

SCOOPING REVIEW: KEMATIAN KARENA KRATOM A SCOOPING REVIEW: DEATH BY KRATOM

Dhiwangkoro Aji Kadarmo,^{1,2} Nur Aini Djunet,^{3*} Muflihah Rizkawati⁴

¹*Instalasi Forensik, RS Bhayangkara Polda DIY, Yogyakarta, Indonesia*

²*Departemen Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal, Fakultas Kedokteran Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia*

³*Departemen Biokimia dan Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia*

⁴*Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia*

ABSTRAK

Latar Belakang: Kratom adalah tanaman famili kopi yang tumbuh subur di Asia Tenggara. Daun kratom tinggi dengan alkaloid mitraginin yang bersifat stimulan. Sampai saat ini kratom dilegalkan bahkan bernilai ekspor tinggi di Indonesia, berbeda dengan Malaysia dan Thailand yang telah melarang peredaran kratom. Beberapa studi melaporkan kasus toksisitas kratom namun data kematian terkait kratom masih terbatas.

Tujuan: Untuk mengetahui data kematian dengan riwayat penggunaan kratom.

Metode: Pencarian artikel yang terbit pada lima tahun terakhir secara sistematis pada tujuh *database* artikel. Berdasarkan skrining dan kriteria penelitian didapatkan empat laporan kasus.

Hasil: Seluruh kasus kematian karena kratom terjadi di Barat, tepatnya Kanada, Inggris, dan Amerika Serikat. Perbedaan sediaan kratom di Barat dengan Asia Tenggara tampaknya berhubungan dengan risiko kematian. Seluruh korban juga mengonsumsi antipsikotik dan senyawa psikoaktif sehingga terjadi *supratherapeutic systemic concentration*. Hasil otopsi penggunaan kratom dengan zat lain adalah aritmia, kardiomegali, kardiomiopati, aterosklerosis koroner, *focal band necrosis* pada miokardium, hipertensi, hipertrofi ventrikel kiri, dan miokarditis.

Simpulan: Risiko kematian karena kratom meningkat jika dikonsumsi bersama dengan antipsikotik dan senyawa psikoaktif. Kelainan sistem kardiovaskuler terkait takikardia dan hipertensi adalah yang paling sering ditemukan pada otopsi.

Kata kunci: kratom, mitraginin, *Myragina speciosa*

ABSTRACT

Background: *Kratom is a coffee family plant that grows abundantly in Southeast Asia. Kratom leaves are high in the alkaloid mitragynine which has stimulant properties. Until now, kratom has been legalized and even has high export value in Indonesia, in contrast to Malaysia and Thailand which have banned the distribution of kratom. Several studies report cases of kratom toxicity but data on kratom-related deaths is still limited.*

Aim: *To find out death data with a history of kratom use*

Method: *Systematic search for articles published in the last five years in seven article databases. Based on screening and research criteria, four case reports were obtained.*

Result: *All cases of death due to kratom occurred in the West, specifically Canada, England and the United States. The difference in kratom preparations in the West and Southeast Asia appears to be related to the risk of death. All victims also took antipsychotics and psychoactive compounds resulting in supratherapeutic systemic concentrations. Autopsy results of the use of kratom with other substances are arrhythmia, cardiomegaly, cardiomyopathy, coronary atherosclerosis, focal band necrosis in the myocardium, hypertension, left ventricular hypertrophy, and myocarditis.*

Conclusion: *The risk of death from kratom increases if taken together with antipsychotics and psychoactive compounds. Cardiovascular system abnormalities related to tachycardia and hypertension are the most frequently found at autopsy.*

Keywords: *kratom, mitragynine, *Myragina speciosa**

Penulis Korespondensi :

Nur Aini Djunet

Departemen Biokimia dan Gizi, Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia

Email: dr.aini@uii.ac.id

PENDAHULUAN

Kratom adalah senyawa herbal psikogenik *unregulated* yang diekstrak dari daun *Mitragyna speciosa*. Kratom dikenal juga dengan istilah biak, biek, ketum di Malaysia; kadamba, kedemba, puri di Indonesia; kakuan, ithang, thom di Thailand. Tanaman ini berasal dari famili kopi-kopian (*Rubiaceae*) dan merupakan tanaman asli Asia Tenggara (banyak terdapat terutama di Indonesia, Malaysia, dan Thailand)¹. Kratom telah digunakan selama berabad-abad sebagai obat berbagai penyakit seperti hipertensi, diare, batuk, dan demam². Namun, penggunaannya secara luas untuk kesehatan oleh konsumen telah banyak dilaporkan. Misalnya, dalam dosis rendah, kratom telah lama dikonsumsi secara oral sebagai stimulan untuk meningkatkan stamina

dan produktivitas, sehingga sangat populer di kalangan pekerja lapangan yang bekerja keras sepanjang hari³.

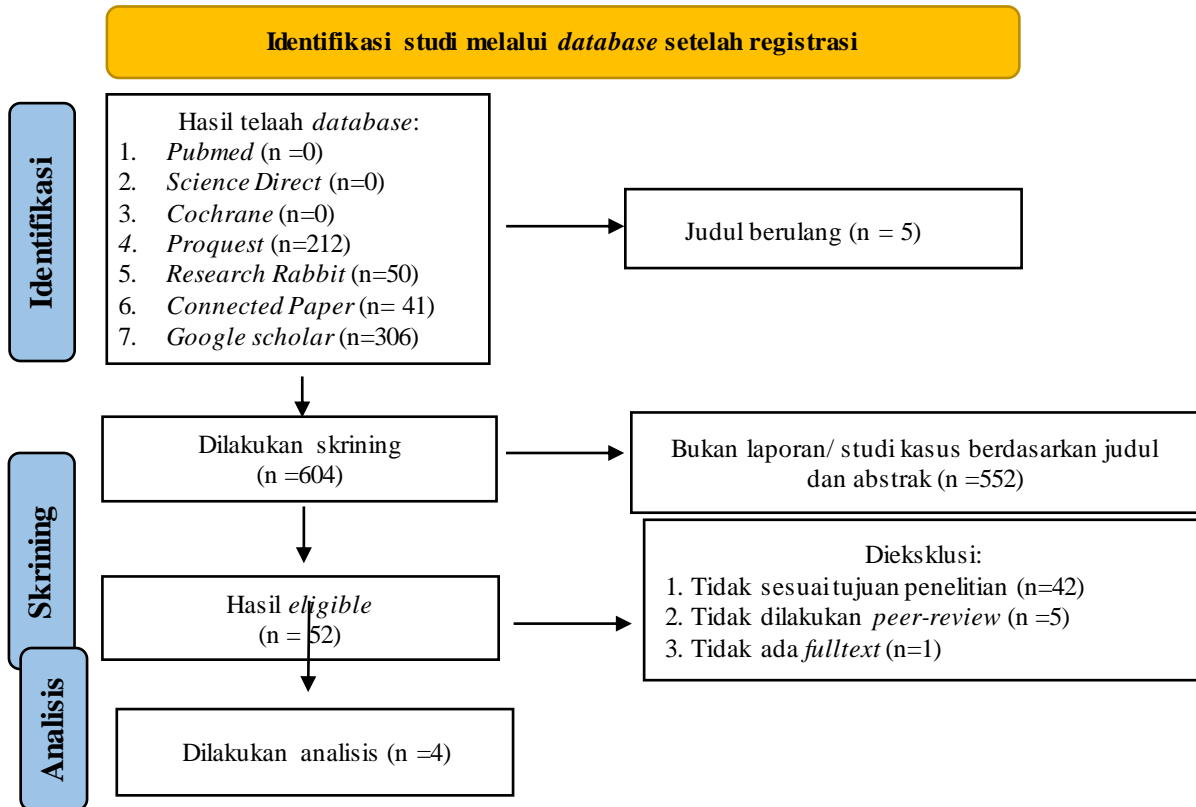
Kratom secara umum dikenal karena mengandung *Mitragynine* sebagai komponen alkaloid utama dan merupakan jenis alkaloid indole. Saat ini telah berhasil diidentifikasi setidaknya lebih dari 50 jenis alkaloid kratom, walaupun demikian alkaloid yang banyak dikembangkan adalah *mitragynine* dan *7 hydroxy mitragynine*⁴. Daun kratom banyak diperjualbelikan secara daring/online. Umumnya kratom dijual dalam bentuk olahan yang sudah sulit dikenali bentuknya, seperti daun kering, tepung daun, ekstrak cair, dan lain-lain⁵. Di Asia Tenggara umumnya kratom dikonsumsi dengan mengunyah daun, meminum larutan tepung daun, dan meminum teh atau rebusan daun kering, sedangkan di Amerika Serikat dan Eropa dalam bentuk kapsul dan pil yang dilarutkan dalam minuman⁶.

Hasil konvensi Persatuan Bangsa-bangsa (PBB) menyatakan saat ini peredaran kratom tidak dikontrol. Beberapa negara melarang kratom atau membatasi penggunaannya. Organisasi ASEAN melarang kratom dalam pengobatan herbal atau suplemen makanan, namun mengizinkan budidaya kratom. Kratom legal di Amerika Serikat pada tingkat federal, namun *US Drug Enforcement Administration* (DEA) menyatakan bahwa kratom merupakan jenis obat yang perlu diperhatikan penggunaannya karena dapat menimbulkan adiksi. Informasi tentang kratom di Indonesia masih sangat terbatas, meskipun Badan Narkotika Nasional (BNN) telah mengindikasikan kratom dalam kelompok *new psychoactive substances* (NPS). Hal tersebut sejalan dengan pelarangan dari BPOM RI tentang pelarangan penggunaan kratom dalam obat tradisional dan suplemen kesehatan.

Sampai saat ini kratom masih banyak beredar di masyarakat karena dianggap sebagai tanaman obat tradisional untuk menghilangkan nyeri. Namun, telah banyak laporan bahwa kratom juga memberikan banyak efek negatif bahkan kematian apabila dikonsumsi dengan dosis berlebih. Data mengenai kematian akibat kratom masih sangat terbatas, oleh karena itu kami melakukan telaah pada laporan kasus dan atau studi literatur untuk mengetahui kematian dengan riwayat penggunaan kratom.

METODE

Metode penelitian ini adalah *scooping review*. Pencarian artikel menggunakan *database* artikel dari *PubMed*, *ScienceDirect*, *Cochrane*, *Proquest*, *Connected Paper*, *Research Rabbit* dan *Google Scholar*. Pencarian dibatasi pada literatur yang terbit pada 5 tahun terakhir. Jenis literatur yang digunakan adalah literatur Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris terkait kematian karena kratom (*Myragina speciosa*). Strategi pencarian literatur menggunakan kata kunci ((*Myragina speciosa*) OR (kratom) OR (*ketum*) OR (*kedemba*) OR (*kedamba*) OR (*kakuan*) OR (*ithang*) OR (*thom*) OR (*biak*) OR (*biek*) AND (kematian)). Berdasarkan hasil penelusuran, terdapat empat literatur yang sesuai dengan topik yang akan dibahas (Gambar 1).



Gambar 1. Identifikasi dan strategi pencarian literature

HASIL

Dalam proses pencarian ditemukan 609 artikel, dengan 5 artikel rangkap. Proses dilanjutkan dengan pemilihan judul, abstrak yang relevan, kriteria inklusi dan eksklusi yang sesuai, dan artikel dengan teks lengkap (*full text*) sehingga diperoleh 4 artikel yang relevan. Tabel 1 merangkum rincian setiap artikel yang dilaporkan.

No	Penulis	Kasus	Penggunaan Kratom	Data postmortem	Pemeriksaan histopatologi	Uji toksisitas	Keterangan
1	Matson dan Schenk 2019 di Amerika Serikat[7]	Seorang laki-laki berusia 33 tahun dengan riwayat depresi, gangguan cemas, dan penggunaan heroin, ditemukan meninggal di	Kratom termasuk zat yang sering dikonsumsi	H0 kematian Pemeriksaan luar: 1. Status gizi baik dan tampak atletis 2. Kontusio periorbita 3x2,5 cm yang	Tidak dilakukan	1. Pungsi V. Cava Inferior a. Mitraginin 1,9 mg/L b. Tetrahydrocannabinol 0,0026 mg/L c. Kafein, kotinin, nalokson positif 2. <i>Vitreous humor</i> (hasil tidak dijelaskan)	Tidak dijelaskan jumlah, frekuensi, dan bentuk sediaan kratom yang dikonsumsi

		rumahnya.		berhubunga n dengan perdarahan sklera mata kiri		3. Cairan lambung (hasil tidak dijelaskan)	
		Riwayat merokok (sejak usia 12 tahun), alcohol, mariyuana, opiod, heroin, kokain, lysergic acid diethylamide, ecstasy, metamfetami n, fensiklidin, <i>mushrooms</i> , <i>spice</i> , benzodiazepi ne. Injeksi naltrekson 10 bulan terakhir.		Pemeriksaan dalam: 1. Hipertrofi ventrikel kiri (ketebalan dinding 1,5 cm). 2. Kongesti dan edema paru (1670g). 3. Secara anatomis tidak ada tanda kematian karena trauma akut.		4. Jaringan hepar (hasil tidak dijelaskan)	
						5. Urin (hasil tidak dijelaskan)	
2	Aggarwal 1 dkk 2018 di Inggris[8]	Seorang laki- laki 26 tahun dibawa ke RS karena gagal jantung	Konsumsi kratom 24 jam sebelum ke RS	Tidak dilakukan	Tidak dilakukan	Urin positif kodein	Tidak dijelaskan jumlah dan bentuk sediaan kratom yang dikonsumsi
3	Wang dan Walker, 2018 di Kanada[9]	Seorang perempuan 56 tahun dengan riwayat PPOK ditemukan meninggal. Sebelumnya korban mengeluh sesak nafas dan batuk	Konsumsi serbuk "methadone- like" dengan <i>cannabidiol oil drops</i>	H+1 kematian Pemeriksaan luar: 1. Status gizi <i>overweight</i> (25,3 kg/m ²) 2. Terdapat residu putih di bagian luar bibir	1. Paru: bronkopneu monia bilateral dan perubahan sesuai PPOK. <i>Swab</i> pus dari trakea ditemukan Streptococcus grup B dan S. aureus 2. Jantung: hipertrofi	Pungsi V. Femoralis: Oksikodon (0,19±0,01 mg/L) Lorazepam (63±5 mg/L) Mitraginin (2500 ng/mL)	Tidak dijelaskan frekuensi dan jumlah kratom dalam serbuk yang dikonsumsi

Riwayat konsumsi Percotect (acetaminophen dan oksikodon) dan lorazepam

Pemeriksaan dalam:

1. Kardiomegali (532 g) dengan hipertrofi biventricular, ateromatosa ringan pada A. Koronaria, dan tidak ada tanda infark miocard.
2. Terdapat pus di lumen tracheobronchial. Kedua paru hiperinflasi, berat paru kanan 658 g dan kiri 696 g, tampak fibrosis *prominent*.
3. Terdapat residu putih (seperti di bibir) pada esofagus.
4. Hanya terdapat cairan *bile-stained* di lambung
5. Tampak *nutmeg appearance* di hepar
6. Tampak jaringan parut kortikal granular halus dan kasar di ginjal
7. Vesica nuclear miosit dan *patchy interstitial fibrosis* di miokard ventrikel kiri
3. Hepar: inflamasi porta ringan dengan kongesti pada V. Hepatica terminal dan regio *perivenular*
4. Ginjal: *scattered glomerulosclerosis* dan fibrosis interstitial

				urinaria berisi 14 mL urin.			
4	Shi dan Shea, 2018 di Kanada[1 0]	Seorang laki- laki 44 tahun ditemukan meninggal. Ia mengeluh tidak nafsu makan dalam 4 hari terakhir. Riwayat terdiagnosis seminoma metastasis 4 tahun sebelumnya dan sudah diterapi Riwayat schizoafektif tipe bipolar dengan terapi olanzapine, escitalopram, zopiclone, dan hidromorfon (36 mg/hari)	Konsumsi serbuk coklat seperti teh kemudian merasa nyeri abdomen dan meningka tkan konsumsi hidromorf on.	Pemeriksaan luar: Sklera ikterik sesuai dengan gambaran gagal hati akut Pemeriksaan dalam: 1. Efusi pleura 2. Tidak ditemukan sisa makanan 3. Distensi abdomen tanpa ikterik, cairan ascites >4L, tidak ditemukan peritonitis bacterial 4. Terdapat testis unilateral tanpa rekurensi tumor sel germinal 5. Terdapat kalsifikasi nodus limfatikus di jaringan adiposa retroperiton eal	1. Hepar: tampak <i>macro vesicular steatosis</i> , tanpa necrosis atau sirosis	1. Pungsi V. Femoralis a. Hidromorfon 79 ng/mL b. Mitraginin 560 ng/mL c. Olanzapin 240 ng/mL 2. <i>Vitreous humor</i> a. Glukosa 0,3 mmo/L b. B- hidroksibutir at 0,5 mmol/L c. Kreatinin 330 µmol/L d. Urea 35,1 mmol/L	Tidak dijelaskan jumlah kratom yang dikonsumsi

PEMBAHASAN

Berdasarkan analisis empat kasus di atas, kematian karena kratom terjadi karena konsumsi kratom bersamaan dengan obat lain seperti antipsikotik dan senyawa psikoaktif. Keempat kasus ini terjadi di Amerika Serikat dan Eropa Barat di mana sering dilaporkan manifestasi klinik yang

lebih berat akibat toksisitas kratom¹¹. Gejala toksisitas berat yang umumnya ditemukan adalah hepatotoksitas dan kejang^{12,13}. Laporan kematian karena kratom sampai saat ini hanya terjadi di negara barat¹⁴. Hal ini diduga karena perbedaan kualitas atau kandungan sediaan kratom¹⁵, bahan asal kratom berupa daun segar atau sediaan kering¹⁶, dan alur metode pelaporan yang kurang baik. Penggunaan kratom secara co-ingestan dilaporkan sering menyebabkan toksisitas berat di negara barat¹⁴, hal tersebut serupa dengan metode penyalahgunaan kratom yang paling populer di Thailand melalui kombinasi teh kratom “4x100” dengan sirup obat batuk, dan *softdrink*¹⁷. Di Indonesia, kratom banyak dijumpai di Kalimantan, umumnya digunakan oleh tabib dan seringkali memunculkan efek adiksi yang tidak disadari serupa dengan narkotika. Konsumsi kratom pada umumnya dilakukan dengan mengunyah daun kratom segar. Awalnya pengguna akan mengunyah beberapa helai daun kratom per harinya, kemudian banyaknya jumlah yang dikonsumsi akan meningkat menjadi 3-10x per hari, bahkan dapat meningkat hingga ≥ 30 daun per hari. Rata-rata jumlah daun yang dikunyah oleh pengguna kratom adalah 10-60 daun per hari. Selain itu, beberapa pengguna juga mengkonsumsi kratom dalam bentuk teh herbal untuk meningkatkan produktivitas¹⁸.

Aktivitas farmakologi alkaloid kratom (*M. Speciosa*) yaitu *mitragynine*, diteliti secara ekstensif sebagai analgesik alkaloid indol primer. *Mitragynine* adalah alkaloid indol monoterpen tipe *corynanthe* dan merupakan analit target utama untuk kratom dalam toksikologi forensik¹⁹. *Mitragynine* dan diastereomernya dilaporkan memiliki afinitas kuat terhadap μ opioid receptor (MOR), δ opioid receptor (DOR), dan κ opioid receptor (KOR)²⁰. Mekanisme tersebut juga menjadi dasar bahwa efek toksik juga dapat muncul pada penggunaan kombinasi kratom bersamaan dengan obat lain yang bekerja pada reseptor yang sama. Beberapa contoh obatnya adalah modafinil, profilheksedrin dan o-destramadol. Penggunaan kratom bersamaan dengan modafinil yang merupakan suatu agonis adrenergik dan stimulan saraf pusat yang digunakan untuk mengatasi gangguan tidur dapat memunculkan efek toksik berupa kejang²¹. Profilheksidin sebagai dekongestan *inhaler* dapat menyebabkan kematian jika dikonsumsi bersamaan dengan kratom²². Sama halnya dengan o-destramadol suatu analgetik yang jika dikombinasikan dengan kratom dapat memunculkan efek toksik hingga kematian karena memiliki reseptor yang sama yaitu reseptor μ ²³.

Kamble dkk melaporkan adanya penghambatan isoform P450 (CYP)2D6 pada mikrosom hati dan CYP3A enterosit manusia oleh *mitragynine* dan diastereomernya²⁴. Kedua enzim CYP tersebut merupakan sekelompok enzim yang berperan penting dalam metabolisme obat. Pada ketiga kasus yang dianalisis di atas, kuat diduga adanya potensi interaksi farmakokinetik antara kratom dengan antipsikotik dan senyawa psikoaktif di dalamnya sehingga terjadi *supratherapeutic systemic concentration*. Keduanya memerlukan CYP3A pada metabolisme obat fase-1, konsumsi kratom menyebabkan inhibisi CYP3A sehingga mempercepat tercapainya kadar toksik antipsikotik dan senyawa psikoaktif yang digunakan.

Alkaloid kratom utamanya bertindak sebagai antagonis kompetitif dalam memblokir stimulasi reseptor 5-HT_{2A}²⁵. *Mitragynine* juga menunjukkan kardiotoxikitas yang signifikan dengan menghambat *human ether-à-go-go related gene* (hERG) dan memperpanjang durasi potensial aksi sehingga menginduksi aritmia. Hal ini patut diduga mendasari terjadinya kematian pada laporan kasus oleh Aggarwal dkk di Inggris⁸. Efek samping kardiovaskular akut yang paling umum dari konsumsi kratom adalah takikardia dan hipertensi. Di antara temuan otopsi sistem kardiovaskular pada kasus terkait paparan kratom saja adalah aterosklerosis koroner,

serangan jantung, hipertensi, dan hipertrofi ventrikel kiri. Sedangkan, temuan otopsi terkait pemberian kratom dengan zat lain adalah aritmia, kardiomegali, kardiomiopati, aterosklerosis koroner, *focal band necrosis* pada miokardium, hipertensi, hipertrofi ventrikel kiri, dan miokarditis²⁶. Hasil ini sesuai dengan dua laporan kasus di atas oleh Matson dan Schenk serta Wang dan Walker^{7,9}.

Sampai dengan saat ini belum ditemukan laporan kasus kematian karena kratom di Asia, terlebih Indonesia. Walaupun demikian, Indonesia tercatat sebagai produsen utama kratom di dunia, bahkan kasus yang dilaporkan oleh Shi dan Shea di Kanada dinyatakan mengonsumsi kratom dari Indonesia¹⁰.

KESIMPULAN

Kematian karena kratom umumnya terjadi di Amerika Serikat dan Eropa. Risiko kematian karena kratom meningkat jika dikonsumsi bersama dengan antipsikotik dan senyawa psikoaktif. Kelainan system kardiovaskuler terkait takikardia dan hipertensi adalah yang paling sering ditemukan pada otopsi.

DAFTAR PUSTAKA

1. C. Veltri and O. Grundmann, “<p>Current perspectives on the impact of Kratom use</p>,” *Subst. Abuse Rehabil.*, vol. Volume 10, pp. 23–31, 2019, doi: 10.2147/sar.s164261.
2. S. C. Eastlack, E. M. Cornett, and A. D. Kaye, “Kratom—Pharmacology, Clinical Implications, and Outlook: A Comprehensive Review,” *Pain Ther.*, vol. 9, no. 1, pp. 55–69, 2020, doi: 10.1007/s40122-020-00151-x.
3. World Health Organization, “Pre-Review Report : Kratom (*Mitragyna speciosa*),” no. October, pp. 1–65, 2021.
4. F. W. Suhaimi *et al.*, “Neurobiology of Kratom and its main alkaloid mitragynine,” *Brain Res. Bull.*, vol. 126, pp. 29–40, 2016, doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.03.015.
5. R. S. Williams and D. Nikitin, “The Internet market for Kratom, an opioid alternative and variably legal recreational drug,” *Int. J. Drug Policy*, vol. 78, p. 102715, 2020, doi: 10.1016/j.drugpo.2020.102715.
6. D. E. A. Diversion and C. Division, “(Street Names : Thang , Kakuam , Thom , Ketum , Biak),” no. April, p. 4250, 2024.
7. C. Report, “TOXICOLOGY Fatality of 33-Year-Old Man Involving Kratom Toxicity,” pp. 10–12, 2019, doi: 10.1111/1556-4029.14082.
8. G. Aggarwal, E. Robertson, and J. Mckinlay, “Death from Kratom toxicity and the possible role of intralipid,” vol. 19, no. 1, pp. 61–63, 2018, doi: 10.1177/1751143717712652.
9. C. Wang and A. E. Walker, “Fatal Mitragynine-Associated Toxicity in Canada : A Case Report and Review of the Literature,” no. May, pp. 340–346, 2018.
10. T. Shi and J. L. Shea, “A case of fatal overdose involving both hydromorphone and kratom,” no. August 2023, pp. 355–358, 2024, doi: 10.1111/1556-4029.15394.
11. S. Post, H. A. Spiller, T. Chounthirath, and G. A. Smith, “Kratom exposures reported to United States poison control centers: 2011–2017,” *Clin. Toxicol.*, vol. 57, no. 10, pp. 847–854, 2019, doi: 10.1080/15563650.2019.1569236.
12. C. S. Osborne, A. N. Overstreet, D. C. Rockey, and A. D. Schreiner, “Drug-Induced Liver Injury Caused by Kratom Use as an Alternative Pain Treatment Amid an Ongoing Opioid

- Epidemic,” *J. Investig. Med. High Impact Case Reports*, vol. 7, 2019, doi: 10.1177/2324709619826167.
13. W. O. Tatum, T. F. Hasan, E. E. Coonan, and C. P. Smelick, “Recurrent seizures from chronic kratom use, an atypical herbal opioid,” *Epilepsy Behav. Case Reports*, vol. 10, pp. 18–20, 2018, doi: 10.1016/j.ebcr.2018.04.002.
 14. K. Gershman *et al.*, “HHS Public Access,” vol. 380, no. 1, pp. 97–98, 2019, doi: 10.1056/NEJMc1811055.Deaths.
 15. R. Hossain *et al.*, “A Critical Review of the Neuropharmacological Effects of Kratom: An Insight from the Functional Array of Identified Natural Compounds,” *Molecules*, vol. 28, no. 21, 2023, doi: 10.3390/molecules28217372.
 16. M. T. Swogger *et al.*, “Understanding Kratom Use: A Guide for Healthcare Providers,” *Front. Pharmacol.*, vol. 13, no. March, pp. 1–12, 2022, doi: 10.3389/fphar.2022.801855.
 17. D. Singh, S. Narayanan, and B. Vicknasingam, “Traditional and non-traditional uses of Mitragynine (Kratom): A survey of the literature,” *Brain Res. Bull.*, vol. 126, pp. 41–46, 2016, doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.05.004.
 18. E. Cinosi *et al.*, “Following ‘the Roots’ of Kratom (*Mitragyna speciosa*): The Evolution of an Enhancer from a Traditional Use to Increase Work and Productivity in Southeast Asia to a Recreational Psychoactive Drug in Western Countries,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/968786.
 19. S. Kerrigan and S. Basiliere, “Kratom: A systematic review of toxicological issues,” *WIREs Forensic Sci.*, vol. 4, no. 1, pp. 1–29, 2022, doi: 10.1002/wfs2.1420.
 20. T. Karunakaran, K. Z. Ngew, A. A. D. Zailan, V. Y. Mian Jong, and M. H. Abu Bakar, “The Chemical and Pharmacological Properties of Mitragynine and Its Diastereomers: An Insight Review,” *Front. Pharmacol.*, vol. 13, no. February, pp. 1–11, 2022, doi: 10.3389/fphar.2022.805986.
 21. A. Sabetghadam, S. Ramanathan, S. Sasidharan, and S. M. Mansor, “Subchronic exposure to mitragynine, the principal alkaloid of *Mitragyna speciosa*, in rats,” *J. Ethnopharmacol.*, vol. 146, no. 3, pp. 815–823, 2013, doi: 10.1016/j.jep.2013.02.008.
 22. J. M. Holler, S. P. Vorce, P. C. McDonough-Bender, J. Maglullo, C. J. Solomon, and B. Levine, “A drug toxicity death involving propylhexedrine and mitragynine,” *J. Anal. Toxicol.*, vol. 35, no. 1, pp. 54–59, 2011, doi: 10.1093/anatox/35.1.54.
 23. R. Kronstrand, M. Roman, G. Thelander, and A. Eriksson, “Unintentional fatal intoxications with mitragynine and o-desmethyltramadol from the herbal blend krypton,” *J. Anal. Toxicol.*, vol. 35, no. 4, pp. 242–247, 2011, doi: 10.1093/anatox/35.4.242.
 24. S. H. Kamble *et al.*, “Exploration of cytochrome P450 inhibition mediated drug-drug interaction potential of kratom alkaloids,” *Toxicol. Lett.*, vol. 319, pp. 148–154, 2020, doi: 10.1016/j.toxlet.2019.11.005.
 25. N. A. Hanapi, N. J. Chear, J. Azizi, and S. R. Yusof, “Kratom Alkaloids : Interactions With Enzymes , Receptors , and Cellular Barriers,” vol. 12, no. November, pp. 1–21, 2021, doi: 10.3389/fphar.2021.751656.
 26. M. Farris, I. Leong, B. Abdullah, and D. Singh, “The Adverse Cardiovascular Effects and Cardiotoxicity of Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.): A Comprehensive Review,” vol. 12, no. September, pp. 1–12, 2021, doi: 10.3389/fphar.2021.726003.