlinu tradičního thajského léčitelství.

Protichůdný je i přístup napříč Spojenými státy americkými, kde některé země jeho prodej zcela zakázaly jako návykovou látku, jiné pouze omezeně regulují prodej. Na území Evropské unie pak můžeme také spatřovat nejednotný přístup. Zatímco například ve Francii je kratom od roku 2020 považován za návykovou látku, v sousední Spolkové republice Německo je prodej relativně volný. Přísnou regulaci zvolilo Polsko, kde je prodej kratomu ilegální od roku 2009.

Česká republika prodej kratomu jmenovitě nereguluje, ale v době zpracování tohoto textu se v odborné veřejnosti vedou diskuze o opatřeních v tomto směru. I když prodej kratomu není regulován přímo, není ve směru komerční distribuce kratomu legislativa zcela volná. Kratom totiž není zařazen a schválen jako doplněk stravy nebo léčivo. Současně kratom nemůže být považován za potravinu, protože zákon o potravinách, tedy zákon 110/1997 Sb. novelizovaný do zákona 174/2021 Sb. a vycházející z nařízení Evropské unie (zejména nařízení Evropského parlamentu a Rady Evropské unie EU 2015/2283 a prováděcích nařízení) vyžaduje doloženou historii spotřeby ve významné míře před 15.5.1997. Zároveň kratom není zapsán na seznam takzvaných nových potravin. Z uvedených důvodů není možné kratom prodávat jako potravinu nebo lék a prodejci na území České republiky inzerují přípravky s kratomem jako upomínkové předměty, nebo přinejmenším volí takový popis produktu, který by jakýmkoliv

způsobem evokoval domněnku, že se jedná o lék, potravní doplněk nebo potravinu. Konzumace kratomu je pak rozhodnutím kupce a prodejce jej k tomu nesmí nabádat. V době tvorby tohoto textu se se vedou odborné diskuze o zařazení kratomu nebo v něm obsažených významných účinných látek na seznam návykových látek (právní předpis Nařízení vlády o seznamech návykových látek). To by ve svém důsledku vedlo k zastavení současné podoby prodeje kratomu na území České republiky.

Závěr

Používání kratomu provází kontroverze a při hodnocení jeho významu a nebezpečnosti je třeba zvážit různé aspekty. V tradiční medicíně jihoasijských národů je považován za lék a s ohledem na obsah účinných alkaloidů a množstvím literárních zdrojů popisujících účinky je možné považovat léčebné vlastnosti kratomu za nezanedbatelné. Na druhou stranu jsou zdokumentovány případy vzniku závislosti a vážných otrav, které potvrzují možná rizika jeho užívání. S ohledem na přibývajícím výzkum týkající se nežádoucího působení na jedné straně a benefitů kratomu na straně druhé je možné očekávat, že názory na tuto látku budou procházet změnami a bude vyvíjen tlak na určitou míru regulace prodeje přípravků obsahujících kratom v České republice, ale i v dalších zemích, kde je prodej doposud zcela volný.

Funding

A long-term organization development plan DZRO ZHN II is gratefully acknowledged.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest regarding the publication of this article.

Adherence to Ethical Standards

Not applicable.

References

1. Ghazalli MN, Sah MSM, Mat M, et al. Leaf Anatomy and Micromorphology Characteristics of Ketum *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil. (Rubiaceae). *Trop Life Sci Res.* 2021;32(1):105-115.
2. Veeramohan R, Azizan KA, Aizat WM, et al. Metabolomics data of *Mitragyna speciosa* leaf using LC-ESI-TOF-MS. *Data Brief.* 2018;18:1212-1216.
3. Leon F, Habib E, Adkins JE, et al. Phytochemical Characterization of the Leaves of *Mitragyna speciosa* Grown in USA. *Nat Prod Commun.* 2009;4(7):907-910.
4. Shellard EJ, Houghton PJ, Resha M. The *mitragyna* spp of Asia part 32 the distribution of alkaloids in young plants of *mitragyna speciosa* grown from seed obtained from Thailand. *Planta Med.* 1978;34(3):253-263.
5. Avula B, Sagi S, Wang YH, et al. Identification and Characterization of Indole and Oxindole Alkaloids from Leaves of *Mitragyna speciosa* Korth Using Liquid Chromatography-Accurate QToF Mass Spectrometry. *J AOAC Int.* 2015;98(1):13-21.
6. Kikura-Hanajiri R, Kawamura M, Maruyama T, et al. Simultaneous analysis of mitragynine, 7-hydroxymitragynine, and other alkaloids in the psychotropic plant "kratom" (*Mitragyna speciosa*) by LC-ESI-MS. *Forensic Toxicol.* 2009;27(2):67-74.
7. Zhang MZ, Sharma A, Leon F, et al. Effects of Nutrient Fertility on Growth and Alkaloidal Content in *Mitragyna speciosa* (Kratom). *Front Plant Sci.* 2020;11:12.
8. Harizal SN, Mansor SM, Hasnan J, et al. Acute toxicity study of the standardized methanolic extract of *Mitragyna speciosa* Korth in Rodent. *J Ethnopharmacol.* 2010;131(2):404-409.
9. Sabetghadam A, Ramanathan S, Sasidharan S, et al. Subchronic exposure to mitragynine, the principal alkaloid of *Mitragyna speciosa*, in rats. *J Ethnopharmacol.* 2013;146(3):815-823.
10. Torres-Ortiz A, Al Zein S, Alqudsi M. A Case of Hyperkalemia Induced by Kratom (*Mitragyna speciosa*). *Cureus J Med Sci.* 2022;14(4):5.

11. Saidin NA, Holmes E, Takayama H, et al. The cellular toxicology of mitragynine, the dominant alkaloid of the narcotic-like herb, *Mitragyna speciosa* Korth. *Toxicol Res*. 2015;4(5):1173-1183.
12. Goh YS, Karunakaran T, Murugaiyah V, et al. Accelerated Solvent Extractions (ASE) of *Mitragyna speciosa* Korth. (Kratom) Leaves: Evaluation of Its Cytotoxicity and Antinociceptive Activity. *Molecules*. 2021;26(12):16.
13. Karinen R, Fosen JT, Rogde S, et al. An accidental poisoning with mitragynine. *Forensic SciInt*. 2014;245:E29-E32.
14. Obeng S, Wilkerson JL, León F, et al. Pharmacological Comparison of Mitragynine and 7-Hydroxymitragynine: In Vitro Affinity and Efficacy for μ -Opioid Receptor and Opioid-Like Behavioral Effects in Rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2021;376(3):410-427.
15. Chin KY, Mark-Lee WF. A Review on the Antinociceptive Effects of *Mitragyna speciosa* and Its Derivatives on Animal Model. *Curr Drug Targets*. 2018;19(12):1359-1365.
16. Babu KM, McCurdy CR, Boyer EW. Opioid receptors and legal highs: *Salvia divinorum* and Kratom. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008;46(2):146-152.
17. Varadi A, Marrone GF, Palmer TC, et al. Mitragynine/Corynantheidine Pseudoindoxyls As Opioid Analgesics with Mu Agonism and Delta Antagonism, Which Do Not Recruit beta-Arrestin-2. *J Med Chem*. 2016;59(18):8381-8397.
18. Leon F, Obeng S, Mottinelli M, et al. Activity of *Mitragyna speciosa* ("Kratom") Alkaloids at Serotonin Receptors. *J Med Chem*. 2021;64(18):13510-13523.
19. Utar Z, Majid MIA, Adenan MI, et al. Mitragynine inhibits the COX-2 mRNA expression and prostaglandin E-2 production induced by lipopolysaccharide in RAW264.7 macrophage cells. *J Ethnopharmacol*. 2011;136(1):75-82.
20. Annas S, Mossadeq WMS, Kadir AA. Antipyretic Effect of Mitragynine and Crude Methanolic Extract of *Mitragyna speciosa* Korth. in Mice. *Pertanika J Trop Agr Sci*. 2020;43(2):207-216.
21. Eudaley ST, Brooks SP, Hamilton LA. Case Report: Possible Serotonin Syndrome in a Patient Taking Kratom and Multiple Serotonergic Agents. *J Pharm Pract*. 5.
22. Brogdon HD, McPhee MM, Paine MF, et al. A Case of Potential Pharmacokinetic Kratom-drug Interactions Resulting in Toxicity and Subsequent Treatment of Kratom Use Disorder With Buprenorphine/Naloxone. *J Addict Med*. 2022;16(5):606-609.
23. Manda VK, Avula B, Ali Z, et al. Evaluation of *In Vitro* Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion (ADME) Properties of Mitragynine, 7-Hydroxymitragynine, and Mitraphylline. *Planta Med*. 2014;80(7):568-576.
24. Trakulsrichai S, Sathirakul K, Auparakkitanon S, et al. Pharmacokinetics of mitragynine in man. *Drug Des Dev Ther*. 2015;9:2421-2429.
25. Vicknasingam B, Chooi WT, Rahim AA, et al. Kratom and Pain Tolerance: A Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *Yale J Biol Med*. 2020;93(2):229-238.
26. Domnic G, Narayanan S, Mohana-Kumaran N, et al. Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) an overlooked medicinal plant in Malaysia. *J Subst Use*. 2022;27(1):1-6.
27. Khunnawutmanotham N, Chimnoi N, Nangkoed P, et al. Facile Extraction of Three Main Indole Alkaloids from *Mitragyna speciosa* by Using Hot Water. *ChemistrySelect*. 2021;6(38):10221-10225.
28. Warner ML, Kaufman NC, Grundmann O. The pharmacology and toxicology of kratom: from traditional herb to drug of abuse. *Int J Legal Med*. 2016;130(1):127-138.
29. Singh D, Müller CP, Vicknasingam BK. Kratom (*Mitragyna speciosa*) dependence, withdrawal symptoms and craving in regular users. *Drug Alcohol Depend*. 2014;139:132-137.
30. Raini M. Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth): Benefits, Side Effects and Legality. *Media Penelit Pengemb Kesehat*. 2017;27(3):175-184.