

# Guarana - popularni psihostimulans

---

**Maleš, Željko; Herceg, Miroslav; Vilović, Tihana; Duka, Ivan**

*Source / Izvornik:* **Farmaceutski glasnik, 2019, 75, 819 - 827**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:271310>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-17**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



# Guarana – popularni psihostimulans

ŽELJAN MALEŠ<sup>1</sup>, MIROSLAV HERCEG<sup>2,3</sup>, TIHANA VILOVIĆ<sup>1</sup>,  
IVAN DUKA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Zavod za farmaceutsku botaniku, Schrottova 39, 10 000 Zagreb

<sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet, Šalata 3, 10 000 Zagreb

<sup>3</sup>Klinika za psihijatriju Vrapče, Zavod za psihotične poremećaje,  
Bolnička cesta 32, 10 000 Zagreb

## Uvod

Brazilski Indijanci već stotinama godina upotrebljavaju sjemenke guarane za pripravljanje pića koje im daje energiju te smanjuje osjećaj gladi prigodom lova. Ne može se sa sigurnošću tvrditi koje je pleme prvo udomaćilo tu biljku, ali poznato je da pleme Sateré-Maué koje živi uz rijeku Maués i njezine pritoke još od davnina intenzivno uzgaja guaranu. To je krajem 17. stoljeća zabilježio isusovački misionar João Felipe Betendorf, napominjući da je na tom području jednako cijenjena kao i zlato u Europi, te da se, uz već navedeno, primjenjuje i za ublažavanje groznica, glavobolja te kao snažan diuretik. Osim tradicionalnog načina primjene, guarana je danas poznata sastavnica energetskih pića i raznih farmaceutskih i kozmetičkih pripravaka diljem svijeta, prvenstveno zbog sadržaja kofeina koji je najveći u biljnom svijetu, a iznosi od 2 do čak 7,5 % (1, 2).

## Botanička obilježja

Guarana je svjetski poznati naziv za biljnu vrstu latinskog imena *Paullinia cupana* Kunth (hrv. paulinija), koja pripada porodici Sapindaceae (hrv. sapindovke). Za nju je također prihvaćen i sinonim *P. sorbilis* Mart., a Europska medicinska agencija (EMA) navodi je pod nazivom *P. cupana* Kunth ex H.B.K. var. *sorbilis* (Mart.) Ducke. U porodicu sapindovki ubrajaju se još i divlji kesteni (*Aesculus spp.* L.), javori (*Acer spp.* L.), poznato egzotično voće kineski liči (*Litchi*

*chinensis* Sonn.) i ukrasno drvo kelreuterija (*Koelreuteria paniculata* Laxm.) (3). Rod *Paullinia* L. jedan je od najvećih rodova iz spomenute porodice, a broji otprilike 220 vrsta, uglavnom šumskih penjačica, iz tropskih područja Novog svijeta (Južna i Srednja Amerika) (4, 5). Znanstveni naziv roda potječe od imena njemačkog botaničara i liječnika iz 18. st., Christiana Franza Paullinija koji je prvi znanstveno opisao biljku koju izvorno stanovništvo brazilske Amazone primjenjuje već stotinama godina (6).

Vrsta *P. cupana* je nizinska, tropska, drvenasta penjačica (slika 1a.) prilagođena vrućoj i vlažnoj klimi. Raste u šumama sjevernog i zapadnog Brazila, osobito u području Orinoka i Amazone te u južnoj Venezueli, a udomaćena je u šumama između donjeg tijeka rijeka Tapajós i Madeira u brazilskoj Amazoni (1, 6, 7). Do 40 cm dugi i široki listovi perasto su sastavljeni od 5 liski te naizmjenično raspoređeni na stabljici. Sitni, žuti, zigomorfni, uglavnom jednospolni cvjetovi skupljeni su u grozdaste cvatove koji mogu biti dulji od 30 cm (6). Od oprašivanja cvjetova do dozrijevanja plodova potrebno je približno 75 dana (8). Plodovi su elipsoidni do kuglasti crveni tobolci, veličine lješnjaka, dugi 2–3 cm, koji sadrže najčešće jednu ili dvije jajolike crne sjemenke duge do 1,2 cm koje prije dozrijevanja obavija mesnati bijeli aril (ovoj) (2, 6) (slika 1b.).



**Slika 1.** ◀ *Paullinia cupana* Kunth a) Penjačica koja nosi narančastocrvene plodove (9), b) Plodovi tobolci s crnim sjemenkama obavijenim bijelim ovojem, izgledom nalik na oko (10)

### Postupak proizvodnje

Tržišno značajne su sjemenke paulinije. Plodovi se beru od listopada do prosinca. Sjemenke se vade iz tobolaca, zatim se natapaju u vodi ili se ostave odležati nekoliko dana dok aril ne omekša, kako bi se mogao ručno ukloniti. Sjemenke se potom suše na suncu ili se prže 2–3 sata u posebnim glinenim pećima. Nakon što se ohlade, ukloni se sjemena lupina a unutrašnjost se samelje u kašu koja se uz dodatak vode, a ponekad i škroba oblikuje u razne oblike (štapiće, valjke, pločice). Na kraju se dobije čvrsta masa boje pečene gline, slabog mirisa

te gorkog i oporog okusa (2, 7, 11). U industrijskoj proizvodnji, primjerice u proizvodnji ekstrakata upotrebljava se čitava sjemenka, uključujući i sjemenu lupinu (11).

Tradicionalno pripremljeni štapići guarane potom se nekoliko tjedana dime u posebnim kolibama kako bi poprimili ali i zadržali određeni okus do čak godinu dana, za razliku od praha sjemenki koji izgubi okus nakon nekoliko mjeseci. Za pripremu napitka od guarane, potrebno je sastrugati pripremljene štapiće u vodu, a domorodačko stanovništvo to radi na osobit način, pomoću okoštalog jezika ribe arapajma (*Arapaima gigas* Schinz), jedne od najvećih slatkovodnih riba na svijetu (1) (slika 2.). Početkom 20. stoljeća u Brazilu je počela masovna proizvodnja pića od guarane, a danas se u Brazilu godišnje proizvede gotovo 3000 tona sušenih sjemenki (1).



**Slika 2.** ► Tradicionalan način struganja štapića guarane pomoću okoštalog jezika ribe arapajma (12)

### Kemijski sastav

Biljnu drogu čine osušene sjemenke vrste *P. cupana*, poznate pod ljekarničkim nazivom Pasta guaranae/Pasta seminum Paullinae (7), Paullinae semen (13) ili Guaranae semen (13). U kemijskom sastavu ističu se purinski alkaloidi, odnosno metilksantini među kojima je najznačajniji kofein kojeg droga mora sadržavati najmanje 3,5 % (13), ali njegov udio može doseći i do 7,5 % (1). Udio kofeina ovisi o podrijetlu ishodišnog biljnog materijala i načinu obrade droge ali u prosjeku jedan gram droge sadrži otprilike 50 mg kofeina (6). Od ostalih metilksantina prisutni su teobromin (0,01–0,17 %) i teofilin (0,006–0,25 %) (11).

Učinak guarane sličan je učinku kave, ali mu je vrijeme djelovanja produženo u odnosu na kavu. Pretpostavlja se da je razlog tome međudjelovanje kofeina sa saponinima i trjeslovinama (6). Također se smatra da su upravo trjeslovine, koje u sastavu čine od 9,5–16 %, najzaslužnije za različite farmakološke učinke guarane. Od trjeslovina prisutne su katehin (1,3–6 %) i epikatehin (1,2–3,8 %) te procijanidini. Masno ulje sadrži acilglicerole i cijanolipide te čini 2,2–3,7 % mase sjemenki, a u sastavu guarane još se nalaze saponini, škrob (30 %) i proteini (15 %) (6, 11).

## Učinak na živčani sustav

Kod pojačanih umnih napora, osobito kod studenata koji se pripremaju za ispite, često se poseže za raznim psihostimulansima kojima bi se postigla bolja koncentracija, pospješilo pamćenje te održala budnost pri učenju. Među takvima, zbog sadržaja kofeina najpopularniji su kava, čaj, energetska pića, a u novije vrijeme i guarana. Kod nas je guarana dostupna u obliku kapsula i praha, a u inozemstvu i u obliku raznih napitaka (1, 14). Brojna *in vivo* istraživanja na ljudima potvrdila su učinak pripravaka s guaranom na spoznajne procese.

Primjerice, u istraživanju provedenom na 26 mladih i zdravih dobrovoljaca, upotreba standardiziranog ekstrakta sjemenki (s 11–12 % kofeina) tijekom 5 dana, povisila je stanje budnosti te imala pozitivan učinak na raspoloženje i na dugoročno pamćenje pri dozama od 37,5 i 75 mg ekstrakta dok je pri većim dozama učinak bio slabiji (15). Psihoaktivno djelovanje potvrđeno je i istraživanjem u kojem je korišten etanolni ekstrakt guarane (s približno 12 % kofeina) u dozi od 75 mg, samostalno i u kombinaciji s ginsengom (*Panax ginseng* C. A. Mey., Araliaceae) (75 mg guarane i 200 mg ginsenga). Primjena guarane imala je pozitivan učinak na povećanje brzine izvođenja zadataka i na pažnju, dok je kombinacija s ginsengom pokazala značajno poboljšanje kod testa serijskog oduzimanja u istraživanju provedenom na 28 zdravih mladih osoba (16). Osim kofeina, psihoaktivnom učinku pridonose i ostale sastavnice guarane, kao što su flavonoidi, saponini i trjeslovine. Smatra se da se biološko djelovanje guarane ipak proteže široko izvan, najčešće spominjanog, poticanja središnjeg živčanog sustava (6).

U jednom istraživanju, 15 dobrovoljaca s inače normalnim snom, jutro nakon noći sa samo 4 sata sna, koristilo je napitak od sjemenki guarane (1250 mg praha sjemenki), nakon čega su bili podvrgnuti raznim ispitivanjima. Potvrđeno je da je guarana značajno pridonijela vizualnoj obradi podataka (engl. *flicker-fusion test*), produljila izdržljivost u testu stiskanja ručnog dinamometra, a zabilježen je i pozitivan učinak na raspoloženje kod ispitanika, što ukazuje na stimulacijski učinak guarane (11).

Kod sportaša, upotreba pripravaka s guaranom može poboljšati atletske sposobnosti djelujući kao psihostimulans, tako što smanjuje umor i vrijeme potrebno za reakciju (17). Ispitivanje korištenja guarane u kombinaciji s kreatinom pokazalo je mogući pozitivni učinak kod sportova kod kojih su prisutna velika spoznajna naprezanja, a uzimanje guarane prije treninga u kombinaciji s vitaminima i mineralima pridonosi smanjenju napora pri umjerenom vježbanju kod aktivnih muškaraca (6).

Učinak same guarane na autonomni živčani sustav do sada još nije u potpunosti istražen. Njezina najvažnija i najsnažnija psihoaktivna sastavnica je kofein. Središnji živčani sustav ne razvija baš dobru toleranciju na kofein i njegov psihoaktivni učinak može biti udružen i s nekim neželjenim učincima kao što su anksioznost, nervoza, palpitacije i srčane aritmije. Treba razmotriti i koji su mogući neželjeni učinci na autonomni živčani sustav (simpatikus i parasimpatikus). Istraživanje utjecaja vitaminsko-mineralnog kompleksa s guaranom na autonomni živčani sustav i srčanu frekvenciju pokazalo je stabilnost u parasimpatičkoj modulaciji do sat vremena nakon primjene dok je kod uzimanja čistog kofeina i placebo zabilježeno smanjenje stabilnosti parasimpatičke modulacije. Stabilnost parasimpatičke modulacije nađene u istraživanju neizravno navodi da vitaminsko-mineralni kompleks s guaranom ne dovodi do pojačanja anksioznosti u zdravih ljudi neposredno nakon primjene (18).

### Učinak na metabolički sustav

Guarana je našla svoje mjesto i unutar bogate ponude proizvoda za regulaciju tjelesne mase. Razlog tome je prvenstveno kofein koji djeluje kao antagonist adozina te dovodi do otpuštanja noradrenalina, dopamina i serotonina u mozgu (15). Osim što potiče središnji živčani sustav, kofein povećava potrošnju energije, olakšava razgradnju masti i stvaranje topline u tijelu (19).

U literaturi se spominju brojna *in vivo* i *in vitro* istraživanja učinka guarane na metabolizam, samostalno ili u kombinaciji s drugim biljnim drogama, koja su potvrdila pozitivni učinak pripravaka na gubitak tjelesne mase i na promjene u metabolizmu masti (6). Istraživanjem u kojem su korištene tablete s ekstraktima vrsta mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil., Aquifoliaceae), guarane i damiane (*Turnera diffusa* Willd. ex Schult., Passifloraceae) tijekom 6 tjedana postignuto je klinički značajno smanjenje tjelesne mase kod 22 % ispitivanih zdravih pojedinaca, a osobnim procjenama ispitanika zabilježeno je značajno smanjenje tjelesne mase te opsega struka i bokova (6).

### Ostali učinci

Kako bi se ispitalo antioksidacijski učinak guarane, provedena su brojna *in vitro* istraživanja. Primjerice, etanolni ekstrakti guarane pokazali su antioksidacijski učinak, smanjenjem i suzbijanjem lipidne peroksidacije. Jedno od istraživanja bilo je provedeno na homogenatu mozga štakora, a drugo na 3T3-L1 stanicama nakon kemijski izazvanog oštećenja. Pretpostavlja se da bi uzrok takvom učinku mogla biti visoka koncentracija trjeslovina u sjemenkama koja se dovodi u vezu s prilagodbom biljke stresnim uvjetima (6).

Pored svega navedenog, guarana se također pokazala korisnom u liječenju znakova umora prouzrokovanog liječenjem citostaticima kod pacijentica koje boluju od raka dojke (11). Primjena vodenog ekstrakta guarane za ispiranje usta pozitivno je djelovala na sprječavanje nastanka zubnih naslaga prouzrokovanih djelovanjem bakterija (6).

### **Kvaliteta proizvoda i sigurnost upotrebe**

Važno je napomenuti i činjenicu da su brojna *in vivo* i *in vitro* istraživanja potvrdila dobar sigurnosni profil, stoga se farmakološki pripravnici guarane smatraju sigurnima za upotrebu (6). Osim moguće toksičnosti, postavlja se pitanje kvalitete pripravaka guarane koji se nalaze na tržištu.

Jednim istraživanjem provjerena je prisutnost četiri sastavnice (kofein, katehin, epikatehin i teofilin) u raznim pripravcima guarane, a rezultati su pokazali da niti jedan od provjerenih pripravaka nije sadržavao sve četiri sastavnice, dok je 40 % pripravaka sadržavalo samo kofein što upućuje na namjerno patvođenje. Takvi rezultati ukazuju na potrebu za standardizacijom ekstrakata i kontrolom kvalitete ishodišnog biljnog materijala, budući da mnogi okolišni čimbenici mogu utjecati na proizvodnju i količinu nastalih sekundarnih metabolita u biljci (6).

Nuspojave koje su zabilježene kod zlorabe (abuzusa) guarane su: povraćanje, agitacija, iritabilnost, tahikardija, mučnina, bol u prsištu, dispneja, elektrolitski disbalans, glavobolja, hiperventilacija, tahipneja, tremor. Ovi klinički znakovi su obično blažeg intenziteta i ne zahtijevaju hitnu medicinsku intervenciju (20).

### **Zloupotreba guarane i mogući psihički poremećaji**

Potrošnja dijetalnih nadomjestaka prehrani zadnjih je godina u velikom porastu kako kod odraslih osoba tako i kod populacije adolescenata. Pojačano uzimanje dijetetskih proizvoda i nadomjestaka prehrani povezano je s više čimbenika kao što su strah od nuspojava lijekova koji idu na recept, cijena lijekova, lakša dostupnost bezreceptnih dijetetskih proizvoda, percepcija da su dijetetski proizvodi i nadomjestci »prirodni« i »biljni« pripravci i tako sigurniji za primjenu. Iako većina dijetetskih proizvoda ima zadovoljavajući sigurnosni profil, neki su povezani i s određenim nuspojavama. Abuzus ili zloupotreba dijetetskih proizvoda pa tako i guarane kod adolescenata često je udružena s uzimanjem drugih tvari kao što su nikotin, alkohol, marihuana, druge droge i lijekovi. Zloupotreba guarane češća je kod ženske populacije, jer ju žene često primjenjuju za smanjenje tjelesne mase (20–22).



Psihički poremećaji koji bi se mogli pojaviti uz korištenje guarane su poremećaji koji su vezani uz njenu najzastupljeniju i najaktivniju sastavnicu kofein. Prosječan čovjek dnevno uzima oko 200 mg kofeina, dok negdje približno 20–30 % odrasle populacije uzima i više od 500 mg kofeina dnevno. Jedna prosječna šalica crne kave sadrži od 100 do 150 mg kofeina. Doze kofeina od 300 do 800 mg (istovrijedno nekoliko šalica kave primijenjenih odjednom) izazivaju učinke koji su neugodni, kao što su anksioznost i nervoza. Uzimanje kofeina u dozi višoj od 1 g može izazvati srčane aritmije i blaže vizualne halucinacije. U dozi višoj od 10 g može uzrokovati generalizirane toničko-kloničke grčeve, respiratornu deprivaciju i smrt (23). Psihijatrijski poremećaji vezani uz primjenu kofeina su ovisnost o kofeinu, sindrom ustezanja od kofeina, kofeinom uzrokovan anksiozni poremećaj te kofeinom uzrokovan poremećaj spavanja. Stoga se ovi poremećaji mogu očekivati i kod primjene guarane (24).

## Zaključak

U ovom radu opisana su najznačajnija botanička i kemijska svojstva vrste *Paullinia cupana* Kunth te su navedeni neki od najvažnih farmakoloških učinaka droge poznate pod nazivom Pasta guaranae. Razne dobrobiti guarane prepoznalo je, već prije više stotina godina, izvorno stanovništvo brazilske Amazone, odakle biljka i potječe.

Ljekoviti učinci pripisuju se visokom sadržaju metilksantina i trjeslovina. Smatra se da biološko djelovanje guarane seže široko izvan, najčešće spominjanog, psihostimulirajućeg djelovanja. Tako se u literaturi spominju i razne ostale mogućnosti upotrebe pripravaka guarane, kao što su regulacija tjelesne mase te antimikrobni i antioksidacijski učinci ekstrakata.

Psihički poremećaji koji bi se mogli pojaviti uz korištenje guarane su poremećaji koji su vezani uz njenu najzastupljeniju i najaktivniju sastavnicu kofein, a to su: ovisnost o kofeinu, sindrom ustezanja od kofeina, kofeinom uzrokovan anksiozni poremećaj te kofeinom uzrokovan poremećaj spavanja.



11  
2019

## Guarana – a popular psychostimulant

Ž. Maleš, M. Herceg, T. Vilović, I. Duka

**Abstract** Guarana is a well-known name of the plant species *Paullinia cupana* Kunth, belonging to the Sapindaceae family. It is recognized as the plant with the highest portion of caffeine, which is contained in the seeds. That amount can be up to 7.5 %, which is more than twice of the amount contained in the coffee beans. Considering the chemical composition, aside methylxanthines, tannins are also very important compounds. Regarding the use of the guarana seed preparations, various pharmacological activities are noted in the literature. Although the psychostimulant effect is described primarily, the other effects such as weight loss, antimicrobial and antioxidant activity were also reported.

### Literatura – References

1. Smith N, Atroch AL. Guaraná's journey from regional tonic to aphrodisiac and global energy drink. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2010; 7:279–282.
2. Kovačević N. *Osnovi farmakognozije*. Beograd: Srpska školska knjiga. 2004; 118–119.
3. <http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Sapindaceae/>, datum pristupa: 21.6.2019.
4. Chery JG, Acevedo-Rodríguez P, Rothfels CJ, Specht CD. Phylogeny of *Paullinia* L. (Paullinieae: Sapindaceae), a diverse genus of lianas with rapid 2 fruit evolution. *bioRxiv* 673988; doi: <https://doi.org/10.1101/673988>.
5. Acevedo-Rodríguez P, Somner GV. New species of *Paullinia* (Sapindaceae) from continental tropical America. *PhytoKeys*. 2018; 114:95–113.
6. Marques LLM, Ferreira EDF, Paula MND, Klein T, Mello JCPD. *Paullinia cupana*: a multipurpose plant – a review. *Rev Bras Farmacogn*. 2019; 29:77–110.
7. Kuštrak D. *Farmakognozija Fitofarmacija*. Zagreb: Golden Marketing-Tehnička knjiga, 2005; 512–513.
8. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C, ed. Guarana. In: *PDR for Herbal Medicines*, Montvale: Thompson PDR, 2007; 425–428.
9. <http://tropical.theferns.info/image.php?id=Paullinia+cupana>, datum pristupa: 24.6.2019.
10. <https://backwaterbotanics.wordpress.com/2014/06/08/guarana-paullinia-cupana-var-sorbilis/>, datum pristupa: 24.6.2019.
11. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-paullinia-cupana-kunth-ex-hbk-var-sorbilis-mart-ducke-semen\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-paullinia-cupana-kunth-ex-hbk-var-sorbilis-mart-ducke-semen_en.pdf), datum pristupa: 24.6.2019.

12. <http://lcfaco.blogspot.com/2014/12/o-guarana-e-lingua-do-pirarucu.html>, datum pristupa: 27.6.2019.
13. <http://online6.edqm.eu/ep905>, datum pristupa: 27.6.2019.
14. Babu KM, Church RJ, Lewander MD. Energy drinks: The new eye-opener for adolescents. *Clin Ped Emerg Med.* 2008; 9:35–42.
15. Haskell CF, Kennedy DO, Wesnes KA, Milne AL, Scholey AB. A double-blind, placebo-controlled, multi-dose evaluation of the acute behavioural effects of guarana in humans. *J Psychopharmacol.* 2007; 21:65–70.
16. Kennedy DO, Haskell CF, Wesnes KA, Scholey AB. Improved cognitive performance in human volunteers following administration of guarana (*Paullinia cupana*) extract: comparison and interaction with *Panax ginseng*. *Pharmacol Biochem Behav.* 2004; 79:401–411.
17. Maleš Ž, Marelja FJ, Šatalić Z. Pripravci ljekovitih biljaka za sportaše. *Farm Glas.* 2017; 73:357–370.
18. Pomportes L, Davranche K, Brisswalter I, Hays A, Brisswalter J. Heart rate variability and cognitive function following a multi-vitamin and mineral supplementation with added guarana (*Paullinia cupana*). *Nutrients.* 2014; 31:196–208.
19. Kim TW, Shin YO, Lee JB, Min YK, Yang HM. Effect of caffeine on the metabolic responses of lipolysis and activated sweat gland density in human during physical activity. *Food Sci Biotechnol.* 2010; 19:1077–1081.
20. Dennehy CE, Tsourounis C, Horn AJ. Dietary supplement-related adverse events reported to the California Poison Control System. *Am J Health-Syst Pharm.* 2005; 62:1476–1482.
21. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL at al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997: results of a follow-up national survey. *JAMA.* 1998; 280:1569–1575.
22. Yussman SM, Wilson KM, Klein JD. Herbal products and their association with substance use in adolescents. *J Adolesc Health.* 2006; 38:395–400.
23. Hughes JR, Higgins ST, Bickel WK, Hunt WK, Fenwick JW, Gulliver SB, Mireault GC. Caffeine self-administration, withdrawal, and adverse effects among coffee drinkers. *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48:611–617.
24. Biggs JM, Morgan JA, Lardieri AB, Kishk OA, Klein-Schwartz W. Abuse and Misuse of Selected Dietary Supplements Among Adolescents: a Look at Poison Center Data. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2017; 22:385–393.

Primljeno 4. srpnja 2019.