

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TINA POŽUN

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJSKI PROGRAM KOZMETOLOGIJA

Ljubljana, 2017

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TINA POŽUN

SEZNANJENOST Z VARNOSTJO UPORABE KANE (*Lawsonia inermis*) PRI
POMANJKANJU GLUKOZA-6-FOSFAT DEHIDROGENAZE

AWARENESS WITH SAFETY OF USAGE OF HENNA (*Lawsonia inermis*) IN
INDIVIDUALS WITH GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE DEFICIENCY.

Ljubljana, 2017

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo v Ljubljani pod mentorstvom doc. dr. Nataše Karas Kuželički in somentorstvom asist. dr. Jasne Omersel.

ZAHVALA

Zahvaljujem se doc. dr. Nataši Karas Kuželički, ki mi je dala priložnost za opravljanje diplomske naloge pod njenim mentorstvom ter za vse ideje in čas, ki si ga je vzela. Posebna zahvala gre somentorici asist. dr. Jasni Omersel za njeno prijaznost, razumevanje, potrpežljivost, čas in vse ideje, ki so nastajale tekom diplomske naloge. Za sodelovanje pri diplomski nalogi se iskreno zahvaljujem izvajalcem poslikav in dr. Simoni Avčin iz Oddelka za hematologijo in onkologijo iz Pediatrične klinike v Ljubljani. Seveda pa diplomske naloge ne bi bilo brez spodbudnih besed in podpore domačih ter Davida.

IZJAVA

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo izdelala samostojno pod mentorstvom doc. dr. Nataše Karas Kuželički in somentorstvom asist. dr. Jasne Omersel.

Tina Požun

Predsednica komisije:

izr. prof. dr. Petra Kocbek, mag. farm.

Član komisije:

doc. dr. Stane Pajk, mag. farm.

Ljubljana, 2017

VSEBINA

| | |
|--|----|
| VSEBINA..... | I |
| POVZETEK | IV |
| ABSTRACT | V |
| SEZNAM OKRAJŠAV..... | VI |
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1 KOŽA..... | 1 |
| 1.1.1 POVRHNJICA..... | 1 |
| 1.1.2 USNJICA | 2 |
| 1.1.3 PODKOŽJE..... | 2 |
| 1.1.4 ALERGIJSKI KONTAKTNI DERMATITIS | 2 |
| 1.2 KANA | 4 |
| 1.2.1 PRIDOBIVANJE IN DISTRIBUCIJA | 4 |
| 1.2.2 POSLIKAVE S KANO | 5 |
| 1.2.3 LAVSON..... | 6 |
| 1.2.4 ZLORABA KANE IN VARNOST POSLIKAV S KANO | 7 |
| 1.3 POMANJKANJE GLUKOZA-6-FOSFAT DEHIDROGENAZE | 8 |
| 1.3.1 VLOGA ENCIMA GLUKOZA-6-FOSFAT DEHIDROGENAZA..... | 8 |
| 1.3.2 DEDOVANJE | 10 |
| 1.3.3 PREVALENCA | 10 |
| 1.3.4 KLINIČNA SLIKA IN ZDRAVLJENJE | 10 |
| 1.3.5 VPLIV KANE (<i>Lawsonia inermis</i>) NA POSAMEZNIKA S POMANJKANJEM GLUKOZA-6-FOSFAT DEHIDROGENAZE | 11 |
| 2. NAMEN DELA..... | 13 |
| 3. METODE DELA..... | 14 |

| | |
|---|----|
| 3.1 TERENSKO DELO IN INTERVJU | 14 |
| 3.2 SPLETNA ANKETA..... | 14 |
| 3.3 STATISTIČNA ANALIZA PODATKOV ANKETE..... | 15 |
| 3.4 ISKANJE V PODATKOVNIH BAZAH IN PREGLED LITERATURNIH VIROV ... | 15 |
| 4. REZULTATI IN RAZPRAVA | 16 |
| 4.1 ANALIZA RAZGOVOROV Z IZVAJALCI POSLIKAV S KANO..... | 16 |
| 4.2 ANALIZA RAZGOVORA Z ZDRAVNIKO HEMATOLOGINJO | 17 |
| 4.3 SEZNANJENOST UPORABNIKOV Z VARNOSTJO UPORABE KANE | 19 |
| 5. SKLEP..... | 31 |
| 6. LITERATURA..... | 33 |
| PRILOGE | 36 |

KAZALO SLIK

| | |
|--|----|
| Slika 1: Alergijski kontaktni dermatitis (5)..... | 3 |
| Slika 2: Področja razširjenosti kane (8)..... | 4 |
| Slika 3: Poslikava s kano (vir: lasten arhiv)..... | 5 |
| Slika 4: Obarvanje kože s kano; 1-nanos paste; 2-sušenje paste; 3-prvi dan po odlučanju paste; 4-oksidirana barva; 5-poslikava po enem tednu (vir: lasten arhiv)..... | 6 |
| Slika 5: Kemijska struktura lavsona (11)..... | 6 |
| Slika 6: Kemijska struktura <i>para</i> -fenilendiamina (14)..... | 7 |
| Slika 7: Pentozafosfatna pot in vloga G6PD (16)..... | 9 |
| Slika 8: Prevalenca G6PD po svetu (16)..... | 10 |
| Slika 9: Kemijska struktura 1,4-naftokinona (18)..... | 12 |
| Slika 10: 1-vakuumsko pakiran prah kane; 2-kani v prahu dodamo še vodo, sladko in kislino komponento ter eterično olje; 3-pasta za nanos; 4-kornetek za nanos paste; 5-poslikava s kanino pasto (2. in 3. slika (8); ostale slike iz lastnega arhiva)..... | 17 |
| Slika 11: Starost anketirancev | 20 |
| Slika 12: Dosežena stopnja izobrazbe anketirancev | 20 |
| Slika 13: Seznanjenost s kano (<i>Lawsonia inermis</i>) v Sloveniji | 21 |
| Slika 14: Delež uporabnikov kane med anketiranci..... | 22 |

| | |
|---|----|
| Slika 15: Nakup kane za barvanje las..... | 23 |
| Slika 16: Seznanjenost z vsebnostjo <i>para</i> -fenilendiamina v pripravku kane - razlike v odgovorih med uporabniki in neuporabniki (Fisher exact test $p= 0,350$) | 24 |
| Slika 17: Primerjava poslikave s pravo in črno kano. 1-poslikava s pravo kano pred odluščanjem paste; 2-prava kana po oksidaciji lavsona in odluščanju paste; 3-poslikava s črno kano (vir slik: lasten arhiv)..... | 24 |
| Slika 18: Poznavanje posameznikov, ki imajo alergijo na PPD, pri uporabnikih in neuporabnikih kane (Fisher exact $p=5\times 10^{-5}$) | 25 |
| Slika 19: Seznanjenost s pomanjkanjem G6PD med uporabniki in neuporabniki kane (Fisher exact $p=0,212$)..... | 26 |
| Slika 20: Pogostost uporabe kaninih pripravkov med uporabniki kane..... | 27 |
| Slika 21: Namen oziroma priložnost uporabe kane med uporabniki kane..... | 28 |
| Slika 22: Barva uporabljene kane pri uporabnikih kane | 28 |
| Slika 23: Neželeni učinki pri uporabi pripravkov kane..... | 29 |

KAZALO PRILOG

| | |
|---|----|
| Priloga I: Vprašalnik, ki je bil vodilo za razgovor z izvajalci poslikav..... | 36 |
| Priloga II: Vprašalnik, ki je bil vodilo za intervju z zdravnico..... | 37 |
| Priloga III: Spletna anketa za širšo javnost..... | 38 |
| Priloga IV: Seznam snovi, ki se jim morajo izogibati posamezniki s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, objavljen na portal Up to date..... | 41 |

POVZETEK

Medtem ko so v nekaterih državah poslikave s kano (*Lawsonia inermis*) tradicionalne, so pri nas še posebej popularne v poletnih mesecih in v času festivalov. Največje zanimanje zanje izkazujejo otroci in mlajše odrasle osebe. Koža kot prva stopi v stik z zunanjimi dejavniki ter pred njimi ščiti organizem. Vsaka obramba kože se kaže kot sprememba, za katero je odgovoren določen mehanizem, ki pa je lahko za nekatere posameznike celo usoden. Zlasti so na dejavnike iz okolja in določene snovi občutljivi posamezniki, ki trpijo za pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaza. Bolniki se morajo izogibati vsem močnim oksidantom, ki so lahko vzrok hemolitične krize. Med njimi so na seznamu tudi poslikave ter barvanje las s pripravki kane zaradi njihove vsebnosti lavsona. V okviru diplomske naloge smo želeli preveriti seznanjenost uporabnikov, širše javnosti, izvajalcev poslikav in zdravnikov z varnostjo poslikav s kano pri posameznikih s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaza. Do zastavljenih ciljev smo prišli s terenskim delom, ki je vključevalo intervjuje izvajalcev poslikav in zdravnice hematologinje ter pripravo in analizo odgovorov spletne ankete za širšo populacijo. Naše rezultate smo nato podkrepili in primerjali z literaturo, ki smo jo pridobili po pregledu baze podatkov.

Na podlagi rezultatov spletne ankete lahko potrdimo, da je splošna javnost v večini seznanjena z obstojem kane, a je njena uporaba v Sloveniji relativno majhna. Širša javnost je s stranskimi učinki poslikav s kano pri posameznikih s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze slabo seznanjena, medtem ko so izvajalci poslikav o tem bolj osveščeni. Po opravljenem intervjuju z zdravnico hematologinjo nam je bilo potrjeno, da je zdravniška stroka, ki se ukvarja s prirojenimi anemijami s to boleznijo dobro seznanjena in bolnikom med drugim odsvetujejo uporabo kane, tako za barvanje las kot poslikavo kože. Izvedeli smo tudi, da pojavnost te bolezni v Sloveniji ni znana oziroma je verjetno podcenjena.

Naše mnenje je, da v Sloveniji obstaja majhna verjetnost, da bodo ravno poslikave kože s kano privedle bolnika s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze do hemolitične krize. Predvidevamo namreč, da je incidenca bolezni majhna, saj so trenutno v Sloveniji evidentirani le 4 bolniki. Zaradi nizke prevalence bolezni je tudi sama seznanjenost s to problematiko v Sloveniji slaba. Zaključimo lahko, da bi bilo širšo javnost smiselno bolj seznaniti tako z varno uporabo kane kot z njenimi stranskimi učinki pri bolnikih s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze.

Ključne besede: hemolitična kriza, kana (*Lawsonia inermis*), lavson, pomanjkanje encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, poslikave kože

ABSTRACT

Henna (*Lawsonia inermis*) paintings are in some countries traditional, meanwhile in our country they are especially popular during the summer months and festivals. The biggest interest for them is shown by the children and young adults. The skin first comes in contact with external factors and protects the organism against them. Every defense of it appears as a change, for which a certain mechanism is responsible, which can, for some individuals, be even fatal. Individuals who suffer from a lack of glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme are especially sensitive to those environmental factors and certain substances. Patients should avoid all strong oxidative substances that can be the cause of the hemolytic crisis. Among them there are also painting and hair dyeing with henna preparations, due to their lawson content. Hypothesis we wanted to check in the course of my diploma are awareness of users, general public, henna painters and doctors with safety of henna paintings in individuals with a lack of glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme. We reached our set goals with fieldwork, which included interviews with painters and with a doctor, and preparation and analysis of responses to our online survey for the wider population. Then we analysed our results and compared them with the literature that we obtained after reviewing the database.

Based on the results of the online survey, we can confirm, that the general public is mostly aware of henna existence, but its use in Slovenia is relatively low. The wider public is not well informed about the side effects of henna paintings in individuals who suffer from deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme, while henna painters are. After the interview with a doctor hematologist, it was confirmed to us that the medical profession dealing with congenital anemia is well aware of this disease and that patients are advised not to use henna, both for hair dyeing and skin painting. We also found out that incidence of this disease is not well known in Slovenia and is probably underestimated.

Our opinion is that in Slovenia, there is a small possibility that henna paintings may lead patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency to hemolytic crisis. We assume that disease incidence is low, because number of evidenced patients in Slovenia is only 4. Due to low disease prevalence, awareness of this problem in Slovenia is low. We can conclude that it would be reasonable to better acquaint the general public about both, the safe use of the henna and its side effects in individuals with the deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase.

Key words: Hemolytic crisis, henna (*Lawsonia inermis*), lawson, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, skin painting

SEZNAM OKRAJŠAV

AKD – alergijski kontaktni dermatitis (*ang. Allergic contact dermatitis*)

ATP - adenzin-trifosfat (*ang. Adenosine triphosphate*)

GMP – dobra proizvodna praksa (*ang. Good manufacturing practice*)

GSH – glutation (*ang. Glutathione*)

G6PD – glukoza-6-fosfat dehidrogenaza (*ang. Glucose-6-phosphate dehydrogenase*)

IKD – iritativni kontaktni dermatitis (*ang. Irritant contact dermatitis*)

NADPH – nikotinamid adenine (*ang. Nicotine amid dinucleotide*)

NMF – naravni vlažilni factor (*ang. Natural moisturizing factor*)

PPD – *para*-fenilendiamin (*ang. Paraphenylenediamine*)

SCCNFP – Znanstveni odbor za kozmetične in neprehranske izdelke, namenjene potrošnikom (*ang. Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers*)

SCCP – Znanstveni odbor za potrošniške izdelke (*ang. Scientific Committe on Consumer Products*)

SCCS – Znanstveni odbor za varnost potrošnikov (*ang. Scientific Committee on Consumer Safety*)

SISA – (*ang. Simple Interactive Statistical Analysis*)

SLS – natrijev lavril-sulfat (*ang. Sodium lauryl sulphate*)

WHO – Svetovna zdravstvena organizacija (*ang. World Health Organization*)

1. UVOD

1.1 KOŽA

Človeška koža je kompleksen organ, ki predstavlja prvo linijo obrambe pred potencialno škodljivimi okoljskimi dejavniki. Koža je s svojimi obrambnimi sistemi sposobna zelo hitro razlikovati med lastnim in tujim. Gre za največji telesni organ, ki ima vlogo medfaze med okoljem in notranjostjo telesa. Poleg tega vzdržuje telesno temperaturo in zbira senzorične informacije iz okolja (1). Kožo sestavljajo tri strukturno in funkcijsko različne plasti. Pomembni sestavni del kože so tudi žleze znojnice in lojnice ter kožni izrastki – lasje, dlake in nohti. Glavne strukturne plasti kože so povrhnjica (*epidermis*), usnjica (*dermis*) in podkožje (*subcutis*) (2). Kako učinkovita bo varovalna vloga kože, je odvisno od stanja rožene plasti povrhnjice, ki ima najpomembnejšo barierno funkcijo (3).

1.1.1 POVRHNJICA

Povrhnjica je najtanjša in najbolj zunanja plast kože, ki se prehranjuje z difuzijo preko usnjice. Njena debelina se razlikuje glede na različne predele telesa. Najdebelejša je na dlaneh in podplatih in sestavljena iz večplastnega epitelija. Glavni gradniki povrhnjice so keratinociti. Ti nenehno zorijo in iz najnižje bazalne plasti potujejo proti površini kože. Med tem procesom, ki mu pravimo diferenciacija, se morfološko spreminjajo in dajejo značilno podobo vsaki posamezni plasti povrhnjice. V procesu keratinizacije keratinociti nastajajo v bazalni plasti (*stratum basale*), dozorevajo v trnasti (*stratum spinosum*) in zrnati plasti (*stratum granulosum*). V roženi plasti (*stratum corneum*) se izrazito sploščeni keratinociti brez jedra začno nalagati drug na drugega in odmirati. Mrtvim celicam povrhnjice pravimo korneociti (2).

1.1.1.1 Rožena plast

Rožena plast je najbolj zunanji del povrhnjice. V povprečju jo sestavlja 10 do 15 slojev korneocitov, razen na podplatih in dlaneh, kjer je rožena plast najdebelejša. Na teh predelih jo sestavlja do 50 slojev korneocitov, nad njimi pa se nahaja še svetleča plast (*stratum lucidum*), sestavljena iz štiri do šest slojev sploščenih in zbitih celic, delno že napolnjenih s keratinom. Korneociti so veliki 50 μm , debeli 1 μm . Napolnjeni so s keratinom, vodo in sestavinami naravnega vlažilnega faktorja (NMF). Zaradi svoje značilne togosti si jih lahko predstavljamo kot opeko, medcelične lipide (ceramidi, holesterol in proste maščobne kisline) pa kot malto. Korneociti so celice brez jedra. V njih ne potekata niti sinteza proteinov niti celična signalizacija, zato roženi plasti pravimo tudi mrtva plast (2).

1.1.2 USNJICA

Usnjica je do 3 mm debela plast pod povrhnjico. Sestavljena je iz dveh plasti, tanke zgornje papilarne plasti (*stratum papillare*) in spodaj ležeče, debelejšje retikularne plasti (*stratum reticulare*). Poglavitna sestavina usnjice je vezivno tkivo, prepredeno s krvnimi in limfnimi žilami, žlezami ter živci. Vloga usnjice je oskrbeti kožo s hranljivimi snovi in kisikom. Prav tako sodeluje pri celjenju ran, imunskem odzivu in uravnavanju temperature. Glavne celice usnjice so fibroblasti, ki proizvajajo kolagen, elastin in ostale pomembne ogrodne proteine medceličnine in encime. Ker se v usnjici nahajajo imunske celice - makrofagi, mastociti in limfociti, le-ta sodeluje pri imunskem odzivu (imunske in vnetne reakcije) (2).

1.1.3 PODKOŽJE

Podkožje je najgloblji del kože, zgrajen iz skupkov maščobnih celic - adipocitov. Koži daje videz napetosti, telesu pa obliko. Maščobne celice so pregrajene z rahlim vezivnim tkivom, prepredenim s krvnimi in limfnimi žilami ter živci. Podkožje ima vlogo termoizolatorja in skladišča energije ter lipofilnih vitaminov (A, D, E in K). Prav tako notranje organe ščiti pred mehanskimi poškodbami, kožo pritrjuje na spodaj ležeče mišično tkivo in na ta način omogoča premikanje kože (2).

1.1.4 ALERGIJSKI KONTAKTNI DERMATITIS

Kontaktni dermatitis je z okoljskimi snovmi povzročeno vnetje kože. Glavni simptomi kontaktnega dermatitisa so srbečica, opekline, zbadanje oziroma skelenje in bolečina. Dermatitis je omejen na področje kontakta s snovjo. Dva glavna tipa sta iritativni kontaktni dermatitis (IKD) in alergijski kontaktni dermatitis (AKD). IKD se pojavi pri neposredni poškodbi rožene plasti s kemikalijami ali fizikalnimi sredstvi in ni imunsko pogojen, medtem ko je AKD imunska preobčutljivostna reakcija tipa IV. Pojavi se le pri posameznikih, ki so predhodno že bili v stiku s tem alergenom (Slika 1) (4).



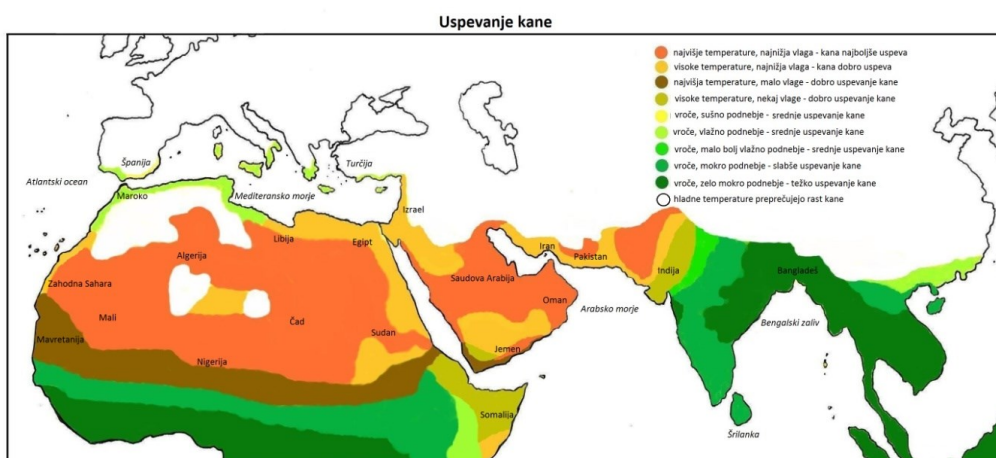
Slika 1: Alergijski kontaktni dermatitis (5).

1.1.4.1 Patofiziologija alergijskega kontaktnega dermatitisa

Vnetna reakcija AKD poteče v dveh časovno in prostorsko ločenih fazah. Ob prvem stiku kože z močnim haptenom pride do faze senzibilizacije. Hapteni so alergeni z malo molekulsko maso, ki so zmožni sprožiti alergijski odziv kadar so pripeti na večjo molekulo (protein). Najpogosteje alergijski odziv sprožijo kovinski predmeti iz niklja, kroma, kobalta, sestavine kozmetičnih izdelkov kot so *para*-fenilendiamin (PPD), natrijev lavril-sulfat (SLS), dišave ali zdravila (npr. neomicin, lokalni anestetiki, kortikosteroidi). Ko alergen difundira skozi roženo plast, se v povrhnjici veže na določene proteine v koži. Dendritične celice haptene v obliki predelanih peptidov predstavijo na svoji površini s pomočjo molekul poglobitnega tkivnoskladnostnega kompleksa. Dendritične celice se pri tem aktivirajo, zorijo in migrirajo iz povrhnjice v usnjico in preko limfnih žil v regionalne bezgavke, kjer se v bezgavkah srečajo z limfociti T. Če pride Langerhansova celica v stik z limfocitom T, ki ima specifični T-celični receptor za konkretni alergen, se limfocit aktivira in pride do klonske ekspanzije. T celice proliferirajo in iz bezgavk vstopijo v krvni obtok, kjer krožijo med limfoidnimi organi in kožo. V koži ostanejo limfociti T kot spominski limfociti T. To je faza senzibilizacije, ki pri človeku traja 10-15 dni. Doba latence je odvisna od posameznika in lahko traja od nekaj mesecev do nekaj let. Če v tem času pride do ponovnega stika s haptenom, se po 24-72 urah začno v koži kopičiti specifični in nespecifični limfociti T, monociti in bazofilci, ob njihovi aktivaciji pa pride do stanja, ki ga imenujemo alergijski kontaktni dermatitis (6).

1.2 KANA

Kana (*Lawsonia inermis* L. ali *Lawsonia alba*) spada v družino krvenovk (*Lythraceae*). Raste kot majhno, 2 do 6 m visoko grmičasto drevo. Kanini listi so mehki in imajo obliko elipse, ki je na koncu ozko zašiljena. Njeni cvetovi so bele barve. Raste na področjih, kjer ni nikoli hladno. Idealni pogoji za njeno rast so vročina, suh prostor in revna zemlja. Začetki uporabe segajo že v čas pred Starim Egiptom, kjer so ženske kano uporabljale za barvanje sivih las, saj so želele prikriti svojo starost. Tradicionalno se kana uporablja za poslikave, saj ta ljudstva verjamejo, da prinaša srečo in blagoslov. Kana se v ljudski medicini na območju njenega gojenja uporablja za zdravljenje različnih tegob. Uporabljajo jo zaradi njenega protivnetnega, protibolečinskega in protimikrobnega delovanja dermalno in oralno (npr. nege ustne votline in čiščenje zob). Verjamejo, da kana deluje tudi antioksidativno, protirakavo in pospešuje celjenje ran. Vpliva lahko tudi na plodnost in nosečnost. Na kožo se kana aplicira v obliki paste, večinoma za lajšanje bolečin in opeklin, zdravljenje bolezni kože, celjenje ran in v obliki poslikav iz verskih razlogov. Najpogosteje se poslikava podplate, dlani in nohte žensk. Izvorna mesta kane so vzhodni Mediteran, Severna Afrika, Vzhodna Afrika, Srednji Vzhod, Arabski polotok in Južna Azija (Slika 2) (7, 8).



Slika 2: Področja razširjenosti kane (8).

1.2.1 PRIDOBIVANJE IN DISTRIBUCIJA

Kana je zaradi svojih močnih korenin posajena kot živa meja, saj predstavlja hišnim vrtovom zavetje pred solno erozijo in vetrovi. Kana raste blizu domov in za svoje uspevanje ne zahteva posebne nege. V ljudski zavesti se je zato zakoreninilo, da je gojenje kane domena žensk. Kana je zanesljiv vir prihodka med sušo. Medtem ko drugih pridelkov zaradi dolgotrajne suše ni, kana normalno uspeva. Prav zaradi predsodkov, da je obiranje kane staromodno in žensko delo, se je dolgo časa odlašalo z investiranjem v razvoj, izboljšave pridobivanja in

raziskovanje njenega zdravilnega in tržnega potenciala. Z izvažanjem kane se v večini ukvarjajo moški. Danes se kana goji največ v Indiji, Egiptu, Somaliji, Sudanu, Maroku, Iranu, Jemnu, Nigru in v Pakistanu. Po ocenah je največja proizvajalka kane prav Indija. Največji uvoznik kane v Zahodni Evropi pa je Francija (7, 8).

1.2.2 POSLIKAVE S KANO

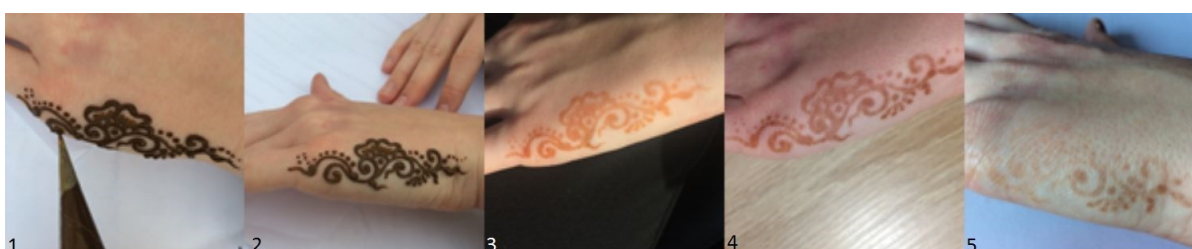
Poslikave s kano (*Lawsonia inermis*) so se iz izvornih mest razširile po celem svetu in se pri tem iz tradicionalnih poslikav s sporočilom razvile v eksotični modni dodatek (Slika 3).



Slika 3: Poslikava s kano (vir: lasten arhiv)

Priprava kanine paste za poslikavo je skrivnost vsakega mojstra, saj ni enotne recepture. Kanine liste in vršičke se pred cvetenjem poreže in posuši. Nato se loči liste in vršičke, ki se jih hladno zmelje ter preseje preko sit. Dobimo drobno mleti kanin prah živo zelene barve, ki ga je potrebno dispergirati v rahlo kisel medij. Po navadi se uporabi limonin sok. Kislina je potrebna za oksidacijo lavsona, glavne komponente, odgovorne za rdeče-rjavi odtonek poslikave. Da dobimo obliko paste, je potrebno kano v prahu in limonin sok, dispergirati v topel vodni medij. Namesto vode, se lahko uporabita tudi kava ali zeleni čaj. Izbira dodatkov je popolnoma odvisna od želje in načina izdelave past vsakega izvajalca poslikav posebej. K pasti se mora dodati še sladka komponenta (trsni sladkor, med, fruktoza), da se med risanjem ne trgajo nanosne linije paste. Nekateri dodajo še nekaj kapljic eteričnega olja, ki deluje kot pospeševalec prodiranja snovi v globino kože (9). Pogosto se uporablja eterično olje čajevca, sivke ali evkaliptusa. Tako pripravljena pasta se pusti stati od 24 – 48 ur. Na kožo se nato ta gosta in mokra pasta aplicira s pomočjo kornetkov ali posebnih injekcijskih brizg in pri tem

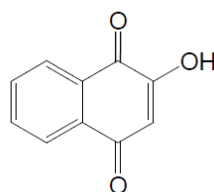
daje občutek rahlega hlajenja. Lavson penetrira skozi roženo plast, se veže na keratin v korneocitih ter obarva roženo plast brez uporabe kemikalij sinteznega izvora. Po vezavi na keratin, lavson čez čas oksidira in potemni. Pasta v obliki vzorca se nato po določenem času na koži posuši, odlušči in umije s kože z vodo. Trajnost obarvanja je odvisna od tipa kože, časa stika paste s kožo in mesta nanosa. Lahko traja od nekaj dni do nekaj tednov. Dlje kot pustimo pripravek delovati, globlje v roženo plast prodre barvilo in trajnejše je obarvanje (Slika 4) (8). 99 % lavsona ostane v najvišji plasti z mrtvimi celicami, približno 1 % barvila pa potuje naprej po živih delih plasti povrhnjice in lahko prispe tudi do žilnega sistema v usnjici. Barvilo lavson se iz telesa izloča z urinom (7, 8, 10).



Slika 4: Obarvanje kože s kano; 1-nanos paste; 2-sušenje paste; 3-prvi dan po odlučenju paste; 4-oksidirana barva; 5-poslikava po enem tednu (vir: lasten arhiv)

1.2.3 LAVSON

Lavson ali 2-hidroksi-1,4-naftokinon (Slika 5) je glavno naravno barvilo kane, ki tvori rumene prizmatične kristale, ki so v vodi skoraj netopni (10). Lavson je še posebej koncentriran v listnih pecljih. Ob izpostavitvi svetlobi in kisiku je lavson nestabilen, zato je potrebno kano shranjevati v suhi obliki in na primeren način, to je zaščiteno pred svetlobo in zrakotesno zaprto. Veliko bioloških lastnosti kane je prav posledica vsebnosti lavsona (7).



Slika 5: Kemijska struktura lavsona (11).

Poleg lavsona, ki je naftokinon, kana vsebuje še druge fenolne spojine, to so kumarini, flavonoidi, tanini, naftaleni, ksantoni, lignani, alkilfenoni. Prisotne so prav tako druge fitokemijske spojine kot so terpeni, steroidi, alkaloidi ter elementi v sledovih (7).

1.2.4 ZLORABA KANE IN VARNOST POSLIKAV S KANO

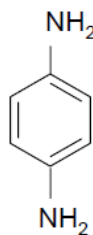
Zaradi zgodovinske in tradicionalne uporabe produktov kane za poslikavo kože, bi verjetno sklepali da sta kana in posledično lavson kot kozmetični produkt in barvilo popolnoma varna. Znanstveni odbor za kozmetične in neprehramske izdelke, namenjene potrošnikom (SCCNFP) je leta 2002 podal strokovno mnenje o lavsonu. Označil ga je kot mutageno sestavino, neprimerno za barvanje las in vgradnjo v katerikoli drug kozmetični izdelek (11). Že leta 2004 so mnenje spremenili in njegovo uporabo omejili (12). Nato pa je leta 2013 Znanstveni odbor za varnost potrošnikov (SCCS) izdal strokovno mnenje o uporabi kane za barvanje las. Znanstveni odbor je vsebnost uporabe lavsona v kozmetičnih izdelkih (barve za lase, barvni šamponi, maskare,...) omejil na 1,4 %. Največja dovoljena koncentracija izvlečka kane (*Lawsonia inermis*) v kozmetičnem izdelku pa je tako 100 g kane na 300 ml vrele vode (13). Za nadzor nad kakovostjo in varnostjo izdelkov je nujna standardizacija izvlečka kane (10).

Pri uporabi pripravkov kane za barvanje las pride tudi do absorpcije snovi kane skozi kožo, zato je stopnja absorpcije pomemben parameter varnosti. SCCS je *in vitro* ocenil stopnjo absorpcije kane preko kože in ocenil, da je bila količina absorbiranega lavsona (2,6 +/- 1,8) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Tradicionalna uporaba kane za poslikavo iz vidika varnosti še ni bila ocenjena (13).

1.2.4.1 Para-fenilendiamin (PPD)

Kani, namenjeni poslikavi kože, dodajajo najrazličnejše pomožne snovi z namenom spremembe barve (t.i. črna kana), daljše obstojnosti in hitrejšega delovanja. Med temi snovmi so pogosto srebrovi nitrati, barvilo karmin (iz košeniljke), pirogalol, PPD, oranžno barvilo, krom, *para*-metilaminofenol, *para*-aminobenzen, *para*-toluendiamin, benzen, nafta, butan, hidrokinon in izobutil *para*-aminobenzoat. Te pomožne snovi lahko povzročijo kontaktni dermatitis, alergijske reakcije in kronična vnetja (7, 8, 14).

PPD (Slika 6) je aromatični amin, ki se uporablja tudi v plastični in kemijski industriji kot prekurzor polimerov ter pri razvijanju fotografij (14).



Slika 6: Kemijska struktura *para*-fenilendiamina (14).

Črna kana, ki se uporablja za poslikavo oziroma začasno tetoviranje, pogosto vsebuje PPD. Ko se ta doda zmesi kane, se črna, dolgo obstojna barva pripravi v nekaj minutah, namesto v nekaj urah kot je to značilno za čisto kano. Uporaba PPD-ja je glavni vzrok alergijskega kontaktnega dermatitisa ali resne alergijske reakcije povzročene s poslikavami s črno kano. Alergijske reakcije se kažejo kot srbečica, mehurji in depigmentirani predeli kože. Posledica so celo trajne brazgotine. Takšno stanje se mora zdraviti z antibiotiki in kortikosteroidi (7).

1.3 POMANJKANJE GLUKOZA-6-FOSFAT DEHIDROGENAZE

Pomanjkanje glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD) je najbolj pogosta genetska encimska napaka, ki se pojavlja pri več kot 400 milijonih ljudi po svetu. Obstaja več kot 140 tipov pomanjkanja G6PD, ki se med seboj razlikujejo v spremembi ene aminokislone (drugačnosmiselna točkasta mutacija) in se kažejo z različnimi biokemičnimi in kliničnimi fenotipi. Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je pomanjkanje G6PD klasificirala glede na stopnjo aktivnosti encima in resnost hemolize v 5 razredov (Preglednica 1). Najbolj pogoste klinične manifestacije pomanjkanja G6PD so favizem, neonatalna zlatenica, akutna hemoliza in kronična hemoliza, ki jih sprožijo oksidanti iz okolja oziroma povečana stopnja oksidativnega stresa v telesu. Najboljša rešitev za preprečitev hemolize pri posameznikih z G6PD je izogibanje oksidativnemu stresu. Za ugotavljanje te genetske napake se uporabljajo programi presejanja (15, 16).

Preglednica 1: Klasifikacija razredov pomanjkanja glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (16).

| Tip pomanjkanja G6PD | Aktivnost encima in klinični znaki |
|-----------------------------|---|
| Razred I | odsotnost encima, povezana s kronično nesferocitno hemolitično anemijo |
| Razred II | hudo pomanjkanje (preostala aktivnost encima 1-10 %), povezano z akutno hemolitično anemijo |
| Razred III | zmerno pomanjkanje encima (10-60 % aktivnost encima) |
| Razred IV | normalna aktivnost encima (60-150 % aktivnost encima) |
| Razred V | povečana aktivnost encima (> 150 % aktivnost encima) |

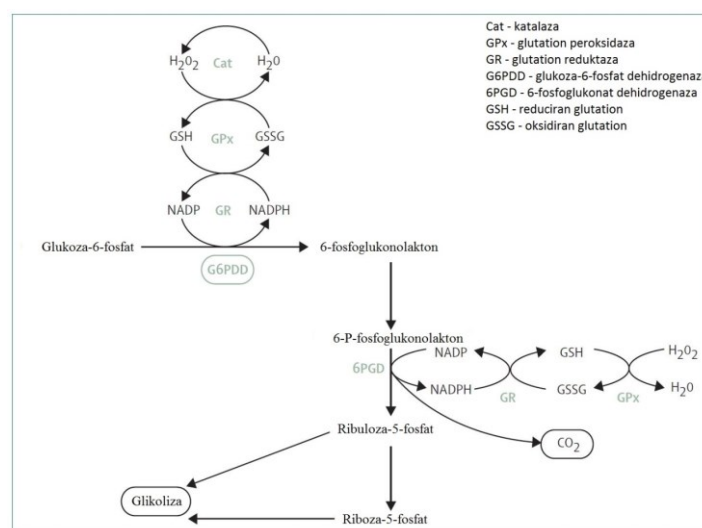
1.3.1 VLOGA ENCI MA GLUKOZA-6-FOSFAT DEHIDROGENAZA

Zreli eritrociti nimajo jedra, mitohondrijev, ne ribosomov in zato niso sposobni sintetizirati proteinov. Za vzdrževanje viabilnosti in ostalih celičnih funkcij skrbijo encimski sistemi, ki dovajajo potrebno energijo v obliki adenzin-trifosfata (ATP). Rdeče krvničke potrebujejo energijo za ohranjanje prožnosti membrane in bikonkavne oblike celic ter za vzdrževanje

osmotskega ravnovesja preko regulacije natrijevih in fosfatnih kanalčkov. Energija se porablja tudi za ohranjanje hemoglobina v reduciranem stanju (15).

Encimska sistema, ki sta odgovorna za proizvodnjo energije in ohranjanje reduciranega stanja hemoglobina sta glikoliza, v kateri se glukoza presnovi do piruvata in mlečne kisline s produkcijo ATP-ja, ter pentozafosfatna pot. Slednja omogoča, da se glukoza pretvori v pentozne sladkorje, ki so potrebni za glikolizo in različne biosintezne reakcije. Pentozafosfatna pot rdečim krvničkam prav tako omogoča varčevanje z energijo s produkcijo reducirane oblike nikotinamid adenin dinukleotid fosfata (NADPH). NADPH služi kot nujen elektron donor v velikem številu encimskih reakcij v biosinteznih poteh, njegova produkcija pa je ključna za varovanje celic pred oksidativnim stresom. Približno 90 % glukoze se presnavlja preko glikolizne, 10 % pa preko pentozafosfatne poti (15).

Glukoza-6-fosfat dehidrogenaza je prvi encim pentozafosfatne poti razgradnje glukoze, ki katalizira oksidacijo glukoze do 6-fosfoglukonolaktona (Slika 7). Pentozafosfatna pot z aktivnostjo G6PD in 6-fosfoglukonat dehidrogenaze zagotavlja obnavljanje glutationa (GSH) v reduciranem stanju. Reducirana oblika glutationa je nujno potrebna za odstranjevanje vodikovega peroksida in kisikovih radikalov ter ohranjanje hemoglobina in ostalih proteinov rdečih krvnih celic v reduciranem stanju. Če mehanizem omejevanja oksidativnega stresa ne deluje, se to kaže v zmanjšani prožnosti membrane in nastanku luknjic v membrani rdečih krvnih celic. Takšno stanje eritrocitov vodi do razpada celic in posledično do anemije in zlatenice (15, 16).



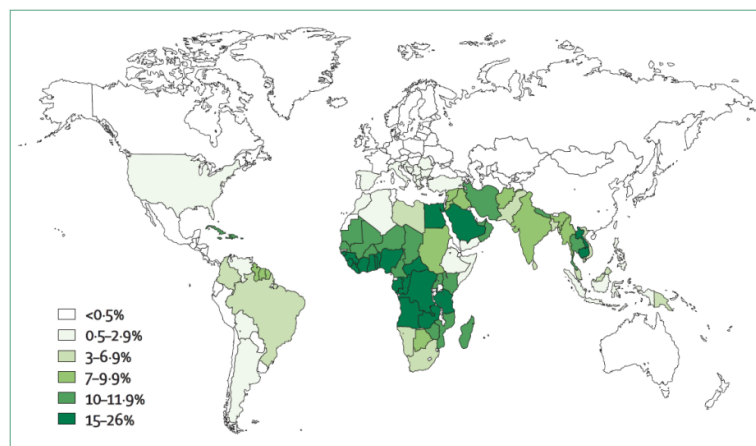
Slika 7: Pentozafosfatna pot in vloga G6PD (16).

1.3.2 DEDOVANJE

Pomanjkanje encima G6PD je dedna bolezen, ki se deduje X-vezano recesivno. Odkrila se je preko favizma, ki je bil pogostejši pri moških kot ženskah (16). Moški, ki ima na kromosomu X mutacijo gena za G6PD bo podlegel tej bolezni in kazal klinično sliko anemije. Ker imajo ženske dva X kromosomoma, redko kažejo isto klinično sliko kot moški. V večini so ženske le prenašalke. Enako klinično sliko kot moški pa kažejo ženske le v primeru, kadar imajo mutacijo pomanjkanja G6PD na obeh alelih X kromosoma, ali v primeru, da imajo Turnerjev sindrom, pri čemer imajo le eno kopijo kromosoma X (17). Moški imajo dvakrat večjo možnost, da zbolijo za pomanjkanjem G6PD kot ženske (7). V primeru, da je oče zdrav, mati pa je prenašalka bolezni, ima polovica njenih sinov možnost za bolezen. V primeru, da je mati zdrava in je bolnik oče, bodo vsi sinovi zdravi, vse hčerke pa prenašalke (16).

1.3.3 PREVALENCA

Najmanj 400 milijonov ljudi nosi mutacijo za pomanjkanje G6PD, vendar večina skozi življenje ostane asimptomatskih in se svoje bolezni niti ne zaveda. Pomanjkanje G6PD se najpogosteje pojavlja v Afriki, južni Evropi, srednjem Vzhodu, južni Aziji ter na osrednjih in južnih Pacifiških otokih (Slika 8). Zaradi precejšnih migracij, se mutiran gen za encim G6PD dandanes pojavlja tudi v Severni in Južni Ameriki ter v nekaterih predelih severne Evrope. Na območjih z večjo prevalenco pomanjkanja G6PD morajo biti tako zdravniki kot pacienti pozorni na vse znake, ki bi lahko nakazovali na to stanje (16).



Slika 8: Prevalenca G6PD po svetu (16).

1.3.4 KLINIČNA SLIKA IN ZDRAVLJENJE

Da gre za določene nepravilnosti v krvi, pričajo povišane vrednosti nekonjugiranega bilirubina, povišane vrednosti laktat dehidrogenaze in retikulocitoze, ki se odražajo skozi simptome izčrpanosti, bolečin v križu, anemije in zlatenice. Prava diagnoza pomanjkanja encima G6PD pri moških se oceni s stopnjo aktivnosti encima s kvantitativno spektrofotometrično analizo

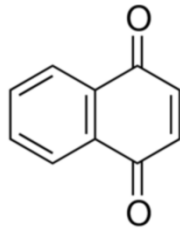
pri ženskah pa se opravijo genetske molekularne analize. Za pomanjkanje G6PD se morajo testirati vsi posamezniki, tako odrasli kot otroci, še posebej če imajo Afriške, Mediteranske ali Azijske korenine in so po izpostavljenosti določenem zdravilu (npr. aspirinu, nitrofurantoinu, dapsonu,...), infekciji ali uživanju boba doživeli akutno hemolitično krizo (16).

Bolezen se v glavnem kaže kot akutna hemoliza, ki se največkrat pojavi po sproženem oksidativnem stresu, ki poškoduje rdeče krvničke. Sprožilci so lahko določena zdravila, infekcije, uživanje boba (favizem) in nekatere kemikalije. Pomanjkanje G6PD ne vpliva na kvaliteto življenja posameznika ali skrajšanje življenjske dobe. Prisotna je lahko tudi neonatalna zlatenica ali kronična nesferocitna hemolitična anemija. Hemolizo pri posameznikih s pomanjkanjem G6PD lahko sprožijo tudi druge klinične bolezni in stanja, ki povečajo stopnjo oksidativnega stresa, kot sta sladkorna bolezen in miokardni infarkt ali fizično naporne vadbe (16).

Najbolj učinkovita strategija pri vodenju bolezni pomanjkanja G6PD je, da skušamo preprečiti hemolizo. Pomembno se je izogibati snovem, ki lahko povzročijo oksidativni stres. Glede na predhodna zdravstvena stanja in bolezni v družini, mora biti pacient pozoren na navodila zdravnikov. Na srečo je akutna hemoliza pri teh pacientih v večini primerov kratkotrajna in ne zahteva posebnega zdravljenja. V redkih primerih, največkrat pri otrocih, lahko akutna hemoliza vodi v različne anemije in zato zahteva tudi transfuzijo krvi (16).

1.3.5 VPLIV KANE (*Lawsonia inermis*) NA POSAMEZNIKA S POMANJKANJEM GLUKOZA-6-FOSFAT DEHIDROGENAZE

Posledica poslikav kože posameznikov s pomanjkanjem G6PD s pripravki kane je lahko hemolitična kriza. Namreč lavson (2-hidroksi-1,4-naftokinon), ki je glavno barvilo kane, je močan oksidant. Njegova struktura je podobna 1,4-naftokinonu (Slika 9), metabolitu naftalena, ki močno oksidira eritrocite posameznikov, ki trpijo za pomanjkanjem G6PD (8). Opazni simptomi so anemija, retikulokutoza in indirektna hiperbilirubinemija. Življenje ogrožajoče uničenje rdečih krvničk in povzročena hemoliza je najpogosteje prisotna pri dojenčkih in otrocih moškega spola (7).



Slika 9: Kemijska struktura 1,4-naftokinona (18).

2. NAMEN DELA

Namen diplomskega dela je raziskati seznanjenost uporabnikov, izvajalcev poslikav in zdravnikov z varnostjo poslikav kože s kano (*Lawsonia inermis*) pri posameznikih, ki imajo genetsko pomanjkanje encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze.

Poslikave s kano so še posebej v poletnem času in na potovanjih izjemno priljubljene, tako med otroci kot odraslimi. Ljudem, ki imajo pomanjkanje G6PD, se odsvetuje uporaba določenih pripravkov, hrane in zdravil, ki lahko sprožijo hemolitično krizo. Med te odsvetovane snovi sodi tudi kana oziroma barvanje s pripravki iz kane in poslikave kože s kano, saj lahko naravna barvila v njih povzročijo hemolitično krizo. Ko govorimo o poslikavah kože, moramo biti zelo previdni, saj se pravo kano velikokrat izrablja in se jo trži kot črno kano, kateri se dodaja *para*-fenilendiamin, ki je nevaren že za zdrave posameznike, saj lahko povzroči hude alergijske reakcije ali opekline kože. V diplomski nalogi nas bo zanimalo, kako so uporabniki in izvajalci poslikav seznanjeni z varnostjo poslikav kože s kano in redko dedno boleznijo, pomanjkanjem G6PD. Prav tako bomo preverili, kako strokovnjaki posameznikom, ki trpijo za pomanjkanjem G6PD, svetujejo glede uporabe določene skupine spojin in snovi, ki lahko privedejo do anemije. Med drugim bomo poskušali pridobiti informacije o tem, kakšna je razširjenost uporabe kane v Sloveniji in v kakšni meri so Slovenci seznanjeni s potencialnimi nevarnostmi njene uporabe. Do zastavljenih ciljev bomo prišli s prostovoljno pomočjo treh različnih skupin in sicer uporabnikov in poznavalcev, izvajalcev poslikav in zdravnikov. Želene informacije bomo pridobili z intervjuji z zdravnico in izvajalci poslikav, pri katerih bomo pridobili tudi neposreden vpogled v izdelavo poslikav na koži. Predhodno bomo pripravili kratek vprašalnik na podlagi katerega bo potekal razgovor. Podatke o ozaveščenosti širše javnosti in uporabi kane bomo pridobili z anketnim vprašalnikom, ki bo anketirancem na voljo 1 mesec v obliki anonimne spletne ankete.

V delu bomo preverili hipoteze:

- Splošno poznavanje kane (*Lawsonia inermis*) v Sloveniji je nizko.
- Izvajalci poslikav so seznanjeni z varnostjo kane in vplivu kane pri poslikavi posameznikov s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD).
- Zdravniki posameznikom s pomanjkanjem G6PD med drugim odsvetujejo tudi poslikave s kano.
- Uporabniki niso seznanjeni z varnostjo uporabe črne kane, ki povzroči imunski odziv kože in celo hude opekline.

3. METODE DE LA

Delo je potekalo v treh delih. Prvi del je obsegal raziskovalno in terensko delo v obliki intervjujev, drugi del pripravo spletne ankete in obdelavo pridobljenih podatkov, tretji del pa iskanje v podatkovnih bazah in pregled literaturnih virov.

3.1 TERENSKO DELO IN INTERVJU

V prvi fazi smo poiskali salone na širšem območju Slovenije, v katerih izvajajo poslikave s kano ter jih vljudno povabili k prostovoljnemu sodelovanju. Sodelovali smo s štirimi izvajalci poslikav in z njimi opravili intervju, skozi katerega so nam opisali potek poslikave in sestavo paste, ki jo uporabljajo za poslikavo. Kot vodilo za intervju smo jim pred razgovori posredovali tudi vprašalnik z enajstimi vprašanji odprtega tipa (Priloga 1). Obsegal je vprašanja nanašajoča se na glavne naročnike poslikav oziroma stranke, varnost poslikav s kano in seznanjenost izvajalcev s toksičnimi učinki *para*-fenilendiamina na splošno in pri osebah z genetskim pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze.

Terensko delo je zajemalo tudi obisk in razgovor z zdravnico Kliničnega oddelka za otroško hematologijo in onkologijo na Pediatrični kliniki v Ljubljani. Zdravnici smo pred intervjujem posredovali vprašalnik z osmimi vprašanji odprtega tipa (Priloga 2). Zanimala nas je predvsem incidenca pomanjkanja G6PD v Sloveniji, kateri spol med evidentiranimi v Sloveniji prevladuje in kakšna je njihova starost. Pogovarjali smo se tudi o priporočilih zdravnikov pacientom in katera je snov, ki je v Sloveniji najpogosteje vzrok za hemolitično krizo pri posameznikih s pomanjkanjem G6PD in, ali je v Sloveniji že evidentiran kdo, ki je hemolitično krizo doživel prav zaradi poslikave s kano.

3.2 SPLETNA ANKETA

V tem delu diplomske naloge smo sestavili tudi spletno anketo, ki je bila namenjena širši javnosti v Sloveniji (Priloga 3). Z anketo smo v splošnem želeli pridobiti podatke o tem, kako je uporaba kane razširjena, kakšen pomen ima pri uporabnikih varnost uporabljenih izdelkov kane ter ali so že slišali za stranske učinke kane pri posameznikih s pomanjkanjem G6PD.

Anketa je bila narejena preko odprtokodne aplikacije za spletno anketiranje Ika (19) in je bila anketirancem dostopna mesec dni, in sicer od 3. 5. 2017 do 3. 6. 2017. Skupaj smo zbrali 161 ustrezno izpolnjenih anketnih vprašalnikov. Osnovna prednost takšne metode je pridobitev velikega števila podatkov ljudi različnih starosti in izobrazbe v kratkem časovnem obdobju. Anketa je bila zaprtega tipa, sestavljena iz 11 vprašanj. Pri zbiranju podatkov smo ločili anketo na dva dela, in sicer vprašanja namenjena uporabnikom kane in vprašanja za tiste, ki

kane še nikoli niso uporabili. V drugem delu diplomskega dela smo nato z anketo pridobljene podatke širše javnosti analizirali. Od uporabnikov smo izvedeli kako pogosto uporabljajo pripravke kane in ob kakšnih priložnostih, oziroma s kakšnim namenom posežejo po pripravkih kane. Izvedeli smo tudi, kakšna je bila uporabljena barva kane in, ali so pri uporabi kane imeli kakšne neželene učinke. Obe skupini pa sta odgovarjali na vprašanja povezana z varnostjo uporabe pripravkov kane pri bolnikih s pomanjkanjem encima G6PD.

3.3 STATISTIČNA ANALIZA PODATKOV ANKETE

Za primerjavo odgovorov med uporabniki in neuporabniki kane smo uporabili Fisher exact test. Uporabili smo prosto dostopno mrežno aplikacijo Simple Interactive Statistical Analysis (SISA) (20). Vsi testi so bili dvostranski, za mejo signifikance smo upoštevali $\alpha = 0,05$.

3.4 ISKANJE V PODATKOVNIH BAZAH IN PREGLED LITERATURNIH VIROV

Tretji del izdelave diplomskega dela je obsegal iskanje raziskovalnih člankov in kliničnih primerov v podatkovnih bazah PubMed, Science Direct in Google Scholar ter pregled literature s primeri posameznikov, ki so pri poslikavah kože s kano utrpeli neželene učinke (alergijske reakcije) ter tiste bolnike, ki trpijo za pomanjkanjem encima G6PD in so ob topikalni uporabi kane doživeli hemolitično krizo. S primerjalno metodo smo nato primere iz literature primerjali z našimi ugotovitvami na podlagi pridobljenih informacij.

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 ANALIZA RAZGOVOROV Z IZVAJALCI POSLIKAV S KANO

Poslikave s kano se lahko izvajajo praktično kjerkoli, saj za to ni potrebna prav posebna oprema. V mestih tako običajno najdemo izvajalce poslikav v manjših samostojnih salonih, kozmetičnih salonih lahko tudi trgovinicah, v poletnem času tudi prosto na ulici. Naši intervjuji so potekali v različnih krajih po Sloveniji (Kranj, Ljubljana, Maribor), kjer smo se pogovarjali s štirimi izvajalkami poslikav, med njimi je bila tudi glavna uvoznica kane za Slovenijo.

Naša prva uporabljena metoda je bila torej metoda intervjuja, ki se izvaja neposredno, ustno, v obliki pogovora z intervjuvancem (21). Pri tem so vsi naši opravljeni intervjuji tako z izvajalci poslikav, kot tudi v nadaljevanju z zdravnico, temeljili na skrbno sestavljenem odprtem vprašalniku (Prilogi 1 in 2), tako da so se intervjuvanci lahko pred razgovorom tudi ustrezno pripravili. Zaradi odprtih tipov vprašanj, smo od intervjuvancev pridobili še nekaj dodatnih informacij, kar je prva prednost te metode. Pozorni moramo biti na način postavljanja vprašanj intervjuvancem. Vprašanja morajo biti jasna, nedvoumna in enostavna. Zavedati se moramo, da ima kot vsaka metoda, tudi ta določene pomanjkljivosti. Pomembno je pretehtati težo resničnosti podatkov, saj se pri tej metodi opiramo le na ustne vire intervjuvancev, za katere ni rečeno, da so popolnoma relevantni, kar moramo vzeti v obzir pri obravnavi podatkov.

Vsi štirje intervjuvani izvajalci poslikav so nam na vprašanje o tem, kdo so njihove najpogostejše stranke, ki se odločijo za poslikavo kože s kano zaupali, da gre večinoma za ženske različnih starosti. Te se želijo poslikati zato, ker so jim poslikave všeč ali zaradi terapevtskega, sproščujočega učinka poslikave s kano. Mlajši, predvsem otroci in mladostniki, pa se na splošno s kano radi poslikajo iz radovednosti in želje po začasnih tetovaži. Tudi Kazandijeva in sodelavci poročajo, da začasne tetovaže oziroma poslikave s kano postajajo med mladimi in otroci vse popularnejše, zaradi česar pa opažajo tudi vse večje število pacientov z alergijskimi reakcijami (5). Izvajalci poslikav so osveščeni o principu delovanja pripravkov kane pri poslikavi kože in o tem seznanijo tudi stranke. Dodatnih navodil, ki bi stranke opozorila na možne nevarnosti pri poslikavi ne dajejo. Menijo namreč, da to ni potrebno, saj je čista kana v prahu s certifikati popolnoma varna. V njihovih pastah, ki jih pripravijo sami, ni popolnoma nobene kemikalije sinteznega izvora kot je npr. PPD. Verjetno največjo nevarnost koži predstavljajo močna eterična olja, ki se dodajajo pasti (Slika 10). Do sedaj še nihče med intervjuvanimi izvajalci poslikav ni imel stranke, ki bi po poslikavi kože v

njihovem salonu prijavila neželene učinke kot so srbečica ali mehurji. Da ima čista kana nizek alergijski potencial in da so alergijske reakcije na čisto kano zelo redke, kažejo tudi podatki iz literature (5). So se pa nanje že obrnile stranke, poslikane s kano v tujini. Iz teh informacij lahko sklepamo, da so izvajalci poslikav seznanjeni z varnostjo in vplivom črne kane na kožo. Črna kana zanje ne obstaja in vsebnosti PPD-ja v njihovih pripravkih ni. Če želijo kano potemniti, ji primešajo modro barvilo indigo, vendar takšna kana potem ni več primerna za poslikavo kože ampak le za barvanje las. Kano nabavljajo izključno v obliki prahu. Ta mora biti popolnoma čista, njena kakovost pa zagotovljena s certifikati, kot je na primer Eco Cert, ki zagotavlja, da gre za ekološki kozmetični izdelek. Zagotovljena mora biti tudi dobra proizvodna praksa (GMP). Gre za doseganje kakovosti, ki ga mora proizvajalec v svojih proizvodnih postopkih upoštevati v skladu z ustreznimi standardi glede na namen uporabe (22). Po zastavljenem vprašanju, ali so se že srečali s stranko, ki bi trpela za pomanjkanjem G6PD, so vsi odgovorili nikalno. Pozitivno pa smo bili presenečeni, da so bili trije od štirih intervjuvanih izvajalcev poslikav seznanjeni s tem encimom in vedeli, da lahko uporaba kane pri posameznikih z nižjo aktivnostjo ali odsotnostjo tega encima povzroči hemolitično krizo.



Slika 10: 1-vakuumsko pakiran prah kane; 2-kani v prahu dodamo še vodo, sladko in kislno komponento ter eterično olje; 3-pasta za nanos; 4-kornetek za nanos paste; 5-poslikava s kanino pasto (2. in 3. slika (8); ostale slike iz lastnega arhiva)

4.2 ANALIZA RAZGOVORA Z ZDRAVNICO HEMATOLOGINJO

Zdravnica s katero smo opravili intervju je hematologinja iz Kliničnega oddelka za otroško hematologijo in onkologijo Pediatrične klinike v Ljubljani, ki se ukvarja s prirojenimi anemijami, kamor spada pomanjkanje G6PD. Tako ozko usmerjenih specialistov je v Sloveniji zelo malo, zato so vsi bolniki obravnavani z njene strani ali v Ljubljanskem Univerzitetnem Kliničnem centru. Po opravljenem intervjuju smo izvedeli, da so zdravniki, ki obravnavajo bolnike s pomanjkanjem G6PD dobro seznanjeni s snovmi in dejavniki, ki so lahko sprožilci hemolitične krize pri bolnikih s pomanjkanjem G6PD. O izogibanju odsvetovanim snovem in dejavnikom obvestijo tudi evidentirane paciente. Obstajajo vsesplošna univerzalna priporočila in seznam sprožilnih snovi oziroma dejavnikov. Ta se nahajajo na portalu Up to date (Priloga 4) (23). Med odsvetovanimi snovmi se nahajata tudi

kana (*Lawsonia inermis*) ter črna kana. Njuna uporaba je odsvetovana pacientom s pomanjkanjem G6PD razreda I, II in III tako za poslikavo kože kot za barvanje las. V *in vitro* študiji Zinkham in sodelavci poročajo o tem, da je lavson sposoben oksidativno poškodovati zdrave eritrocite, še bolj pa tiste, ki nimajo dovolj aktivnega encima G6PD (24). Kakšna je incidenca pomanjkanja tega encima v Sloveniji ni znano. Gre namreč za bolezen, ki jo ima lahko načeloma veliko ljudi, vendar bodo celo življenje ostali asimptomatski. Po besedah zdravnice smo izvedeli, da v Veliki Britaniji tako vsem pacientom z anemijo naredijo teste presejanja, da bi ugotovili ali gre za pomanjkanje G6PD. WHO priporoča testiranje za pomanjkanje encima G6PD pri novorojenčkih v tistih populacijah, kjer je incidenca pomanjkanja G6PD pri moških večja od 3-5 %. Trenutno se presejalni programi izvajajo le v državah, kjer je incidenca pomanjkanja encima velika, četudi si nekateri prizadevajo, da bi bilo testiranje globalno (25).

V Sloveniji se trenutno vodijo štiri pacienti s pomanjkanjem G6PD. Izmed njih je le en odrasel moški, ostali trije so otroci. Dva izmed otrok sta moškega spola, stara 14 mesecev ter 12 let in pol. Pri obeh je bila prenašalka mati. Tretja pacientka je deklica, stara skoraj 3 leta, katere bolnik je oče z zelo nizko aktivnostjo encima G6PD. Deklica je bila odkrita naključno zaradi evidentiranega očeta. Sama je tako prenašalka s prav tako nizko aktivnostjo encima, vendar brez kliničnih znakov. Kaplan in Hammerman priporočata, da se diagnosticira tudi novorojenčke z nepojasnjeno zlatenico in pri tem preveri še družinsko ozadje ter za pomanjkanjem encima G6PD testira družinske člane (25).

Izvedeli smo, da v Sloveniji še ni bilo primera pacienta, ki bi doživel hemolitično krizo zaradi uporabe kane in da so najpogostejši vzroki za to stanje pri nas infekcije ter stres. Pogost sprožilec je tudi naftalen, ki se je uporabljal v kroglicah proti moljem. Ta je lahko usoden za vse posameznike s pomanjkanjem G6PD, tako odrasle kot dojenčke (26).

Največja pojavnost pomanjkanja G6PD skoraj sovпада s področji največje uporabe kane za poslikavo kože (24). Zato je na teh področjih možnost, da je prav kana tista snov, ki sproži hemolizo pri posameznikih s pomanjkanjem G6PD toliko večja kot pri nas.

V študiji Raupp in sodelavci (26) poročajo o štirih primerih otrok, kjer se je hemolitična kriza pojavila po dermalnem stiku s kano. Vsi otroci so ob rojstvu imeli hiperbilirubinemijo, zaradi česa so morali prejeti fototerapijo. Zaradi povečene vrednosti bilirubina so jih testirali za pomanjkanje G6PD in potrdili njegovo nizko aktivnost. Le pri eni dojenčici so bili rezultati o pomanjkanju encima dvoumni, vendar so diagnozo potrdili, ko jo je mama poslikala s kano.

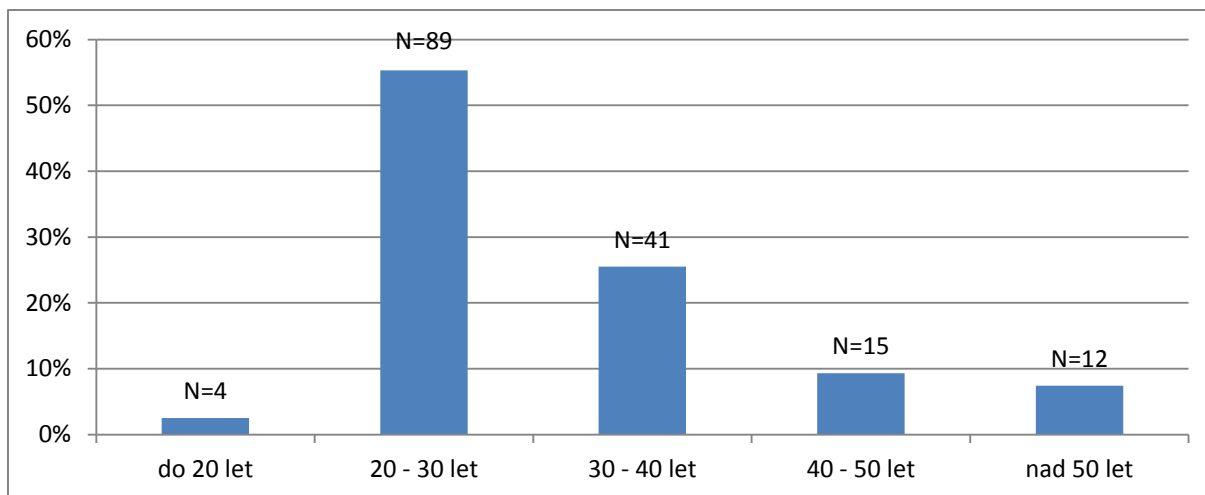
Deklica je namreč zaradi hemolize sprožene s kano, padla v stanje otopelosti in dobila zlatenico. Stanje se ji je po transfuziji krvi in fototerapiji popravilo. Pri pregledu literature je bilo zaslediti le en primer, kjer se je nanos kane pri posamezniku s pomanjkanjem G6PD končal s smrtnim izidom (26). To se je zgodilo zaradi neupoštevanja navodil zdravnikov, ki so strogo prepovedali uporabo kane. Dojenček je v dveh dneh po sprejemu v bolnišnico umrl (26). Stroka se strinja, da bi uporabo kane za poslikavo kože morali prepovedati pri vseh dojenčkih in posameznikih s pomanjkanjem G6PD ne glede na njihovo starost (5, 26).

4.3 SEZNANJENOST UPORABNIKOV Z VARNOSTJO UPORABE KANE

Poleg uporabljene metode intervjuja, smo uporabili tudi metodo anketiranja. Metoda anketiranja je postopek, s katerim na podlagi ankete raziskujemo in zbiramo podatke, informacije, stališča in mišljenja o raziskovalnem predmetu (21). Sama zanesljivost te metode je odvisna od sestave samega vprašalnika in načina odgovarjanja anketirancev. Zavedati se moramo, da anketni vprašalnik ni najbolj zanesljiva metoda zbiranja podatkov, saj anketiranci velikokrat odgovarjajo hitro in nenatančno, kar lahko vpliva na želene doseženi cilj. Zato je zelo pomembno, kako sestavimo anketni vprašalnik. Ta mora biti kratek, zastavljena vprašanja pa enostavna, jasna in nedvoumna.

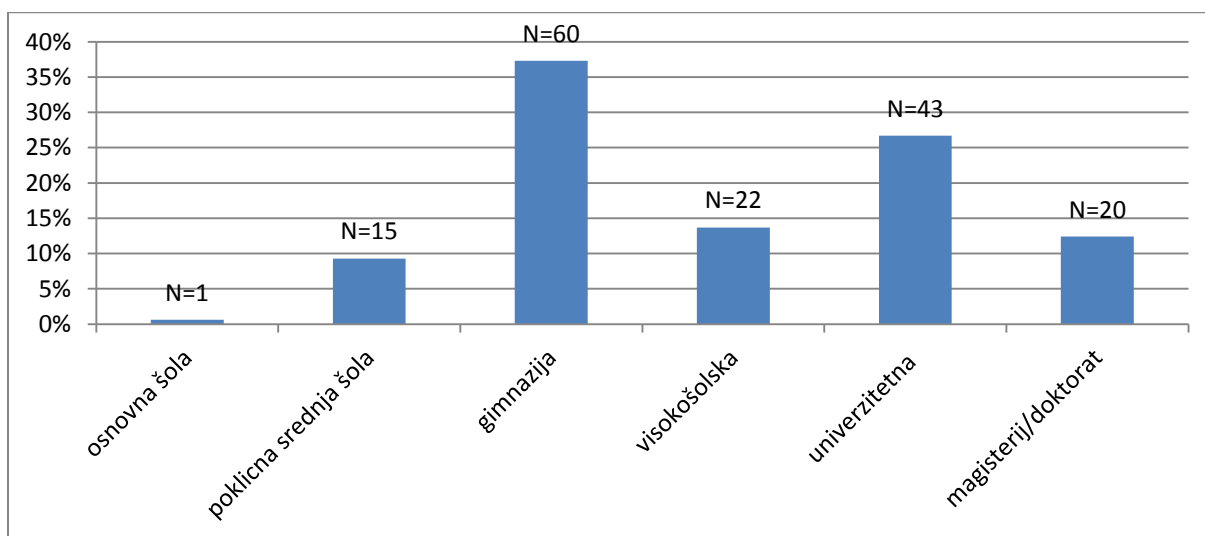
Na anonimno spletno anketo je ustrezno odgovorilo 161 prostovoljcev in sicer 121 žensk ter 40 moških. Kljub trudu za skrbno sestavljen vprašalnik, so nekateri anketiranci pri določenih vprašanjih odgovarjali pomanjkljivo. To lahko pripišemo njihovemu hitremu ali površnemu izpolnjevanju ankete, nezanimanju za tematiko ali nerazumevanju postavljenega vprašanja. Pri vsakem vprašanju je razvidno, koliko je pomanjkljivih odgovorov. Na splošno so uporabniki kane anketo izpolnjevali natančneje kot neuporabniki.

Anketirance smo pri izpolnjevanju anketnega vprašalnika razvrstili v 5 starostnih skupin. Največ odgovorov smo pridobili od posameznikov, ki so se uvrstili v starostno skupino od 20 do 30 let (Slika 11).



Slika 11: Starost anketirancev

Ena od prednosti metode anketiranja je vsekakor pridobitev velikega števila odgovorov različno starih in izobraženih anketirancev (Slika 12). V anketi je sodelovalo največ mladih, s končano splošno gimnazijo (37 % oziroma 60 anketirancev) ali univerzitetno izobrazbo (27 %), kar ustreza tudi najbolj zastopani starostni skupini (Slika 11).

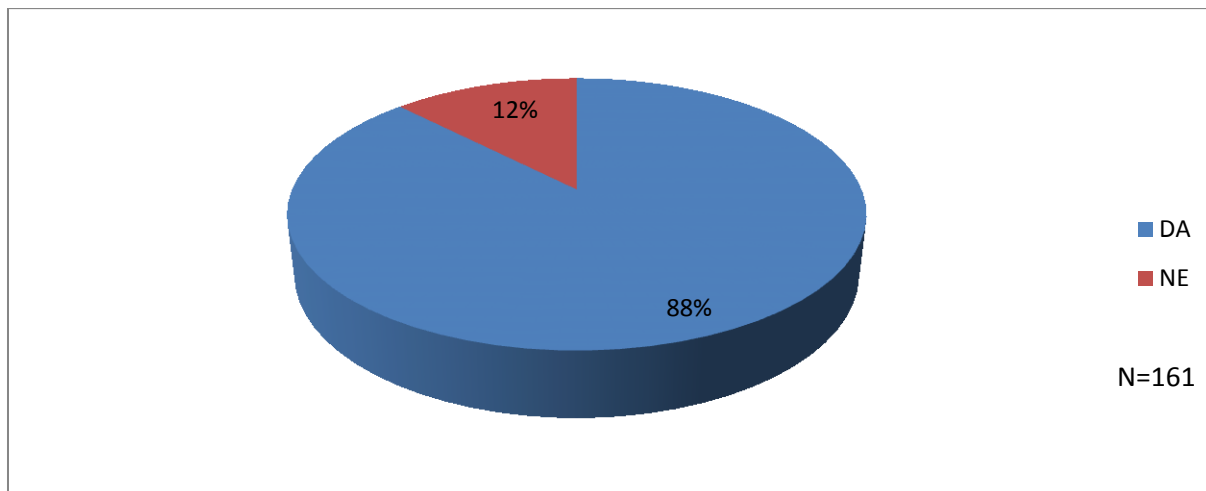


Slika 12: Dosežena stopnja izobrazbe anketirancev

1. ODGOVORI ANKETIRANCEV NA VPRAŠANJE: »Ste že slišali za kano (*Lawsonia inermis*)?«

Pri prvem vprašanju nas je zanimalo, kako je širša javnost seznanjena s kano (*Lawsonia inermis*). Natančneje, želeli smo izvedeti, ali so anketiranci že slišali za kano v smislu, da vedo, da je kana rastlina, ki se najpogosteje uporablja zaradi njenih barvilnih lastnosti. Od 161 ustrezno pridobljenih odgovorov, le 20 anketirancev še ni slišalo zanjo. Iz tega podatka, bi

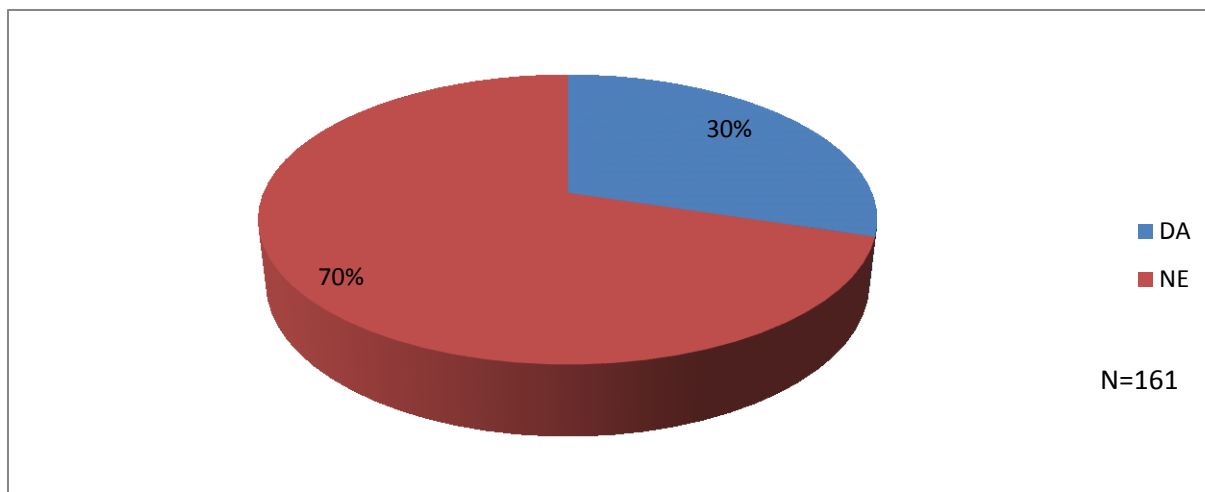
lahko sklepali, da je splošno izobražena širša javnost v Sloveniji (88 %) seznanjena z obstojem kane (Slika 13).



Slika 13: Seznanjenost s kano (*Lawsonia inermis*) v Sloveniji

2. ODGOVORI ANKETIRANCEV NA VPRAŠANJE: »Ste jo že uporabili?«

Pri drugem vprašanju nas je zanimalo, koliko od sodelujočih v anketi je takšnih, ki so že kadarkoli uporabili kano, oziroma so mogoče redni uporabniki njenih pripravkov. Anketirance smo na tem mestu razdelili na uporabnike in neuporabnike (Slika 14). Pri čemer med uporabnike uvrščamo vse anketirance, ki so kadarkoli vsaj enkrat uporabili kano. Med anketiranci je bilo 48 (30 %) uporabnikov kane, 113 (70 %) v anketi sodelujočih ljudi pa s kano še ni imelo bližnjega srečanja. Iz tega rezultata sklepamo, da uporaba kane v Sloveniji ni razširjena v takšnem merilu, kot v državah, kjer kana domuje oziroma se tradicionalno uporablja.

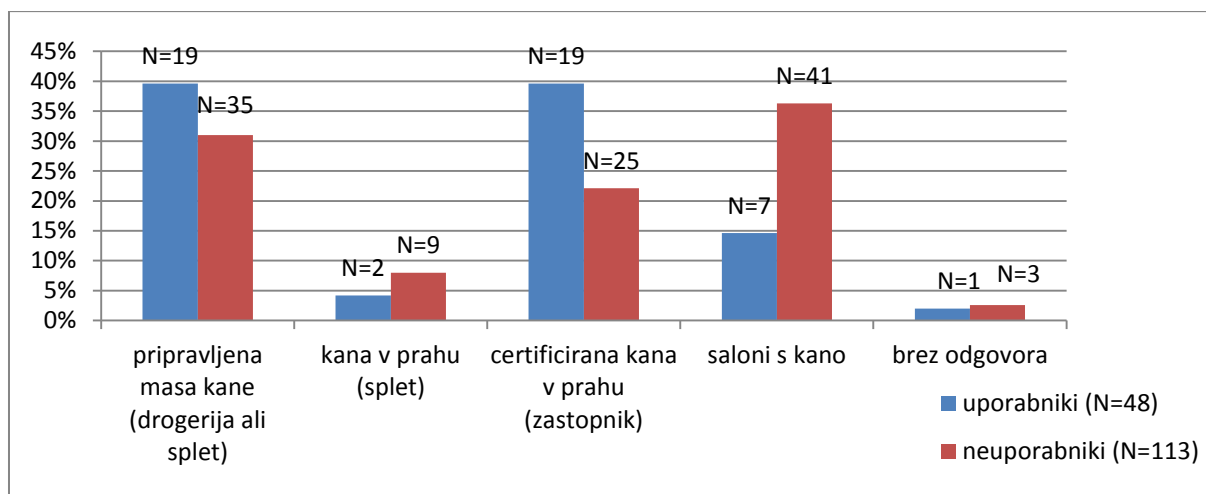


Slika 14: Delež uporabnikov kane med anketiranci

3. ODGOVORI ANKETIRANCEV NA VPRAŠANJE: »Kje bi kupili pripravek kane, če bi se odločili za barvanje las in v kakšni obliki?«

Na to vprašanje je vse skupaj odgovorilo 157 anketirancev. Nanj niso odgovorili trije neuporabniki in en uporabnik. S tem vprašanjem smo želeli izvedeti, kaj anketirancem pomeni varnost. Torej, ali bi se v primeru barvanja las s kano odločili za bolj varni možnosti kot sta nakup čiste kane v obliki prahu, katere kakovost je zagotovljena s certifikati, ali bi raje obiskali za to namenjen salon. Kot manj varni možnosti smo v anketi navedli nakup že pripravljene mase v drogeriji ter nakup kane v prahu preko interneta. S Fisher exact testom smo ugotovili statistično značilne razlike med odgovori uporabnikov in neuporabnikov ($p < 0,001$). Večina neuporabnikov bi delo prepustila strokovnjakom s tega področja in odšla v za to namenjen salon (Slika 15). Polovica uporabnikov bi kupila certificirano kano v prahu pri zastopniku, druga polovica pa bi se odločila za nakup že pripravljene mase, ki je na voljo v drogerijah ali na spletu. Za nakup že pripravljene mase kane bi se prav tako odločilo 31 % neuporabnikov. Kano za barvanje las v obliki prahu bi preko spleta izmed vseh anketirancev kupilo le 11 posameznikov. Presenetljiv je rezultat, da bi večina neuporabnikov odšla na barvanje las s kano v za to namenjen salon, medtem, ko bi se med uporabniki le en posameznik odločil za to. Ker danes živimo s hitrim tempom in je čas naš vladar, veliko posameznikov nima časa čakati 24-48 ur za pripravo kanine paste oziroma mase iz kaninega prahu. Veliko enostavneje je iti v drogerijo ali preko spleta naročiti že pripravljeno maso in se takoj za tem pobarvati. Pri tem se moramo zavedati, da lavson v tekoči obliki ni stabilen (7) in zato kana brez primesi v tekoči odmerni obliki ne more obstajati. Torej v že pripravljenih

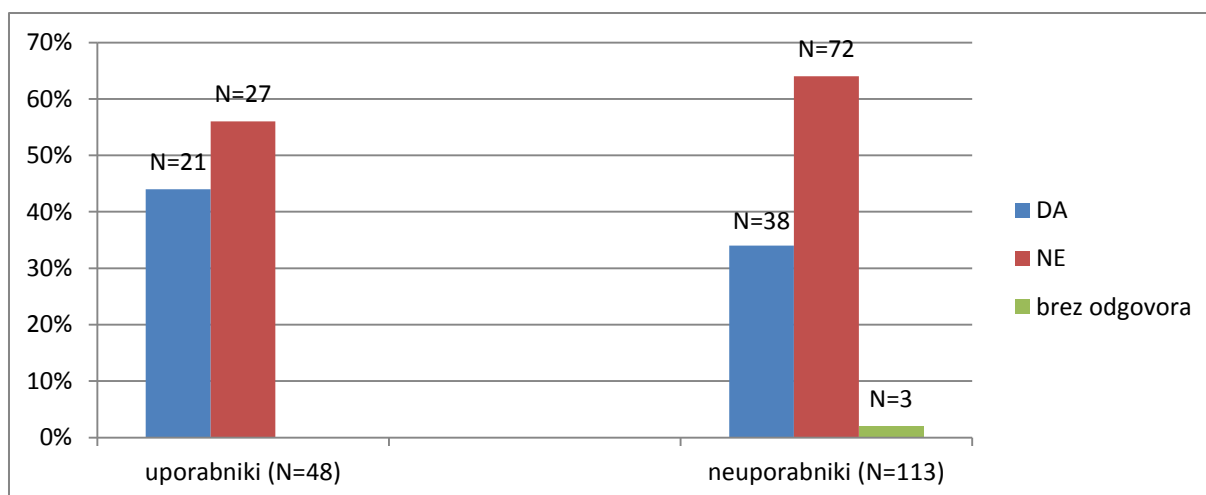
masah, ki jo oglašujejo kot kano za barvanje las, najverjetneje ni samo ekstrakt kaninega prahu v vodi, ampak še ostale sestavine, ki ji omogočajo stabilnost med shranjevanjem.



Slika 15: Nakup kane za barvanje las

4. ODGOVORI ANKETIRANCEV NA VPRAŠANJE: »Bi bili ob nakupu pripravka kane pozorni, ali ta vsebuje PPD (para-fenilendiamin)?«

Pri tem vprašanju so odgovarjali tako uporabniki kot neuporabniki, pri čemer trije neuporabniki nanj niso odgovorili. Tako smo pridobili 158 ustreznih odgovorov. S tem vprašanjem smo želeli preveriti, ali so tako uporabniki kot neuporabniki seznanjeni z varnostjo uporabe kane oziroma ali razlikujejo med tako imenovano »črna kano« in pravo kano. Hkrati pa smo dobili tudi informacijo o osveščenosti širše javnosti s PPD-jem. Med odgovori uporabnikov in neuporabnikov ni bilo statistične razlike ($p > 0,005$). Manj kot polovica uporabnikov kane (44 %) in še manj neuporabnikov (34 %) je odgovorila pritrdilno in bi pri nakupu pripravka kane bila pozorna na vsebnost PPD-ja (Slika 16). Iz pridobljenih odgovorov bi lahko sklepali, da tisti anketiranci, ki na njegovo vsebnost v pripravkih ne bi bili pozorni, ne vedo točno kaj PPD je. Posledično pri teh posameznikih obstaja večje tveganje za stik s črna kano, ki bi lahko na njihovi koži pustila neželene učinke, saj verjetno ne bi razlikovali med pravo in črna kano (Slika 17). Zaradi razširjene popularnosti kana tetovaž predvsem na počitniških destinacijah med mladimi in otroci tudi Ip in Hoddes menita, da bi bilo potrebno širšo javnost nujno seznaniti o potencialnih nevarnostih, ki jih lahko povzročijo začasne tetovaže s črna kano (27).



Slika 16: Seznanjenost z vsebnostjo *para*-fenilendiamina v pripravku kane - razlike v odgovorih med uporabniki in neuporabniki (Fisher exact test $p=0,350$)

Redlick in DeKoven poročata, da so lahko koncentracije PPD-ja v črni kani celo višje od 15,7 %, kar je dvakrat več od dovoljene koncentracije v barvah za lase. Ta visoka koncentracija PPD-ja, skupaj s podaljšano izpostavitvijo kože vodi v močno senzibilizacijo kože. Zato ob kasnejši izpostavitvi tej isti snovi za pojav preobčutljivostne reakcije tipa IV in alergijskega kontaktnega dermatitisa zadostuje že zelo majhna koncentracija (28).

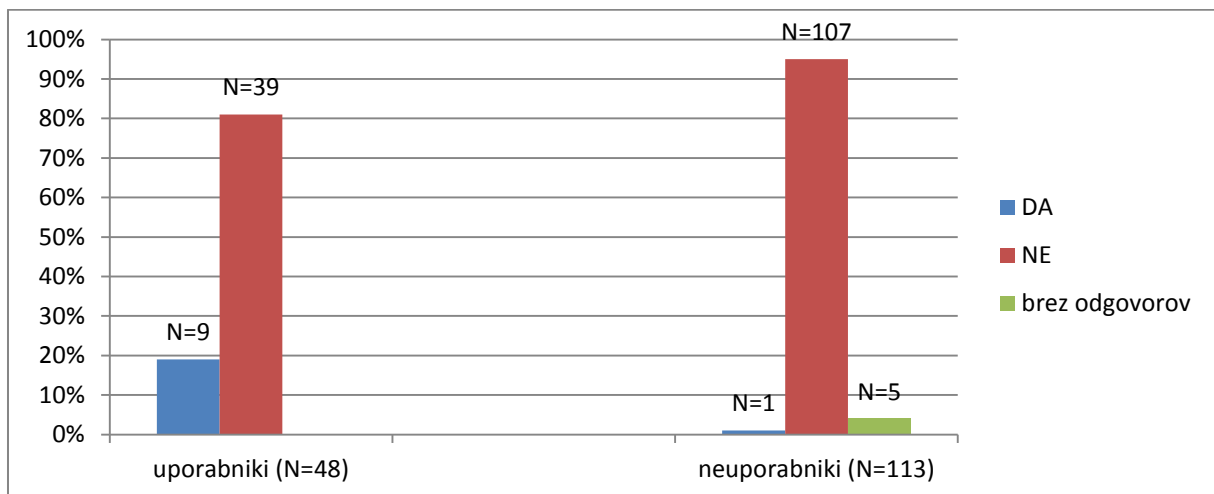


Slika 17: Primerjava poslikave s pravo in črno kano. 1-poslikava s pravo kano pred odlučenjem paste; 2-prava kana po oksidaciji lavsona in odlučenju paste; 3-poslikava s črno kano (vir slik: lasten arhiv).

5. ODGOVORI ANKETIRANCEV NA VPRAŠANJE: »Poznate koga, ki ima alergijo na PPD?«

Obe anketirani skupini sta prav tako odgovorili na 5. vprašanje. Pri tem so neuporabniki reševali zelo površno, ali pa niso poznali odgovora, saj svojega odgovora ni podalo kar 5 anketirancev. Ugotovili smo, da več uporabnikov kane pozna osebe z alergijo na PPD kot neuporabnikov ($p < 0,001$). Med neuporabniki in verjetno tistimi 38 posamezniki, ki so vedeli kaj PPD je (Slika 16), je le 1 anketiranec pritrdil, da pozna nekoga z alergijo na ta senzibilizator kože (Slika 18). Med uporabniki pa je 9 anketirancev odgovorilo, da poznajo posameznike, ki so že utrpeli alergijo na PPD. Po pridobljenih odgovorih bi lahko sklepali, da so vsi tisti, ki so pritrdilno odgovorili na zastavljeno vprašanje seznanjeni s tem, kako se kaže alergija na PPD.

V raziskavi Kazandijeve in ostalih, v kateri je sodelovalo 31 posameznikov je bilo po epikutanem testiranju alergije na PPD pozitivnih 87 % posameznikov. 6 % testirancev je reagiralo na kanino zmes, 7 % sodelujočih pa pri testiranju sploh ni zaznalo senzibilizacije. Čista kana ni pri nobenem testirancu povzročila senzibilizacije (5). Za odkrivanje alergije na PPD se izvajajo epikutani testi (ang. Patch test).

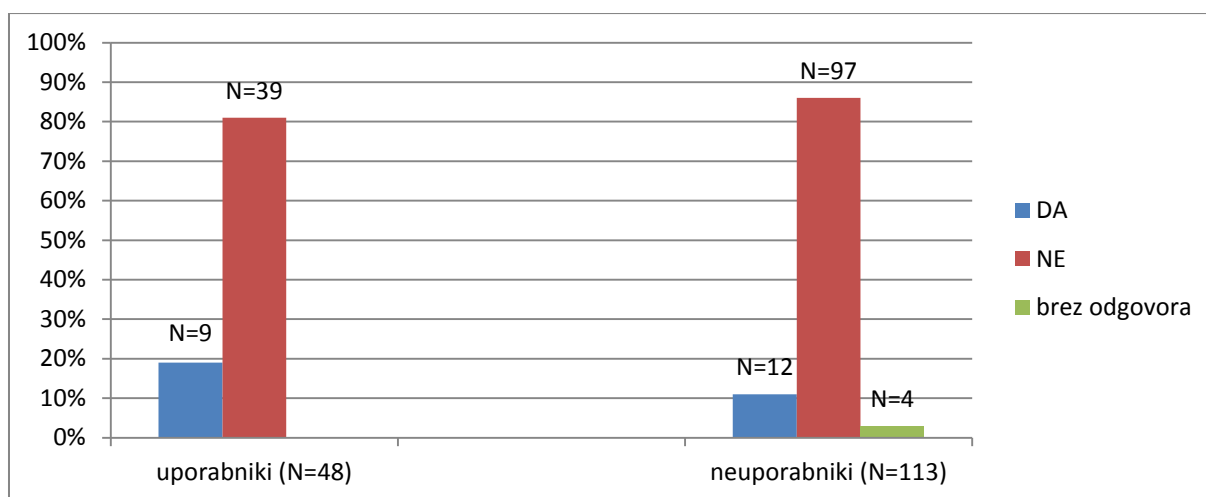


Slika 18: Poznavanje posameznikov, ki imajo alergijo na PPD, pri uporabnikih in neuporabnikih kane (Fisher exact $p=5 \times 10^{-5}$)

6. ODGOVORI ANKETIRANCEV NA VPRAŠANJE: »Ste že slišali za genetsko encimsko pomanjkanje encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaza v povezavi s stranskimi učinki kane?«

To vprašanje je zadnje vprašanje, na katerega sta odgovarjali obe skupini. Iz dobljenih rezultatov lahko ponovno vidimo, da so uporabniki anketo natančneje izpolnjevali, vprašanje

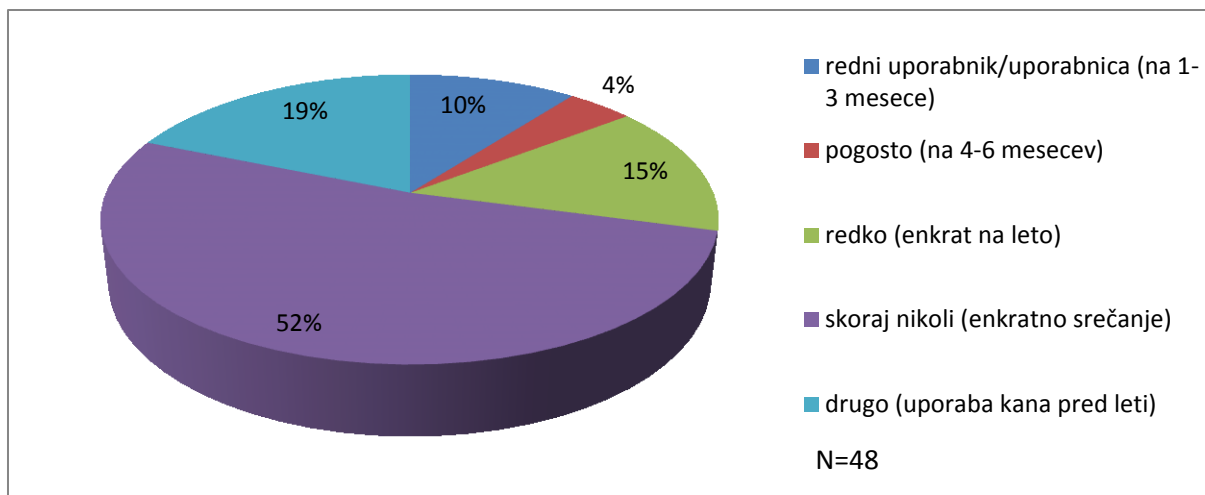
natančno prebrali in nanj odgovorili, v primerjavi z neuporabniki (Slika 19). V tej skupini, 4 anketiranci svojega odgovora niso podali in posledično smo zbrali le 109 odgovorov neuporabnikov, uporabniki so odgovorili vsi. Seznanjenost s pomanjkanjem G6PD je bila enaka v obeh skupinah ($p>0,05$). Tako pri uporabnikih, kot neuporabnikih so prevladali nikalni odgovori anketirancev. Verjamemo lahko, da nekateri od teh anketirancev ne vedo, kaj je pomanjkanje G6PD oziroma čemu služi ta encim. Verjetno lahko prav tako trdimo, da tisti z negativnim odgovorom ne vedo, kakšni so klinični znaki te bolezni. Nekateri izmed njih namreč niso slišali niti za kano - 20 neuporabnikov (Slika 13). Po odstotkih gledano je pritrdilno odgovorilo več uporabnikov (19 %) kot neuporabnikov (11 %), vendar ta razlika ni statistično značilna ($p=0,212$). Iz rezultatov lahko sklepamo, da je seznanjenost širše javnosti o vplivu kane na posameznike s pomanjkanjem G6PD relativno nizka.



Slika 19: Seznanjenost s pomanjkanjem G6PD med uporabniki in neuporabniki kane (Fisher exact $p=0,212$)

7. ODGOVORI UPORABNIKOV KANE NA VPRAŠANJE: »Kako pogosto uporabljate pripravke kane?«

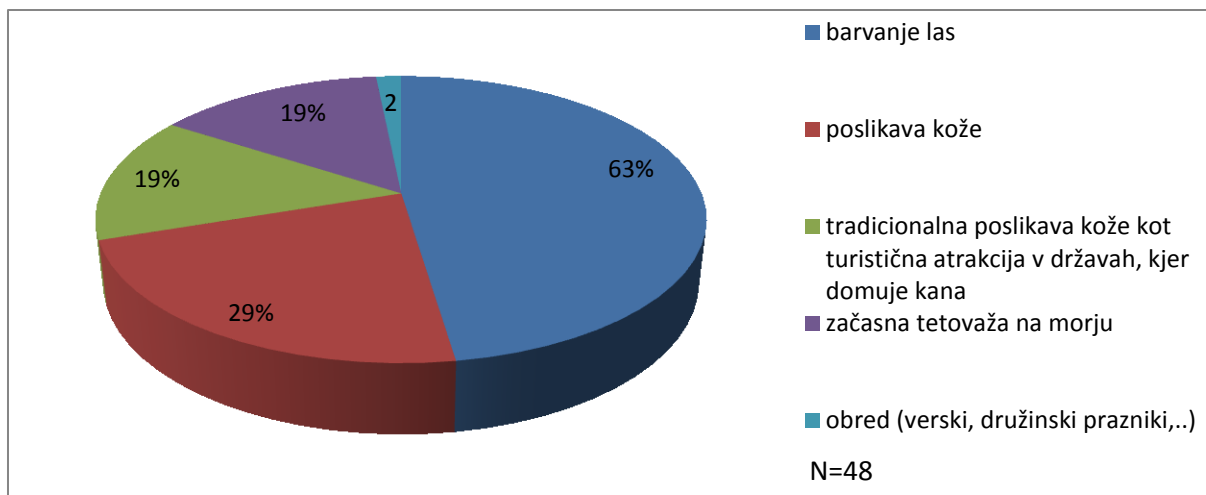
Vprašanje o pogostosti uporabe pripravkov kane je bilo namenjeno le uporabnikom kane. Nanje je odgovorilo vseh 48 anketirancev, ki so v začetku ankete potrdili svojo uporabo (Slika 14). Kar 52 % vseh uporabnikov je imelo s kano enkratno srečanje oziroma kano skoraj ne uporabljajo (Slika 20). 19 % uporabnikov je pod ostale možnosti navedlo uporabo kane pred leti, predvsem za barvanje las. Enkrat na leto kano uporablja 15 % uporabnikov kane. Presenetljivo je bilo med anketiranci 10 % rednih uporabnikov oziroma uporabnic, torej takih, ki pripravke kane uporabljajo najmanj na vsake tri mesece. Le 4 % uporabnikov pa pripravke kane uporablja pogosto, torej na 4-6 mesecev.



Slika 20: Pogostost uporabe kaninih pripravkov med uporabniki kane

8. ODGOVORI UPORABNIKOV KANE NA VPRAŠANJE: »Za kakšen namen oziroma ob kakšnih priložnostih ste jo uporabili/prišli v stik z njo?«

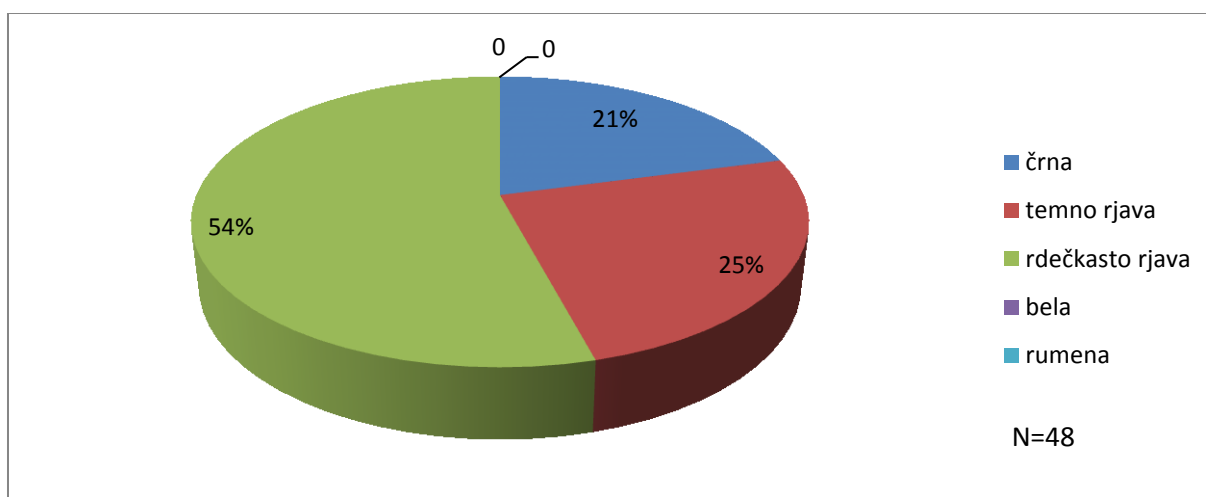
Pri tem vprašanju je bilo možnih več odgovorov, saj lahko posameznik uporablja pripravke kane ob različnih priložnostih in za različne namene. Na to vprašanje so odgovorili vsi anketirani uporabniki kane. Kar 30 uporabnikov kano uporablja, ali so jo uporabljali za barvanje las (Slika 21). Zelo popularne so tudi poslikave kože. Med drugim, 14 uporabnikov uporablja pripravke kane za okraševanje kože. Nekaj pa je takšnih, ki so se s kano poslikali priložnostno, bodisi na morju ali med potovanjem v »deželah kane«, kjer so poslikave s kano tradicionalne. Le en anketiranec je odgovoril, da se kana pri njih uporablja v času verskih in družinskih praznikov. Kar nakazuje, da kana v našem prostoru in kulturi še zdaleč ni prisotna v istem merilu, kot na Vzhodu in Severni Afriki. Iz pridobljenih informacij, bi sklepali, da poslikave kože s kano pri nas niso ravno vsakdanje. V Sloveniji se ljudje največkrat poslikajo zgolj iz radovednosti in občudovanja najrazličnejših vzorcev. Pogosteje pa se kano uporablja kot naravno alternativo kemijskim pripravkom/barvam za barvanje las.



Slika 21: Namen oziroma priložnost uporabe kane med uporabniki kane

9. ODGOVORI UPORABNIKOV NA VPRAŠANJE: »Kakšne barve je bila kana, ki ste jo uporabili?«

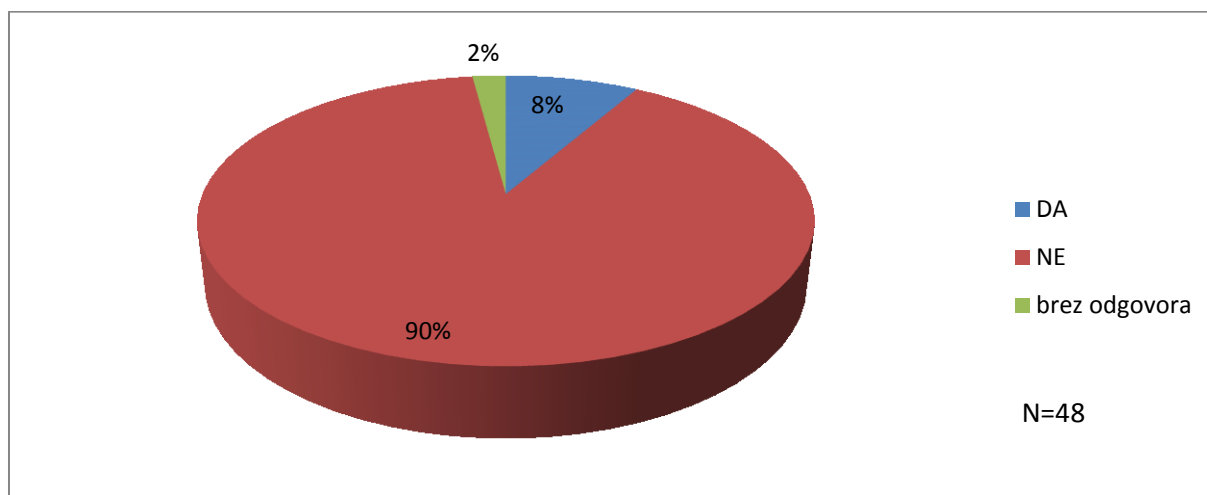
Od 48 uporabnikov je 26 (54 %) anketirancev navedlo, da je bila barva uporabljene kane rdečkasto rjava, 12 (25 %) pa jih je uporabilo temno rjavo kano (Slika 21). Iz tega lahko sklepamo, da so uporabili pravo kano. Za uporabnike, katerih uporabljena kana je bila črne barve (21 %), lahko zagotovo trdimo vsaj to, da niso uporabili samo kane. V njihovi zmesi so najverjetneje bile še druge sestavine, ki so rdečkasto-rjav odtenek potemnile. Pod črno kano največkrat oglašujejo kano, ki ji primešajo PPD ali druge kemijske pospeševalce barve (7, 8).



Slika 22: Barva uporabljene kane pri uporabnikih kane

10. ODGOVORI UPORABNIKOV NA VPRAŠANJE: »Ste že imeli pri uporabi kane kakšne neželene učinke?«

Le en uporabnik ni podal svoje izkušnje pri vprašanju o morebitnih neželenih učinkih pri uporabi pripravkov kane (Slika 23). Večina oziroma 90 % uporabnikov je odgovorila, da po uporabi pripravkov kane še ni imela neželenih posledic. Pritrdilno so odgovorili štirje (8 %) uporabniki, ki so v nadaljevanju vprašalnika tudi navedli za kakšne neželene posledice je pravzaprav šlo. Iz teh pridobljenih podatkov lahko delno nakažemo na to, da uporaba čiste kane ne privede vedno do neželenih učinkov. O tem, ali je kana varna za uporabo, žal ne moremo govoriti, saj bi zato potrebovali narejena *in vitro* testiranja na celičnih modelih. Šele po tem, bi lahko zagotovo potrdili njeno varno uporabo. Varnost uporabe pripravkov kane za barvanje las je ocenil Znanstveni odbor za varstvo potrošnikov (SCCS), kjer je omejil njeno dovoljeno koncentracijo v pripravkih, hkrati pa je omejil tudi največjo dovoljeno koncentracijo kaninega barvila – lavsona (13). Do danes kliničnih študij, ki bi potrdile varnost uporabe kane za poslikavo kože, še ni.



Slika 23: Neželeni učinki pri uporabi pripravkov kane

11. ODGOVORI UPORABNIKO NA VPRAŠANJE: »Če ste pri prejšnjem vprašanju odgovorili z DA: Kakšni so bili ti učinki?«

Na to vprašanje so odgovorili štirje uporabniki, ki so po srečanju s kano utrpeli neželene učinke. Izmed podanih možnosti: srbečica, rdečica, mehurji, oteklina in ostalo, so uporabniki označili vse. Možnih je bilo več odgovorov. En uporabnik pa je pod neželene učinke zapisal, da s kano ni dosegel zelenega odtenka barv las. Glede na simptome, bi lahko sklepali da so uporabniki uporabili črno kano, vendar, ker nismo preverili, tega zagotovo ne moremo trditi.

Shavit in drugi avtorji zdravnikom priporočajo naj svojim pacientom odsvetujejočasne poslikave oziroma »tetovaže« s črno kano, saj ti povzročajo potencialno senzibilizacijo kože zaradi vsebnosti PPD, ki lahko vodi v resne kožne reakcije (29). Ip in Hoddes navajata, da je klinična diagnoza uporabljene črne kane za poslikavo kože alergijski kontaktni dermatitis (27). Velik problem je, da kljub prepovedi uporabe PPD-ja na koži v Evropi, izvajalci poslikav, ki slikajo s črno kano v zabaviščnih parkih ali počitniških krajih niso dolžni razkriti sestavin v barvi. Tudi Redlick in DeKoven poročata, da so dermatologi pacientkam z alergijskim kontaktnim dedermatitisom strogo prepovedali uporabo črne kane tako za poslikavo kot barvanje las. Izogibati so se morale tudi drugim snovem, ki bi potencialno lahko vsebovale PPD (npr. barve za lase, barve za tiskalnik, produkti iz gume) ter snovem, s katerimi bi lahko prišlo do navzkrižne reaktivnosti. Med drugim, so na seznamu odsvetovanih snovi tudi azo barvila, *para*-aminobenzojska kislina (PABA), ki je pogost kemični UV filter v kozmetičnih izdelkih za sončenje. Odsvetovali so jim tudi nekatere lokalne anestetike (npr. benzokain, prokain) ter snovi iz gume kot so na primer rokavice iz lateksa (28).

5. SKLEP

Z opravljenimi intervjuji, analizo ankete za širšo javnost ter pregledom podatkovnih baz, smo dobili informacije o tem, kako so uporabniki, izvajalci poslikav in zdravniki seznanjeni z varnostjo uporabe kane in njenem vplivu pri poslikavah posameznikov s pomanjkanjem G6PD. Prišli smo do naslednjih ugotovitev:

- **Z analizo spletne ankete smo ugotovili, da je poznavanje kane (*Lawsonia inermis*) v Sloveniji dokaj veliko, medtem ko je njena uporaba precej manjša. Kana se v kozmetiki najpogosteje uporablja kot naravna alternativa kemijskim barvam za barvanje las, redkeje pa za poslikave. V nadaljnih študijah bi bilo smiselno vključiti še raziskavo, v kateri bi pregledali kanine pripravke, ki jih je možno kupiti na slovenskem trgu. S temi informacijami bi lahko potrdili razširjenost uporabe kane v Sloveniji, hkrati pregledali sestavine v teh pripravkih in utemeljili njihovo vlogo.**
- **Po razgovorih z izvajalci poslikav smo ugotovili, da so slednji seznanjeni z varnostjo uporabe kane. O delovanju kane na kožo vedo veliko in to znanje prenesejo tudi na njihove stranke. Izvajalci poslikav se izogibajo vsem kemijskim sestavinam, ki bi lahko na kakršenkoli način spremenile pravo kano, predvsem PPD-ju. Poleg tega navajajo, da nihče od poslikanih strank v njihovem salonu po poslikavi še ni imel neželenih učinkov.**
- **Lahko trdimo, da so izvajalci poslikav, ki imajo svoje salone, vsaj delno seznanjeni z vplivom kane pri posameznikih z nizko aktivnostjo encima G6PD oziroma z njegovo odsotnostjo. Da so lahko naravne snovi kane tiste, ki sprožijo hemolitično krizo pri teh osebah, pa niso vedeli vsi. Stranke, ki bi trpela za pomanjkanjem tega encima še niso imeli. Nekatere je po poslanem vprašalniku za intervju to področje začelo še bolj zanimati in so se o tem stanju dobro seznanili.**
- **Podatki iz intervjuja z zdravnico so potrdili naš namen in hipotezo, da zdravniki posameznikom s pomanjkanjem G6PD odsvetujejo tudi poslikave s kano. Za bolnike obstajajo splošna navodila in univerzalni seznam možnih sprožilnih dejavnikov oziroma snovi, ki se jim morajo ti posamezniki izogibati ter na ta način preprečiti hemolitično krizo.**

- **Po pogovoru z zdravnico hematologinjo smo izvedeli, da pojavnost pomanjkanja encima G6PD v Sloveniji ni znana in po vsej verjetnosti poddiagnosticirana.** V prihodnje bi bilo zato smiselno zasnovati raziskavo, v kateri bi pridobili podatke o incidenci pomanjkanja encima tudi v Sloveniji.
- **Z izvedeno spletno anketo smo potrdili pričakovano dejstvo, da širša javnost in uporabniki niso najbolj osveščeni o varnosti uporabe črne kane, ki lahko privede do neželenega alergijskega kontaktnega dermatitisa. Dodatno smo dejstvo, da uporabniki niso seznanjeni z nevarnimi učinki PPD-ja podkrepili tudi s primeri iz literature.** Na tem mestu bi bilo zelo koristno izdelati informativno zloženko namenjeno širši javnosti, saj bi na ta način uporabnike in ostale dodatno seznanili o varnosti poslikav kože in opozorili na previdnost pri poslikavah s črno kano. Smiselno bi bilo izvesti tudi anketo med dermatologi, ki bi nam lahko zaupali, kako pogosto se srečujejo s pacienti zaradi alergijskega kontaktnega dermatitisa kot posledica poslikave s črno kano.

Naše mnenje je, da je v Sloveniji majhna verjetnost, da bo posameznik s pomanjkanjem encima G6PD hemolitično krizo doživel zaradi poslikave s kano, saj na našem območju poslikava s kano ni precej razširjena, pojavnost te bolezni pa predvidevamo, da je dokaj nizka, saj so trenutno evidentirani le štirje pacienti. Poslikave s kano pri teh posameznikih z nizko aktivnostjo encima G6PD so najbolj problematične za dojenčke in otroke, nekoliko manj za odrasle bolnike. Zaradi vse večje razširjenosti poslikav s kano, še posebej v času festivalov in poletnih počitnic, pa menimo, da bi se širša javnost morala bolje seznaniti s tem, kaj je t.i. prava kana in kaj črna kana. Ker so ravno otroci tista najbolj problematična skupina, bi morali za njihovo varnost poskrbeti starši in varnosti poslikav s kano posvetiti toliko večjo pozornost. Preden bi si zaželeli začasno »tetovažo« s kano, bi se tako morali pozanimati predvsem, kaj bomo nanесли na kožo in, kljub nizki prevalenci pomanjkanja G6PD tudi, ali lahko ima to za posledico resen neželen učinek.

6. LITERATURA

1. Baroni A., Buommino E., De Gregorio V., Ruocco E., Ruocco V: Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clinics in Dermatology* 2012; 30: 257–62
2. Kočevar Glavač N: *Sodobna kozmetika, Širimo dobro besedo, d.o.o. Velenje*, 2015: 17-35
3. Darlenski R., Fluhr J.W: Influence of skin type, race, sex, and anatomic location on epidermal barrier function. *Clinics in Dermatology*. 2012: 269–73
4. Tan CH., Rasool S., Johnston G.A. Contact dermatitis: Allergic and irritant. *Clinics in Dermatology*. 2014: 116-24
5. Kazandijeva J., Grozdev I., Tsankov N: Temporary henna tattoos. *Clinics in Dermatology*. 2007: 383-87
6. Vocanson M., Hennino A., Rozieres A., Poyet G., Nicolas J.F: Effector and regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis. *Allergy*. 2009: 1699–1714
7. Semwal R. B., Semwal D. K, Combrinck S., Cartwright-Jones C., Viljoen A: *Lawsonia inermis* L. (henna): Ethnobotanical, phytochemical and pharmacological aspects. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014: 80-13
8. Catherine Cartwright-Jones, 2003. *Enciklopedija o kani*. [Internetni vir] Dostopno na: <http://www.hennapage.com/henna/encyclopedia/> [15. 6. 2017]
9. Kočevar Glavač N: *Sodobna kozmetika, Širimo dobro besedo, d.o.o. Velenje*, 2015: 443-588
10. Kočevar Glavač N: *Sodobna kozmetika, Širimo dobro besedo, d.o.o. Velenje*, 2015: 410-411
11. Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers (SCCNFP) concerning Lawsone, 2002. COLIPA NC146. [Internetni vir]. Dostopno na: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out177_en.pdf [15.6.2017]
12. Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers (SCCNFP) concerning Lawsone, 2004. COLIPA NC146. [Internetni vir]. Dostopno na: http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/sccp/documents/out254_en.pdf [15.6.2017]

13. Opinion of the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) on Lawsonia inermis (henna), 2013. European Commission (EU). [Internetni vir]. Dostopno na: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_140.pdf [15.6. 2017]
14. Opinion of the Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) on p-Phenylendiamine, 2006. COLIPA NA7. [Internetni vir]. Dostopno na: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_069.pdf [15.6.2017]
15. Kumar P., Clark M: Clinical medicine, Seventh edition, Elsevier, London: 2009: 387-447.
16. Cappellini M. D., Fiorelli G: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet, 2008: 64-74.
17. Writzl K., 2015. *Kako se deduje: Opisi načinov dedovanja na primerih nevroloških bolezni*. [Internetni vir]: Ljubljana: Klinični inštitut za medicinsko genetiko. Prosto dostopno na: http://king.eu/images/dokumenti/Kako_se_deduje_Writzl_final_pdf.pdf [15.6.2017]
18. Spletna stran Sigma-Aldrich. [Internetni vir]. Prosto dostopno na: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/152757?lang=en®ion=SI> [30.6.2017].
19. Spletna anketa. Prosto dostopna na naslovu: <https://www.1ka.si/a/128133> Aktivirana od 3. 5. 2017 do 3. 6. 2017.
20. Statistična aplikacija Simple Interactive Statistical Analysis (SISA). Prosto dostopna na naslovu: <http://www.quantitativeskills.com/sisa/> [18.7.2017]
21. Ivanko Š: Raziskovanje in pisanje del: Metodologija in tehnologija raziskovanja ter pisanja strokovnih in znanstvenih del, Cubus image, Kamnik, 2007.
22. European medicines agency (EMA). [Internetni vir]. Prosto dostopno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001205.jsp&mid=WC0b01ac0580027088 [7.8.2017]
23. Spletni portal Up to date. [Internetni vir]. Prosto dostopen na: <http://www.uptodate.com/home> [30.6.2017].
24. Zinkham W.H., Oski F.A: Henna: A potencial cause of oxidative hemolysis and Neonatal Hyperbilirubinemia. Pediatrics. 1996: 707-9
25. Kaplan M., Hammerman C: The need for neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase screening: a global perspective. Journal of Perinatology. 2009: 46-52

26. Raupp P, Ali Hassan J, Varughese M, Kristiansson B: Henna causes life threatening haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Archives of Disease in Childhood*. 2001: 411-12
27. Ip N., Hoddes J: Henna tattoo: infection or allergy? *Lancet*. 2014:1436
28. Redlick F, DeKoven J: Allergic contact dermatitis to paraphenylenediamine in hair dye after sensitization from black henna tattoos: a report of 6 cases. *Canadian Medical Association Journal*. 2007: 445-6.
29. Shavit I, Hoffmann Y, Scachor-Meyouhas, Knaani-Levinz H: Delayed hypersensitivity reaction from black henna tattoo manifesting as severe facial swelling. *American Journal of Emergency Medicine*. 2008: 515e3-515e4

PRILOGE

Priloga I: Vprašalnik, ki je bil vodilo za razgovor z izvajalci poslikav

VPRAŠALNIK

1. Kdo so vaše stranke, ki se najpogosteje odločijo za poslikavo kože s pripravi kane (spol, povprečna starost) in ob kakšnih priložnostih se odločijo za to?
2. Kako poteka sama poslikava? (kratek opis postopka)
3. Ali uporabljate različne izdelke kane za barvanje kože?
4. Mi lahko zaupate, katere so še sestavine poleg ekstrakta kane (*Lawsonia inermis*), ki tvorijo celotno barvilo za poslikavo (INCI sestava)?
5. Kakšen je princip delovanja kane uporabljene za poslikavo na koži?
6. Ste ob nakupu pozorni če je v vaših barvah oziroma pripravkih prisoten PPD (*para-fenilendiamin*)?
7. Kje naročate kano oziroma kako pridete do nje?
8. Obstajajo kakšne nevarnosti pri barvanju kože s kano na katere je potrebno stranke opozoriti?
9. Ste že imeli primer, ko je stranka po poslikavi kože prijavila neželene učinke kot so srbečica ali mehurji? Kaj ste svetovali v takšnem primeru?
10. Lahko kano za barvanje las uporabimo tudi na koži? Je princip delovanja enak?
11. Ste že imeli stranko, ki je imela pomanjkanje encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze? Veste kaj to je?

VPRAŠALNIK

1. Katere so tiste snovi, ki se jim morajo posamezniki s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze izogobati?
2. Se na seznamu prepovedanih/odsvetovanih snovi nahajata tudi kana (*Lawsonia inermis*) in parafenilendiamin (PPD)?
3. Veljajo za različne starosti (dojenčki in otroci v primerjavi z odraslimi) ista priporočila o izogibanjem snovem?
4. Kakšna so priporočila zdravnikov pacientom s pomanjkanjem G6PD?
5. Kakšna je incidenca te, na kromosom X vezane recesivne bolezni v Sloveniji?
6. Bi mi lahko zaupali koliko je med evidentiranimi žensk/moških ter njihovo starost (več dojenčkov/otrok ali odraslih)?
7. Kateri sprožilni dejavnik je najpogosteje vzrok za hemolitično krizo pri posameznikih s pomanjkanjem G6PD v Sloveniji?
8. Je v Sloveniji evidentiran tudi kdo, ki je hemolitično krizo doživel zaradi uporabe kane?

ANKETA - UPORABA KANE V SLOVENIJI

Spoštovani,

sem Tina Požun, študentka 3. letnika univerzitetnega študija Kozmetologije na Fakulteti za farmacijo v Ljubljani. V sklopu diplomske naloge raziskujem, kakšna je seznanjenost z varnostjo kane pri poslikavah kože in kakšna je osveščenost o kaninih učinkih na koži pri posameznikih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze. Hkrati pa me bo v sklopu dela zanimalo tudi, kakšna je razširjenost kane v Sloveniji in v kakšni meri Slovenci poznamo na kano.

Zelo Vam bom hvaležna, če mi boste z odgovori na vprašanja pomagali pri zbiranju informacij, s katerimi bi pridobila ustrezne podatke za nadaljnje delo.

Vsi pridobljeni podatki ankete bodo v nalogi anonimni in uporabljeni zgolj za izdelavo diplomskega dela v okviru Fakultete za farmacijo, izpolnjeni anketni vprašalnik pa arhiviran pri mentorici doc. dr. Nataši Karas Kuželički in somentorici asist. dr. Jasni Omersel.

Tina Požun

Ljubljana, 19. 4. 2017

Spol: M / Ž

Starost: A – do 20 let
B – 20 do 30 let
C – 30 do 40 let
Č – 40 do 50 let
D – nad 50 let

Kakšna je vaša najvišja dosežena izobrazba:

A - Osnovna šola
B - Gimnazija
C - Visokošolska izobrazba
Č - Univerzitetna izobrazba
D - Magisterij ali doktorat

1. Ste že slišali za kano (*Lawsonia inermis*)?

- DA
- NE

2. Ste jo že uporabili?

- DA
- NE

3. Kje bi kupili pripravek kane, če bi se odločili za barvanje las in v kakšni obliki?

- Že pripravljeno maso v drogerijah ali na spletu
- Kano v prahu preko spleta
- Kano v prahu pri zastopniku, ki mi lahko zagotovi kakovost kane (certifikati)
- Odšel/odšla bi v za to namenjen salon

4. Bi bili ob nakupu pripravka kane pozorni, ali ta vsebuje PPD (*para-fenilendiamin*)?

- DA
- NE

5. Poznate koga, ki ima alergijo na PPD?

- DA
- NE

6. Ste že slišali za genetsko encimsko pomanjkanje encima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaza v povezavi s stranskimi učinki kane?

- DA
- NE

Nadaljna vprašanja so namenjena le uporabnikom kane.

7. Kako pogosto uporabljate pripravke kane?

- redni uporabnik/uporabnica (na 1-3 mesece)
- pogosto (na 4-6 mesecev)
- redko (enkrat na leto)
- skoraj nikoli (enkratno srečanje)
- ostalo: _____

8. Za kakšen namen oziroma ob kakšnih priložnostih ste jo uporabili/ste prišli v stik z njo (možnih je več odgovorov):

- barvanje las
- poslikava kože

- tradicionalna poslikava kože kot turistična atrakcija v državah, kjer domuje kana (Indija, Maroko,...)
- začasna tetovaža na morju
- obred (verski, družinski praznik,..)
- ostalo: _____

9. Kakšne barve je bila kana, ki ste jo uporabili?

- črna
- temno rjava
- rdečkasto rjava
- bela
- rumena

10. Ste že imeli pri uporabi kane kakšne neželene učinke?

- DA
- NE

11. Če ste pri 10. vprašanju odgovorili z DA: Kakšni so bili ti učinki? (možnih je več odgovorov)

- srbečica
- rdečica
- mehurji
- otekline
- ostalo: _____

Hvala za sodelovanje!

Priloga IV: Seznam snovi, ki se jim morajo izogibati posamezniki s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, objavljen na portal Up to date

Partial list of medicines and other substances thought to be unsafe or safe in individuals with G6PD deficiency

| Medicines and other substances likely to be UNSAFE in moderate to severe G6PD deficiency (WHO classes I, II, and III*) [1-3] |
|---|
| Anti-infectives |
| Dapsone |
| Nitrofurantoin and related, including nifuratel [¶] and nitrofurazone (nitrofurantol) [¶] |
| Primaquine |
| Miscellaneous |
| Dimercaprol ^Δ |
| Methylene blue (methylthionium chloride) [antidote, also contained in some urinary tract combination products] |
| Phenazopyridine |
| Toluidine blue (tolonium chloride) [diagnostic agent] |
| Uricase (rasburicase, pegloticase) |
| Chemical exposures and foods likely to be UNSAFE in moderate to severe G6PD deficiency (WHO classes I, II, and III) |
| Aniline dyes |
| Naphthalene (mothballs, lavatory deodorant) |
| Henna compounds (black and red Egyptian) and related dyes used for hair and tattoos |
| Fava beans |
| Some prefer to avoid red wine, legumes, blueberries, soya, and tonic water [‡] |
| Medicines previously considered unsafe, but PROBABLY SAFE given in usual therapeutic doses in G6PD deficiency (WHO classes II and III); NOTE: safety in WHO Class I G6PD deficiency is generally not known [2] |
| Analgesics |
| Acetaminophen (paracetamol) |
| Antipyrine (phenazone) |
| Aspirin (acetylsalicylic acid) |
| Aminophenazone [¶] and related NSAIDs (dipyrone [¶] , metamizole [¶]) |
| Anti-infectives |
| Antimalarials: chloroquine, mepacrine, quinine |
| Fluoroquinolones ^Δ : ciprofloxacin, levofloxacin, nalidixic acid, norfloxacin, ofloxacin |
| Sulfonamides: co-trimoxazole ^{Δ,◊} , sulfacetamide ^Δ (topical), sulfanilamide ^Δ , sulfisoxazole, sulfamethoxazole ^{Δ,◊} , trimethoprim-sulfamethoxazole ^{Δ,◊} |
| Other anti-infectives: chloramphenicol, furazolidone ^Δ , isoniazid, mepacrine |
| Miscellaneous |
| Ascorbic acid (vitamin C) |
| Glyburide (glibenclamide) |
| Hydroxychloroquine ^Δ (see chloroquine) |
| Isosorbide dinitrate |
| Mesalamine (mesalazine) ^{Δ,§} |
| Quinine |
| Succimer (dimercaptosuccinic acid) |
| Sulfasalazine ^{Δ,§} |
| Medicines GENERALLY CONSIDERED SAFE in usual therapeutic doses in G6PD (WHO classes II and III); NOTE: safety in WHO class I G6PD deficiency is generally not known [2] |
| Some agents listed are associated with nonhemolytic anemias unrelated to G6PD deficiency. For additional information, please refer to individual drug monographs. |
| Colchicine |
| Diphenhydramine |
| Doxorubicin |
| Levodopa, levodopa-carbidopa |
| Para-aminosalicylic acid (aminosalicylic acid) |
| Para-aminobenzoic acid (PABA) |
| Phenacetin [¶] |
| Phenylbutazone [¶] |
| Probenecid ^Δ |
| Procainamide |
| Pyrimethamine |
| Streptomycin |
| Sulfadiazine ^{Δ,‡} |
| Tripeleennamine |
| Vitamin K, Vitamin K synthetic derivatives ^Δ |

Please consult the G6PD deficiency favism association website for additional information on this subject: http://www.g6pd.org/en/G6PDDeficiency/SafeUnsafe/DaEvitare_ISS-it.

G6PD: glucose-6-phosphate deficiency; WHO: World Health Organization; NSAIDs: nonsteroidal antiinflammatory drugs.

* There is marked variability in reports of drugs that are unsafe in patients with G6PD deficiency. This list is based on evidence supporting a clear association with drug-induced hemolysis.

Individual characteristics (ie, degree of G6PD deficiency, dose, presence of infection) will determine actual safety or injury. Medicines known to be unsafe in G6PD deficiency that are no longer in clinical use are excluded from this list.

¶ Not available in the United States. Available in other countries.

Δ Conflicting reports. Considered unsafe for all degrees of G6PD deficiency according to some references.^[3]

◊ Sulfamethoxazole may produce a modest shortening in the survival of G6PD-deficient red cells. For additional detail, please refer to UpToDate topic on clinical manifestations of glucose-6-phosphate dehydrogenase.

§ There are reports of hemolytic episodes after administration of sulfasalazine (of which mesalamine is a component) in G6PD-deficient patients as well as numerous reports of anemia with the appearance of Heinz bodies in patients who received sulfasalazine who were not G6PD deficient.

References:

1. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008; 371:64.
2. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Drug Saf* 2010; 33:713.
3. Luzzatto L, Seneca E. G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. *Br J Haematol* 2014; 164:469.
4. G6PD deficiency favism association website: http://www.g6pd.org/en/G6PDDeficiency/SafeUnsafe/DaEvitare_ISS-it (Accessed January 29, 2014).