

*SYLWIA FALKOWSKA¹, MONIKA STAWIECKA¹, RENATA MILEWSKA², ANNA KUŹMIUK², EWA CHORZEWSKA²

Hipomineralizacja trzonowcowo-siekaczowa (MIH) – etiologia, obraz kliniczny, leczenie

¹Specjalistyczna Lecznica Stomatologiczna UMB Sp. z o.o.

Kierownik Lecznicy: dr n. med. Anna Klimiuk

²Zakład Stomatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Grażyna Marczuk-Kolada

SŁOWA KLUCZOWE

hipomineralizacja, zęby stałe, zęby sieczne, zęby trzonowe

STRESZCZENIE

Wstęp. Hipomineralizacja trzonowcowo-siekaczowa jest zaburzeniem szkliwa zębów pochodzenia systemowego. Dotyczy jednego lub więcej pierwszych zębów trzonowych stałych, często obejmując też siekacze.

Cel pracy. Celem pracy jest przedstawienie poglądów na temat etiologii, diagnostyki oraz metod postępowania profilaktyczno-leczniczego w przypadkach hipomineralizacji trzonowcowo-siekaczowej na podstawie dostępnego piśmiennictwa.

Materiał i metody. Dokonano przeglądu bazy danych PubMed w przedziale lat 2003-2017, kryterium wyszukiwania były frazy: „molar incisor”, „hipomineralizacja”, „zęby stałe”.

Wyniki. Etiologia MIH jest złożona i nie do końca wyjaśniona. Autorzy są zgodni, że duży wpływ na rozwój tego schorzenia ma ogólny stan zdrowia dziecka w pierwszych 3-4 latach życia. Obraz kliniczny obejmuje odgraniczone od zdrowych tkanek białe, żółte lub brązowe plamy oraz zwiększenie porowatości szkliwa. Mogą występować też uszkodzenia i ubytki szkliwa. Postępowanie terapeutyczne uzależnione jest od ciężkości schorzenia i obejmuje: intensywne działania profilaktyczne, odbudowę tkanek twardych, ekstrakcje.

Wnioski. W związku z coraz większą powszechnością występowania hipomineralizacji trzonowcowo-siekaczowej należy zwrócić szczególną uwagę na dzieci, których stan zdrowia jest lub był zły w pierwszych 3-4 latach życia. Są one w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia tego schorzenia.

WSTĘP

MIH, czyli hipomineralizacja trzonowcowo-siekaczowa, jako jednostka chorobowa została wyodrębniona w 2001 roku przez Weerheijma (1). Jest to nieprawidłowość szkliwa zębów pochodzenia systemowego. Dotyczy jednego lub więcej pierwszych zębów trzonowych stałych, często obejmując też siekacze (1-4). Może przebiegać z różnym nasileniem, a zęby sieczne są zazwyczaj objęte schorzeniem w mniejszym stopniu niż trzonowe (2). Częstość występowania na świecie jest zróżnicowana, waha się od 2,4 do 40,2% (3, 5-7). O coraz większej powszechności tego zaburzenia może świadczyć fakt, że w Danii problem hipomineralizacji pierwszych zębów trzonowych stałych jest częstszy niż próchnica powierzchni żujących (4). Nie odnotowano istotnych różnic w występowaniu tej patologii ze względu na płeć (5, 8). Klinicznie MIH ma postać odgraniczonych od zdrowej tkanki zmian, które mogą mieć

różną barwę, od białej, poprzez żółtą, po brązową. Często dochodzi też do utraty porowatego szkliwa, które może odłamywać się podczas normalnych sił okluzyjnych. Dzieci niejednokrotnie unikają szczotkowania zębów objętych hipomineralizacją z powodu zwiększonej wrażliwości, a wzrost akumulacji biofilmu doprowadza do szybkiego rozwoju próchnicy (7, 9). Defekty związane z MIH mogą mieć wpływ na jakość życia dziecka, a leczenie jest dużym wyzwaniem zarówno dla pacjentów, rodziców, jak i lekarzy (6).

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie poglądów na temat etiologii, diagnostyki oraz metod postępowania profilaktyczno-leczniczego w przypadkach hipomineralizacji trzonowcowo-siekaczowej na podstawie dostępnego piśmiennictwa.

MATERIAŁ I METODY

Dokonano przeglądu bazy PubMed w przedziale lat 2003-2017. Kryterium wyszukiwania były frazy: „molar incisor”, „hipomineralizacja”, „zęby stałe”. Wykluczono artykuły nieanglojęzyczne, badania na zwierzętach, prace z zakresu ortodoncji. Korzystano z piśmiennictwa dostępnego w bazach tekstowych biblioteki UMB. Wybrano 29 pozycji.

ETIOLOGIA

Etiologia MIH nie jest ostatecznie wyjaśniona. Badania sugerują jej złożoność. Podkreśla się wpływ idiopatycznych czynników ogólnoustrojowych oraz genetycznych zaburzających proces amelogenezy (2, 10, 11).

Rozwój szkliwa przebiega w trzech fazach: sekrecyjnej, przejściowej oraz dojrzewania (12). Jak zauważyli w swojej pracy Kühnisch i wsp., w rozwoju MIH może odgrywać rolę podatność genetyczna. Na podstawie 10-letnich badań klinicznych i genetycznych zidentyfikowali oni *locus* genu, który może mieć związek z występowaniem schorzenia. Jest to *SCUBE1* zlokalizowany na chromosomie 22 (13).

Spśród innych czynników przyczynowych podkreśla się rolę zaburzeń środowiskowych oraz systemowych. Sugeruje się, że w przypadku hipomineralizacji trzonowcowo-siekaczowej zaburzenia funkcji ameloblastów powstają we wczesnej fazie dojrzewania szkliwa bądź w późnej fazie sekrecyjnej (12, 13). Proces mineralizacji pierwszych zębów trzonowych stałych rozpoczyna się w życiu płodowym, a krytycznym okresem są pierwsze 3-4 lata życia dziecka (1, 14).

Działanie czynników uszkodzających może odbywać się w okresie prenatalnym, perinatalnym, postnatalnym (2, 10, 15-17). W okresie prenatalnym zwraca się uwagę na infekcje wirusowe matki, wielokrotne epizody wysokiej gorączki, nadciśnienie, cukrzycę, wymioty, niedożywienie oraz stosowane leki (10, 16, 18).

Szczególną rolę w rozwoju MIH w okresie perinatalnym mogą odgrywać czynniki powodujące deficyt tlenu podczas amelogenezy, a także hipokalcemia, ciężce bliźniacze, wcześniactwo, niska masa urodzeniowa, komplikacje przy porodzie oraz cesarskie cięcie (10, 16, 18-20).

W okresie postnatalnym znaczenie przywiązuje się do czynników środowiskowych, m.in. narażenie na zanieczyszczenia środowiska (dioksyny), które mogą dostawać się do organizmu dziecka z mlekiem matki (21). Choroby przebyte przez dziecko w pierwszych latach życia, niejednokrotnie przebiegające z wysoką gorączką, i stosowanie z tego powodu antybiotyków również są brane pod uwagę. Wymienia się zwłaszcza ospę wietrzną, odrę, choroby układu oddechowego (astma, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), zapalenie ucha środkowego, migdałków i choroby układu pokarmowego (9, 18-23).

Andrade i wsp. w swoich badaniach przeprowadzonych w grupie dzieci i nastolatków w wieku od 7 do 15 lat udowodnili, że u pacjentów zarażonych wertykalnie wirusem HIV hipomineralizacja trzonowcowo-siekaczowa występowała znacznie częściej niż u osób zdrowych. Autorzy

wiążą to z przyjmowaniem przez tych pacjentów inhibitorów proteaz (24).

Kühnisch i wsp. wykazali, że wpływ może mieć także poziom witaminy D w organizmie dziecka. Odgrywa ona kluczową rolę w formowaniu tkanek zmineralizowanych, w tym także szkliwa i zębiny. Na podstawie 10-letnich obserwacji autorzy ci udowodnili, że niższe stężenie serum 26(OH)D w surowicy krwi wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia omawianego schorzenia. Co więcej, wyższe stężenie witaminy D koreluje z mniejszą liczbą zębów stałych dotkniętych próchnicą (25).

Autorzy wskazują, że u dzieci, których ogólny stan zdrowia w pierwszych 3-4 latach życia był zły, MIH występuje znacznie częściej niż u tych, które nie chorowały (9, 18, 19, 21-23).

OBRAZ KLINICZNY

Badanie kliniczne powinno być przeprowadzone na oczyszczonych, wilgotnych zębach (2, 4, 8, 26). Bierze się pod uwagę obecność lub brak ograniczonych zmętnień szkliwa, poerupcyjne uszkodzenia, nietypowe wypełnienia, ekstrakcje zębów z powodu MIH (4).

Obraz kliniczny MIH obejmuje odgraniczone od zdrowych tkanek białe, żółte lub brązowe plamy, zwiększenie porowatości szkliwa, występowanie uszkodzeń i ubytków szkliwa. Niektórzy autorzy łączą kolor plam ze stopniem hipomineralizacji tkanek oraz podatnością na poerupcyjne uszkodzenia szkliwa (10). Da Silva Costa i wsp. w swoich badaniach udowodnili, że zęby z żółtymi i brązowymi plamami wykazują znacznie większą podatność na poerupcyjną utratę tkanek niż z białymi (10).

Podczas kongresu w Atenach w 2003 roku opublikowano kryteria stosowane w diagnostyce MIH według EAPD (tab. 1) (4).

Ogdell i wsp. dzielą hipomineralizację trzonowcowo-siekaczową na trzy stadia: łagodną (< 30% uszkodzonych tkanek zęba), średnią (30-50%) i ciężką (> 50%) (27).

Podczas spotkania Niemieckiego Towarzystwa Stomatologii Dziecięcej w 2016 roku w Würzburgu zaproponowano nowy czterostopniowy wskaźnik MIH-TNI (MIH Treatment Need Index), który oprócz stopnia uszkodzenia tkanek zębów bierze pod uwagę również problem nadwrażliwości (27).

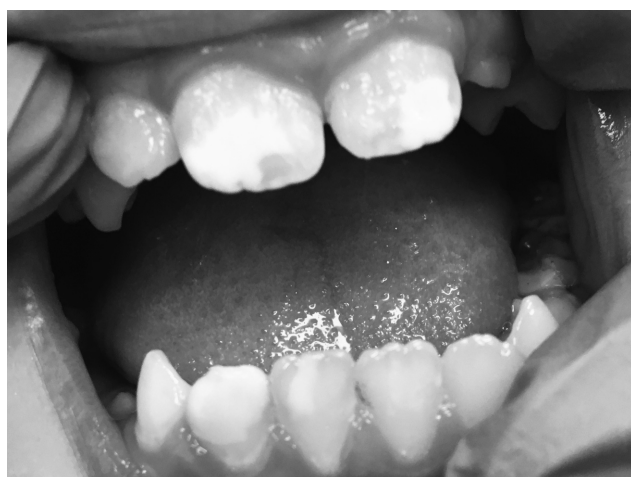
Należy pamiętać, że diagnostyka tych zmian może być trudna ze względu na prawdopodobieństwo wystąpienia poerupcyjnego odłamania szkliwa wskutek sił okluzyjnych. Ponadto uszkodzenia związane z MIH mogą być maskowane przez rozległe ogniska próchnicowe bądź wypełnienia (2). Tę jednostkę chorobową należy różnicować z hipoplazją szkliwa, fluorozą, *amelogenesis imperfecta*, białymi plamami próchnicowymi, przebarwieniami po stosowaniu tetracyklin oraz erozjami (4) (ryc. 1-3).

LECZENIE

Leczenie zębów dotkniętych hipomineralizacją trzonowcowo-siekaczową napotyka na wiele trudności. Wiąże

Tab. 1. Kryteria stosowane w diagnostyce MIH według EAPD opublikowane w 2003 roku podczas Kongresu w Atenach (4)

Ograniczone zmętnienie szkliwa	Defekt obejmuje w różnym stopniu zmiany w przezierności szkliwa. Ma ono normalną grubość z gładką powierzchnią, może być białe, żółte lub brązowe. Zmiany są odgraniczone od zdrowych tkanek
PEB (poerupcyjne uszkodzenie szkliwa)	Ubytek szkliwa na powierzchni wyrżniętych zębów, może być spowodowany przez urazy mechaniczne podczas żucia oraz atrycję
Nietypowa odbudowa	Nietypowy rozmiar oraz kształt wypełnienia. W większości przypadków wypełnienia obejmują też policzkowe oraz podniebienne/językowe gładkie powierzchnie zębów. Szkliwo na granicy wypełnień może mieć zmienioną przezierność
Ekstrakcje z powodu MIH	Brak pierwszego trzonowca stałego w pełnym uzębieniu może budzić nasze podejrzenie w kierunku MIH – szczególnie jeśli w pozostałych zębach obserwujemy zmiany typowe dla tej jednostki

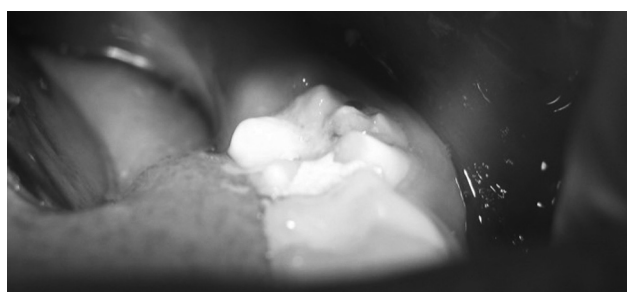


Ryc. 1. Hipomineralizacja w obrębie zębów siecznych u 9-letniego chłopca



Ryc. 2. Hipomineralizacja trzonowcowo-siekaczowa u 8-letniego chłopca

zwiększoną wrażliwością zębów, szybkim postępem próchnicy, powtarzającymi się uszkodzeniami wypełnień (6, 14). Autorzy wskazują na wyższy poziom lęku przed leczeniem stomatologicznym u dzieci dotkniętych MIH w porównaniu do ich zdrowych rówieśników (6, 12). Być może wynika to z trudności w osiągnięciu pełnego znieczulenia, co



Ryc. 3. Hipomineralizacja trzonowcowo-siekaczowa u 8-letniego chłopca

najprawdopodobniej wiąże się z subklinicznym procesem zapalnym w komórkach miazgi spowodowanym porowatością szkliwa i łatwym przenikaniem bakterii (1, 2, 12, 14).

Postępowanie uzależnione jest od stopnia ciężkości hipomineralizacji trzonowcowo-siekaczowej (3, 10). Dzieci dotknięte tym schorzeniem powinny regularnie, co 3 miesiące, zgłaszać się na wizyty kontrolne. Bardzo ważna jest współpraca stomatologa z rodzicami. Jälevik i wsp. w swoich badaniach wykazali, że dzieci dotknięte tym schorzeniem wymagały leczenia dziesięć razy częściej niż ich zdrowi rówieśnicy (12).

W przypadku zębów, w których nie doszło do poerupcyjnego odłamania szkliwa, zaleca się intensywne działania profilaktyczne. Obejmują one miejscową aplikację żeli i lakierów fluorkowych, stosowanie laków szczelinowych. W profilaktyce domowej zaleca się pasty z fluorem oraz miękkie szczoteczki. Ponadto preparatu zawierające kompleks fosfopeptydu kazeiny i amorficznego fosforanu wapnia (CPP-ACP), co sprzyja remineralizacji oraz znosi nadwrażliwość (10, 16, 21, 28).

Nie ma jednoznacznej opinii dotyczącej adhezji kompozytowych laków szczelinowych. Badania Fragelli i wsp. wykazały, że nie ma znaczącej różnicy w utrzymaniu laków szczelinowych w zębach dotkniętych hipomineralizacją w porównaniu z zębami zdrowymi (29). Inni autorzy mają odmienną opinię na ten temat. Uważają, że problemem może być słaba adhezja laków do zmienionych tkanek.

Niektórzy zalecają przed procedurą lakowania aplikację na 60 sekund 5% podchlorynu sodu celem usunięcia z powierzchni szkliwa białek. Zwiększa to ich zdaniem trawiące działanie 35% kwasu fosforanowego (16, 28). Lygidakis i wsp. sugerują natomiast stosowanie systemów wiążących piątej generacji w celu zwiększenia adhezji laku, a w przypadku zębów częściowo wyrżniętych uszczelnianie bruzd cementami szkło-jonomerowymi (28).

W cięższych postaciach MIH, kiedy nastąpiło poerupcyjne odłamanie szkliwa i rozwinęła się próchnica, konieczna jest odbudowa tkanek twardych zęba. Przeciwwskazane jest używanie amalgamatu, ponieważ utrzymanie tych wypełnień jest słabe, ze względu na nietypowy kształt ubytków w zębach dotkniętych hipomineralizacją trzonowcowo-siekaczową (16, 28). Materiałami z wyboru są materiały adhezyjne: konwencjonalne cementy szkło-jonomerowe, cementy szkło-jonomerowe modyfikowane żywicą, kompozyty modyfikowane polikwasem, konwencjonalne materiały kompozytowe. Chociaż cementy szkło-jonomerowe łączą się ze szkliwem i zębina, uwalniają fluor, jednak z powodu gorszej wytrzymałości mechanicznej powinny być stosowane jako wypełnienia tymczasowe, materiały podkładowe pod wypełnienia z materiałów złożonych oraz jak wspomniano wyżej jako uszczelniacze bruzd w zębach niecałkowicie wyrżniętych (10, 16, 28) (ryc. 4). Najlepsze długoterminowe wyniki otrzymuje się, odbudowując twarde tkanki zęba kompozytami. Według Kotsanosa i wsp. utrzymanie tych wypełnień w okresie czteroletnim oscyluje na poziomie 74% (16). Niektórzy autorzy zalecają też stosowanie standardowych koron stalowych (16, 28).

W przypadkach gdzie długoterminowe rokowanie jest niepomyślne, po konsultacji ortodontycznej należy rozważyć ekstrakcje pierwszych trzonowców stałych. Optymalny czas na te zabiegi to wiek 8,5-9,5 roku, kiedy rozpoczyna się mineralizacja bifurkacji korzeni w drugich trzonowcach (16).

Bardzo przydatny jest zaproponowany przez Werheijma i wsp. (2007 r.) sześciostopniowy protokół postępowania terapeutycznego, polegającego na ocenie ryzyka, wczesnej



Ryc. 4. Ząb 36 u 8-letniego chłopca dotkniętego hipomineralizacją trzonowcowo-siekaczową odbudowany tymczasowo przy użyciu cementu szkło-jonomerowego

diagnozie, remineralizacji i znoszeniu nadwrażliwości, zapobieganiu próchnicy i poerupcyjnemu uszkodzeniu szkliwa, odbudowie lub ekstrakcjach oraz na utrzymaniu efektów terapeutycznych i regularnych kontrolach (2, 21).

PODSUMOWANIE

W związku ze wzrostem powszechności występowania hipomineralizacji trzonowcowo-siekaczowej należy zwrócić szczególną uwagę na dzieci, których ogólny stan zdrowia jest lub był zły w pierwszych 3-4 latach życia. Są one w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia tego schorzenia. Dzieci te powinny być uważnie monitorowane podczas wyrzynania pierwszych zębów trzonowych stałych. Należy pamiętać o problemach, jakie niesie za sobą MIH: nadwrażliwości, wzroście ryzyka próchnicy, trudnościach w osiągnięciu efektywnego znieczulenia i powtarzającymi się uszkodzeniami wypełnień. Bardzo ważna jest jak najwcześniejsza diagnoza, działania prewencyjne oraz regularne monitorowanie dzieci dotkniętych tą nieprawidłowością.

KONFLIKT INTERESÓW

Brak konfliktu interesów

ADRES DO KORESPONDENCJI

*Sylwia Falkowska
Zakład Stomatologii Dziecięcej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Waszyngtona 15a, 15-274 Białystok
tel.: +48 511-480-283
falkowskas@wp.pl

PIŚMIENNICTWO

1. Oliveira DC, Oliveira Favretto C, Cunha RF: Molar incisor hypomineralization: Considerations about treatment in a controlled longitudinal case. *J Indian Soc Pediatr Prev Dent* 2015; 33(2): 152-155.
2. Garg N, Jain AK, Saha S, Singh J: Essentiality of Early Diagnosis of Molar Incisor Hypomineralization in Children and Review of its Clinical Presentation, Etiology and Management. *Int J Clin Pediatr Dent* 2012; 5(3): 190-196.
3. Fragelli CM, Souza JF, Jeremias F et al.: Molar incisor hypomineralization (MIH): conservative treatment management to restore affected teeth. *Braz Oral Res* 2015; 29(1): 1-7.
4. Weerheijm KL, Duggal M, Mejare I et al.: Judgement criteria for Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) in epidemiologic studies: a summary of the European meeting on MIH held in Athens, 2003. *Eur J Paediatr Dent* 2003; 4(3): 110-113.

5. Ng JJ, Eu OC, Nair R, Hong CH: Prevalence of molar incisor hypomineralization (MIH) in Singaporean children. *Int J Paediatr Dent* 2015; 25(2): 73-78.
6. Jälevik B, Klingberg G: Treatment outcomes and dental anxiety in 18-year-olds with MIH, comparisons with healthy controls- a longitudinal study. *Int J Paediatr Dent* 2012; 22(2): 85-91.
7. Kosma I, Kevrekidou A, Boka V et al.: Molar incisor hypomineralisation (MIH): correlation with dental caries and dental fear. *Eur Arch Paediatr Dent* 2016; 17: 123-129.
8. Condò R, Perugia C, Maturo P, Docimo R: MIH: epidemiologic clinic study in paediatric patient. *Oral Implantol (Rome)* 2012; 5(2-3): 58-69.
9. Sönmez H, Yıldırım G, Bezgin T: Putative factors associated with molar incisor hypomineralisation an epidemiological study. *Eur Arch Paediatr Dent* 2013; 14(6): 375-380.
10. Kaczmarek U, Jaworski A: Molar-Incisor Hypomineralisation – Etiology, Prevalence, Clinical Picture and Treatment – Review. *Dent Med Prob* 2014; 51(2): 165-171.
11. Weerheijm K: The European Academy of Paediatric Dentistry and Molar Incisor Hypomineralisation. *Eur Arch Paediatr Dent* 2015; 16(3): 233-244.
12. Weerheijm K. Molar Incisor Hypomineralization (MIH): Clinical Presentation, Aetiology and Management. *Dent Update* 2004; 31(1): 9-12.
13. Kühnisch J, Thiering E, Heitmüller D et al.: Genome-wide association study (GWAS) for molar-incisor hypomineralization (MIH). *Clin Oral Investig* 2014; 18(2): 677-682.
14. Mast P, Rodriguez Tapia MT, Daeniker L, Krejci I: Understanding MIH: definition, epidemiology, differential diagnosis and new treatment guidelines. *Eur J Paediatr Dent* 2013; 14(3): 204-208.
15. Alaluusua S: Aetiology of Molar-Incisor Hypomineralisation: A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent* 2010; 11(2): 53-58.
16. Lygidakis NA, Wong F, Jälevik B et al.: Best Clinical Practice Guidance for clinicians dealing with children presenting with Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH). *Eur Arch Paediatr Dent* 2010; 11(2): 75-81.
17. Lygidakis NA, Dimou G, Briseniou E: Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH). Retrospective clinical study in Greek children. I. Prevalence and defect characteristics. *Eur Arch Paediatr Dent* 2008; 9(4): 200-206.
18. Lygidakis NA, Dimou G, Marinou D: Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH). A retrospective clinical study in Greek children. II. Possible medical aetiological factors. *Eur Arch Paediatr Dent* 2008; 9(4): 207-217.
19. Silva MJ, Scurrah KJ, Craig JM et al.: Etiology of molar incisor hypomineralization– A systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol* 2016; 44(4): 342-353.
20. Allazzam SM, Alaki SM, El Meligy OA: Molar Incisor Hypomineralization, Prevalence and Etiology. *Int J Dent* 2014; 2014: 1-8.
21. Willmott NS, Bryan RAE, Duggal MS: Molar-Incisor-Hypomineralisation: A literature review. *Eur Arch Paediatr Dent* 2008; 9(4): 172-179.
22. Kühnisch J, Mach D, Thiering E et al.: Respiratory diseases are associated with molar-incisor hypomineralizations. *Swiss Dent J* 2014; 124(3): 286-293.
23. Tourino LF, Corrêa-Faria P, Ferreria RC et al.: Association between Molar Incisor Hypomineralization in School children and Both Prenatal and Postnatal Factors: A Population-Based Study. *PLoS One* 2016; 11(6): 1-12.
24. Andrade NS, Pontes AS, de Sousa Paz HE et al.: Molar incisor hypomineralization in HIV-infected children and adolescents. *Spec Care Dentist* 2017; 37(1): 28-37.
25. Kühnisch J, Thiering E, Kratzsch J et al.: Elevated Serum 25(OH)-Vitamin D Levels Are Negatively Correlated with Molar-Incisor Hypomineralization. *J Dent Res* 2015; 94(2): 381-387.
26. Jälevik B: Prevalence and diagnosis of Molar-Incisor Hypomineralisation (MIH): A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent* 2010; 11(2): 59-64.
27. Steffen R, Krämer N, Bekes K: The Würzburg MIH concept: the MIH treatment need index (MIH TNI). *Eur Arch Paediatr Dent* 2017; 18(5): 355-361.
28. Lygidakis NA: Treatment modalities in children with teeth affected by molar-incisor hypomineralisation (MIH): A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent* 2010; 11(2): 65-74.
29. Fragelli CM, Souza JF, Bussaneli DG et al.: Survival of sealants in molars affected by molar-incisor hypomineralization: 18-month follow-up. *Braz Oral Res* 2017; 31(30): 1-9.