

MIROSLAV FLEISCHHACKER

KOŽNA OBOLJENJA IZAZVANA FENOTIJAZINOM
(TIODIFENILAMINOM)

Opisani su dermatitisi kod četiri bolesnika, koji su radili na tabletiranju fenotijazina. Akutni dermatitisi razvili su se na otkrivenim predjelima tijela. Kod svih se bolesnika razvila deskvamacija (eksfolijacija). Kod dva bolesnika opažena je izrazita crvena boja noktiju, a kod jednog crveno (riđe) obojenc kose.

Iznosi se kratak pregled toksikologije fenotijazina osobito u vezi s kožnim manifestacijama.

Iz inostranstva uvozimo razne kemijske spojeve, koji se kod nas ne proizvode, a kod njihove prerade opažamo katkad neželjene učinke na zdravlje zaposlenih radnika. U Arhivu za medicinu rada (br. 1 — 1948) opisali smo tako dva slučaja kožnih oboljenja izazvanih germisanom (cijanmerkurikresolom), koji je bio dopremljen iz Njemačke. Preko UNRRA-e uvezene su u našu zemlju velike količine fenotijazina (tiodifenilamina). Budući da fenotijazin izaziva kožna oboljenja kod radnika, koji ga prerađuju, vrijedno je da prikazemo naša iskustva.

Fenotijazin (tiodifenilamin $C_{12}H_9NS$) nastaje grijanjem difenilamina sa sumporom ili sumpornim kloridom. Kemijski čisti fenotijazin dolazi u obliku žutih listića ili kristala, koji su bez mirisa i ukusa; talište mu je $180^{\circ}C$, a sublimira kod $371^{\circ}C$. Netopljiv je u vodi, topljiv je u benzolu, a slabo je topljiv u alkoholu i eteru. Na zraku oksidira stvarajući fenotijazin, leukofenotijazin i tionol (1). Već mali procenat vlage izaziva zelenkasto obojenje, a to je izraz oksidacije (2). Tehnički fenotijazin je sivozelenkaste boje.

Fenotijazin ima vrlo široku upotrebu. Od njega se odvodi cijeli niz boja na pr. tijazinske, sumporne boje. Upotrebljava se kao sredstvo protiv štetočinja u voćarstvu (4). U veterini iskorišćuje se njegovo anthe'mintično djelovanje, zbog kojeg se primjenjuje i kod čovjeka. Fenotijazin djeluje parasitocidno (insekticidno, fungicidno) (1), (3). Zatim je utvrđeno, da on djeluje i antihistaminski (5).

Prema *Milksu* (1) nije mjesto apsorpcije fenotijazina u organizmu poznato, a maksimalne koncentracije u krvi nađene su oko šest sati poslije njegova primanja. Kod čovjeka i kunića izlučuje se većinom preko mokraće u obliku fenotijazina, tionola i leukotionola. Poslije oralno primljenog fenotijazina mokraća primi crvenu boju, koja postaje još intenzivnija, ako se mokraća izvrgne zraku. Pigment je

oksidacijski produkt fenotijazina, a identičan je s tionolom (6). *Schnitzer-Siebenmann* i *Bell* (7) ustanovili su, da se kod pasa veći dio fenotijazina izluči za prva 24 sata, iako se mala količina može zadržati u tijelu također i 3—5 dana, odnosno i dulje. Fenotijazin se dokazuje kolorimetričkom metodom, koja se osniva na prevođenju fenotijazina u spojeve s intenzivno crvenom bojom (3).

Prema *Milksu* (1) obične terapijske doze slabo ili nikako ne djeluju na životinje, no dugotrajne i masivne doze mogu izazvati anemiju. U krvi je opažen također methemoglobin, koji je bio prisutan i 18 dana. Ustanovljeni su i drugi toksični simptomi.

DeEds, Stockton i *Thomas* (8) davali su grupi od 49 bolesnika s raznim tipovima infekcija mokraćnog trakta 0,78 do 2,34 g fenotijazina na dan oralno 3 do 14 dana. Nisu opazili neželjene učinke na gastrointestinalnom traktu, optičaju krvi, bubrezima ili jetri. Sekundarna se anemija katkada pojavila kod pacijenata, koji su bili liječeni fenotijazinom dulje vrijeme.

Milks (1) smatra, da tionol djeluje baktericidno na mokraću. Kod čovjeka iznosi terapijska doza za tu svrhu 1,3 do 2,0 g fenotijazina per os. Ukupna doza fenotijazina ne bi smjela da prelazi 15 g za jedno liječenje.

Elliot (9) je upotrebio fenotijazin kod više od 70 bolesnika. On smatra, da je standardna doza za Amerikanca 1 g na 4,5 kg tjelesne težine i nije opazio intoksikaciju čak ni dvostrukim dozama. Bolesnicima je davao u toku od 4 do 5 dana totalnu dozu, koja je varirala od 20 do 30 g. Obično je davao dvije tablete po 1 g fenotijazina tri puta na dan.

Sisk (10) je proučavao količine fenotijazina, koje su potrebne za anthelmintično djelovanje kod crijevnih parazita. Utvrdio je, da je doza od 40 g fenotijazina u 5 dana potpuno djelotvorna, iako je većinom previše toksična. Doza od 20 g izaziva manje toksične incidente, dok je doza od 12 g netoksična, ali je zato manje efektivna.

Deshien (11) upozorava na hemolitičko djelovanje kod većih doza fenotijazina i ističe, da treba biti na oprezu kod anemičnih (iznurenih) bolesnika, i dalje kod bolesnika, koji boluju na bubrezima, jetri, a i kod djece. Teški hemolitički ikterus i intoksikacija, koja se manifestirala želučano-crijevnim smetnjama, ustanovljena je kod bolesnika, koji je primao više od 6 g fenotijazina na dan u toku 7 dana (12). *Sisk* (11) navodi, da su nauzeja, bljuvanje i anemija znakovi intolerancije.

Thomas, McNaught, DeEds (13) ustanovili su kod štakora, kojima su u hrani davali 0,3% fenotijazina, sniženje količine hemoglobina i broja eritrocita, a povećanje procenata retikulocita. Histološki je nađena pojačana hematopoeza, ali nije bilo nikakvih promjena u drugim organima. Hiperplazija eritrocitarnih elemenata rasla je s dozom fenotijazina. Jedna velika doza dana kunićima oralno izazvala je privremenu anemiju. Štakori i zečevi potpuno su se oporavili, kad im se prestao davati fenotijazin. Nema sigurnog

nalaza anemije kod davanja fenotijazina čovjeku. Dozaža, koja je kod životinja izazvala anemiju, previše je velika, a da bude važna sa stajališta narodnog zdravlja, odnosno da bude uzrok borbe protiv upotrebe fenotijazina kao urinarnog antiseptikuma.

Prema *Procházki* i *Poláku* (14) izazvao je derivat fenotijazina, phenergan, prolaznu granulopeniju (1000 leukocita, 7% granulocita).

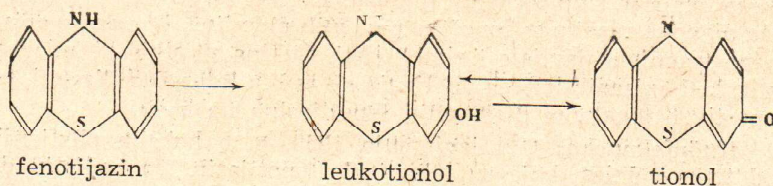
Kod naša četiri slučaja kožnih oboljenja, koja su bila izazvana fenotijazinom, nismo opazili znatnijih promjena na krvnoj slici osim nešto nižih brojeva trombocita kod tri bolesnika.

Collier (15) je ustanovio, da fenotijazin nije imao in vitro učinke na heminkatalazu, ali njegovi derivati s fenolom, odnosno hidroksilnom grupom bili su jaki inhibitori. Prema *Bruce*, *Collier*, *Allenu* (16) aktivnost kolinesteraze konjskog seruma veoma je inhibirana djelovanjem fenotijazina i nekih njegovih alkilsulfonskih soli. Veličina te inhibicije otprilike je jednaka inhibiciji, koju izaziva metilensko modrilo i akriflavin. Alkalična fosfataza i serumaska lipaza nisu napadnuti.

O fenotijazinu se vrlo mnogo pisalo i piše osobito u vezi s njegovim anthelmintičnim i antihistaminskim djelovanjem. Ali upadljivo se malo pisalo o kožnim oboljenjima, koja su bila izazvana fenotijazinom. Pregledali smo stručnu literaturu od 1938. g. do danas, koliko smo mogli doći do nje, no našli smo vrlo rijetke radove, koji taj problem obrađuju kao svoju glavnu temu. To su radovi *Newcomera* (17) 1936. g., *DeEds*, *Wilson* i *Thomas* (4) 1940. g. i rad *Čukina* (18) 1949. g.

Newcomer (17) je ustanovio, da fenotijazin izaziva upale kože kod ljudi, koji su njime štrcali voćke, i da su te upale slične srednje jakoj dermatitis solaris.

DeEds, *Wilson*, *Thomas* (4) izvješćuju, da su se radnici, koji su štrcali fenotijazin protiv jabučne mušice, tužili na intenzivan svrbež, iritaciju i crvenilo kože. U nekim slučajevima reakcija je bila tako teška (edem, sekundarna infekcija), da je bila potrebna i hospitalizacija. Nasuprot tome u laboratoriju spomenutih autora, gdje se godinama proučavala toksičnost fenotijazina, nisu opazili kožne reakcije pa čak ni poslije njegove lokalne aplikacije. Dalje nisu kod 92 bolesnika opazili kožna oboljenja, kojima su davali oralno za cijelo vrijeme liječenja količine, koje su varirale od 3,12 do 42,9 g fenotijazina. Prema spomenutim autorima fenotijazin je poslije oralne administracije oksidiran u reverzibilni redoks-sistem tionol-leukotionol:



Produkti izlučeni u urinu jesu: neoksidirani fenotijazin u topljivom obliku, tionol, leukotionol i leukotionol u nekoj kemijskoj kombinaciji, od koje se lako oslobađa u kiseloj reakciji (glukoronidi, *Benham* (6)). Slične redoks-sisteme tvore tionin-leukotionin i metilensko modrilo - leukometilensko modrilo. Kod sva ta tri sistema, prema citiranim autorima, postoji zajednička karakteristika, da je leuko-spoj pod strogo anaerobnim uvjetima fotosenzitivan. Leuko-spoj eksponiran suncu prelazi u oksidacijsku komponentu. Slično se vladaju porfirini i mnoge druge tvari kod osjetljivih osoba. *DeEds, Wilson i Thomas* zaključuju na temelju eksperimenata oralnom administracijom 0,75 g kod ljudi, da kutana reakcija kod voćarskih radnika nije bila izazvana nadražajnom akcijom fenotijazina, nego da je bila izazvana sistemnom reakcijom (fotosenzibilizacijom), odnosno indirektno prisustvom redoks-sistema tionol-leukotionol u tkivu. Pri tome su djelovali i naročiti uvjeti rada (sunce, toplina i t. d.).

Čukina (18) iznosi svoja iskustva sa 90 slučajeva dermatitisa kod radnika, koji su bili zaposleni u proizvodnji fenotijazina. Radnici su bili izvrgnuti vrlo velikim količinama fenotijazina u zraku radnih prostorija (0,623 do 0,905 mg/l). Kožni su se podražaji lokalizirali kod oboljelih radnika pretežno na rukama, nadlakticama, licu, vratu, trbuhu, leđima i u predjelu pasa, a zatim rjeđe i na grudima, bedrima i potkoljenicama. Kožna su se oboljenja pojavljivala kod radnika, koji su radili na radnim mjestima, gdje je bilo mnogo prašine, i zato što se radnici nisu držali propisa osobne higijene. Autor razlikuje više kliničkih oblika. 1. Kod jednih se dermatitis sličan ihtiozi očitovao suhom kožom sa smanjenim izlučivanjem loja i znoja. Rožnati je sloj kože pucao u tankim brazdama na mnoštvo sitnih pločica, koje su se isprva čvrsto držale kože. Na koncu se koža počela ljuštiti. Na dlanovima, rjeđe na tabanima razvile su se površne ili duboke pukotine, hiperkeratoze i hiperpigmentacija. 2. Kod drugih se brzo na nezaštićenoj koži pojavilo crvenilo, odnosno i papule, koje su se spajale i time stvarale otoke. Poslije toga razvile su se eksudativne pojave (vezikule). Dolazilo je i do infekcije sa gnojenjem. Katkad se na lediranoj koži razvila pigmentacija. 3. Kod manjeg broja slučajeva razvile su se papule i pojedine vezikule bez izražene eksudacije, i to na nepromijenjenoj koži trbuha, bedara, leđa, lumbalnog predjela, lica i na rukama. 4. Podražaji su se očitovali i u obliku folikularnih impregnacija, suhom i sjajnom kožom te deskvamacijom i ekfolijacijom. Pigmentacija kože dlanova, nogu i kose imala je riđu (crvenu) nijansu. Kod nekih izrazitih hiperkeratoza dlanova razvilo se mnoštvo površnih pukotina. Sve su se opisane kožne promjene javljale i zimi i ljeti. Čukina pristaje uz mišljenje, da se kod opisanih kožnih oboljenja ne radi o fotosenzibilizaciji, nego naprotiv o lokalnom djelovanju fenotijazina na kožu.

Knöpfelmacher (19) izvješćuje 1950. g. o kožnim oboljenjima kod triju radnica, koje su tabletirale fenotijazin. Za nedjelju dana

od početka rada kosa je postala crvena (riđa) i razvio se intenzivan svrbež na koži. Dermatitis je bio sličan upali, koju izaziva ljetno sunčano zračenje. Koža se ljuštila. Upale su se razvile i na mjestima, koja su bila zaštićena odijelom. Kožne su upale nestale za 4 do 5 dana po prestanku rada fenotijazinom. Autor opisuje navedena oboljenja prema pričanju bolesnica. Ali sam ih nije vidio, osim crvenila kose na glavi, koje je našao još šest mjeseci poslije prestanka upala kože.

Naša se iskustva fenotijazinom temelje na promatranju četiri slučaja kožnih oboljenja, koja su se pojavila u jednoj farmaceutskoj tvornici kod tabletiranja fenotijazina. Proizvodnja tableta nije u njoj bila stalna preko cijele godine, nego se samo povremeno tabletirala potrebna količina fenotijazina. U toku tehnološkog procesa istresa se najprije fenotijazin iz originalnih limenih posuda, a pri tome se razvija naročito mnogo prašine. Zatim se fenotijazin miješa sa želatinom radi granulacije. Poslije toga se smjesa prosije kroz sito, pa se pri tome razvija također velika prašina. Nato se materijal suši u sušari. Kada je materijal osušen, ponovo se prosije kroz sito, dodaje se milovka (talk) i škrob, te se tableтира. Sve se opisane radnje vrše većim dijelom otvoreno, i pri raznim fazama rada razvija se vrlo velika prašina. Ispravne tehničke i lične zaštite nije bilo.

Dermatitisi su kod naših slučajeva imali uglavnom iste kliničke oblike i razvoj. Prvi simptomi oboljenja kože pojavili su se obično za 3—5 dana poslije početka rada fenotijazinom. Najprije se kod bolesnika pojavljuje svrbež ili osjećaj, da ih koža na otkrivenim predjelima tijela (osobito lica) peče, i to kod jednog slučaja već prvi dan. Nato se razvio dermatitis, a kod jednog slučaja i fine papulozne eflorescencije na koži lica. Subjektivne tegobe bile su, već prema stadiju upale kože, vrlo intenzivne i pogoršavale su se na suncu i kod pranja (voda — sapun). Za 5—14 dana poslije početka bolesti razvila se deskvamacija, odnosno ekfolijacija na upaljenim predjelima kože. Opaženo je i crveno obojenje kose na nepokrivenim dijelovima glave (1 slučaj) i upadljivo crvenilo nokata (2 slučaja). Nakon prestanka rada fenotijazinom stanje se obično brzo popravljalo, za 6—7 dana. Svi naši bolesnici izliječili su se potpuno bez posljedica, a i bez dulje izrazite pigmentacije. Kod jednog se bolesnika razvila piodermija. Ponovni rad fenotijazinom izazvao je opet iste kliničke slike. Upale kože lokalizirale su se na nepokrivenim dijelovima tijela. Na pokrivenim dijelovima tijela, t. j. na prednjoj strani grudnog koša i trbuha, nađena je kod jednog bolesnika jedino fina deskvamacija. Naša opažanja s obzirom na kliničke slike donekle se slažu s vrlo kratkim opisima, koje smo našli u radu *DeEdsa, Wilsona i Thomasa* (4) o fotosenzibilizaciji kod fenotijazina. Mislimo, da su identični s drugim kliničkim oblikom opisanim od *Čukina* (18), koji za taj oblik navodi, da se lokalizira na nezaštićenoj koži. S obzirom na to, da smo nekoje od naših bolesnika promatrali dulje vrijeme, t. j. od početka do kraja bolesti, a i kod ponovnih oboljenja,

možemo s velikom sigurnošću tvrditi, da se izraziti dermatitis razvio jedino na nepokrivenoj koži i da je granica upaljene kože bila oštra prema rubovima odijela (ogrlica, rukav, kapa i t. d.). Samo kod jedne bolesnice našli smo deskvamaciju kože na pokrivenoj koži trbuha, koja na dan pregleda nije bila upaljena. Iako je vjerojatno, da odgovaraju istini navodi radnika, da je bolesnica nosila pri radu sasvim otvorenu bluzu, ipak ne možemo isključiti, da se nije radilo o kliničkoj slici, koju je opisao *Knöpfelmacher* (19), odnosno *Čukina* (18) za prvi klinički oblik. Kliničke slike akutnih dermatitisa, koje izaziva fenotijazin, bile su slične slikama, koje izaziva intenzivno ljetno sunčano zračenje kao i smola katrana kamenog ugljena (21). Ali se razlikuje od njih daljim svojim tokom. Insolacija, a pogotovu smola katrana kamenog ugljena izaziva većinom izrazitu pigmentaciju (melanozu), koja se kod smole unatoč ponovnim deskvamacijama ne gubi nego persistira mnogo mjeseci. Gubi se tek u toku zimske periode. Samo smo kod jednog našeg bolesnika opazili promjenu kože u obliku lake pigmentacije. Kod drugih se bolesnika ona izgubila potpuno poslije lištenja kože (lice, ruke). Pri radu fenotijazinom nismo opazili folikulitise, komedone i akneiformne eflorescencije, koje izaziva smola katrana kamenog ugljena.

Što se tiče patogeneze dermatitisa, priklanjamo se mišljenju, da se radi o fotosenzibilizaciji. Na to nas navodi lokalizacija i tok kliničke slike. *Ross* (20) također ubraja tijazine u fotosenzibilizatore. Važnost, koju *DeEds*, *Wilson* i *Thomas* (4) daju oralnoj administraciji fenotijazina za razvoj dermatitisa, sigurno nije dovoljno uvjerljiva. Pogotovu ako uzmemo u obzir velike terapijske doze, koje se uzimaju oralno, a koje ne izazivaju kožnih manifestacija. Količine fenotijazina, koje se mogu u 8 sati rada proгутati iz zraka vrlo prašnih radnih prostorija, sigurno su kud i kamo manje od uobičajenih terapijskih doza. S obzirom na to, što su naši radnici nosili respiratore samo rijetko, odnosno nikako, smatramo, da veći dio fenotijazina ulazi u organizam kroz respiratorne organe. Kod naših bolesnika nismo opazili sve kliničke oblike opisane od *Čukina* (18). Zanimljivo je istaći, da su naši radnici bili pri radu vrlo jako zaprašeni fenotijazinom i da se izraziti dermatitis razvio ipak samo na otkrivenim predjelima tijela.

Dijagnoza je obično laka, ako upoznamo mjesto rada i lokalizaciju upale na otkrivenim predjelima tijela.

Upale kože vrlo brzo prestaju, ako bolesnike odstranimo s ekspoziranog radnog mjesta. Lokalno davali smo većinom Pastu Löhr. *Čukina* (18) daje na upaljenu kožu smjesu milovke (talka), cinkova oksida, 70% špirita, škroba i Plumbi acet. bas. sol. (2%), te sol. Calc. chlorati 10% intravenozno. Radna nesposobnost zavisi od jačine upale i traje obično 6—8 dana, a kod jačih upala i 2—3 nedjelje. Ispravna profilaksa sastoji se u tome, da se proizvodnja i prerada fenotijazina vrši u potpuno zatvorenim sistemima ili po mogućnosti

automatski u odijeljenim kabinama. Radnici treba da nose zatvorena radna odijela iz nepropusnog gustog pamučnog platna. Čukina (18) preporučuje potpuno zatvorena radna odijela s kapucom, maskom i rukavicama; rublje treba biti uvijek čisto i treba ga svaki dan mijenjati. Vrlo je važno, da se radnici peru poslije rada vodom i sapunom. Ivanovskij (18) preporučuje poslije rada otirati kožu lica, ruku i drugih predjela smjesom glicerina, 70% etilnog alkohola i amonij caustici sol. (10% aquos).

Institut za higijenu rada
Zagreb

LITERATURA

1. Milks, H. J.: Practical Veterinary Pharmacology, Materia Medica and Therapeutica, 1946.
2. Lannung, A.: Synthesis and Analysis, Toxicology and Therapeutic Use of Phenothiazine. Arch. Pharm. Chem. 48 (1947) 141. Prema Chemical Abstracts 5253 — 1941.
3. Council on Pharmacy and Chemistry: Preliminary Report of the Council. J. A. M. A. Vol. 115 (1942) 1721
4. DeEds, F., Wilson, H., Thomas, J. O.: Photosensitisation by Phenothiazine. J. A. M. A. Vol. 114, No. 21 (1940) 2095.
5. Bain, W. A., Hellier, F. F., Warin, R. P.: Some Aspects of the Histamin Antagonists. Lancet 255 (1948) 964-9.
6. Williams, R. T.: Detoxication Mechanismus. 1949.
7. Schnitzer, R. H., Siebenmann, C., Bell, H. D.: Chemical and Toxicological Studies on Phenothiazine. Can. Pub. Health J. 33 (1942) 17. Prema Chemical Abstracts 2084 — 1942.
8. DeEds, F., Stockton, A. B., Thomas, J. O.: Phenothiazine VIII. Antiseptic Value of Phenothiazine in Urinary Tract Infections. J. Pharmac. 65 (1939) 353. Prema Chemical Abstract 4673 — 1939.
9. Elliot, M.: Phenothiazine in Treatment of Human Intestinal Helminthic Infections. Transactions Royal Soc. Trop. Med. and Hyg. 37 (1943) 67.
10. Sisk, W. N.: Effects of Phenothiazine on Intestinal Parasites. J. A. M. A. 122 (1943) 357.
11. Deshiens, R.: L'Action anthelmintique de la phénothiazine (Thiodiphénylamine) et de ses dérivés. La Presse Medical 4 (1946) 33.
12. Coisnard, J. A propos de la thérapeutique anthelmintique par la phénothiazine (Thiodiphénylamine) et ses dérivés. Bulletin de la Société de Pathol. exotique, 9—10 (1947) 343.
13. Thomas, J. O., McNaught, B., DeEds, F.: Phenothiazine VI. General Toxicity and Blood Changes. J. Ind. Hyg. Tox. 20 (1938) 419. Prema Chemical Abstracts 4673 — 1939.
14. Procházka, J., Polák, L.: Příklad granulocytopenie po phenerganu. Čas. lék. čes. 6 (1951) 185.
15. Collier, H. R.: Enzyme Inhibition by Derivatives of Phenothiazine and of Sulfanilamide. Can. J. Research 18 B (1940) 345. Prema Chemical Abstracts 1415 — 1941.
16. Bruce, H., Collier, H. R., Allen, E.: Enzyme Inhibition by Derivatives of Phenothiazine. II. Inhibition of Cholinesterase. Can. J. R. 20 B (1942) 189. Prema Chemical Abstracts 143—1943.
17. Newcomer, E. J.: Phenothiazine a Promising New Insecticide for Codling Moth Control. Proc. 32-nd Ann. Meeting Wash. State Hort. Assoc. 1936, 119—2. Prema Chemical Abstracts 1938.

18. Čukina, A. V.: Iz opita borbi s profdermatitidami na proizvodstve ti-
difenilamina. *Gigiena i Sanitarija*, 4 (1949) 45.
19. Knöpfelmacher, E.: Rezavé zbarvení vlasů při práci fenothiazinem.
Pracovní lékařství 2 (1950) 86.
20. Ross Ph.: Skin Lesions due to Pitsch and Tar. *British Medical Journal*
21 (1948) 369.
21. Fleischhacker, M.: Profesionalna oštećenja katranom i njegovim
derivatima. *Arhiv za higijenu rada*, 1 (1950) 37.

SUMMARY

SKIN DISEASES CAUSED BY PHENOTHIAZINE (THIODIPHENILAMIN)

Dermatitises in four patients having worked on the tableting of pheno-
thiazine are described. Acute dermatitises developed on the exposed parts of
the body. Desquamation (exfoliation) developed in all cases. Two patients
displayed a characteristic red colouring of nails and one patient ruddy hair
colouring.

A short review of the toxicology of phenothiazine is set forth, especially
in connection with skin manifestation.

Institute of Industrial Hygiene
Zagreb