

Zaim Jatić

Zehra Dizdarević

Edina Stević



HISTORIJA ASTME

**OD ANTIČKOG DOBA
DO GLOBALNE INICIJATIVE**

Zaim Jatić

Zehra Dizdarević

Edina Stević

Historija astme

od antičkog doba do Globalne inicijative

Sarajevo, 2006.

Autori: Dr Zaim Jatić
Prof dr Zehra Dizdarević
Prim mr ph Edina Stević

HISTORIJA ASTME
od antičkog doba do Globalne inicijative

Recenzenti: Prof dr Hasan Žutić

Uređivački savjet: Prof dr Zehra Dizdarević
Prim mr ph Edina Stević
Prim dr Slobodan Trninić

Izdavač: Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo
JU Dom zdravlja Kantona Sarajevo

Za izdavača: Prof dr Zehra Dizdarević

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Nacionalna i univerzitetska biblioteka
Bosne i Hercegovine, Sarajevo

616.248(091)

JATĆ, Zaim

Historija astme od antičkog doba do Globalne
inicijative / Zaim Jatić, Zehra Dizdarević, Edina Stević
- Sarajevo: Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo,
2006. – 118 str.: ilustr.; 24 cm

Bibliografija: str. 110-118

ISBN 9958-659-06-5

1. Dizdarević, Zehra 2. Stević, Edina
COBISS.BH-ID 15305734

Lektor: Rade Marković

Računarska priprema: Nedim Muhić

Štampa: "BEMUST" Sarajevo

Tiraž: 1.000 primjeraka

SADRŽAJ

Uvod	5
Stara Kina	6
Mezopotamija.....	9
Drevni Egipat	12
Antička Grčka	17
Rim	21
Bizantija	24
Indija	26
Amerika	29
Srednji vijek	32
Arapska medicina	33
Unani medicina	39
Renesansa i moderno doba	40
Bronhokonstriksijska paradigma	45
Kratka historija auskultacije i perkusije	49
Neurogena paradigma	55
Kratka istorija spirometrije	59
Alergijska paradigma	62
Medijatorska paradigma	68
Upalna paradigma	69
Kratka historija bronhoskopije	71
Paradigma Th2 stila upale	74
Paradigma poremećaja urođenog imunog sistema	77
Genska paradigma	80
Sumiranje svih paradigmi u patofiziologiji astme	82
Moderni farmakološki tretman astme	84
Antiholinergici	85
Metilksantini	86

Adrenergični bronhodilatatori	87
Kortikosteroidi	90
Kromoni	91
Antileukotrijeni	93
Anti IgE lijekovi	93
Imunosupresivna terapija	93
Alternativni i komplementarni metodi liječenja astme	93
Globalana inicijativa za astmu (GINA)	95
Osnovne poruke Poglavlja 1. Definicije astme	96
Osnovne poruke Poglavlja 2. Značaj astme	96
Osnovne poruke Poglavlja 3. Rizični faktori	97
Osnovne poruke Poglavlja 4. Mehanizam astme	99
Osnovne poruke Poglavlja 5. Dijagnoza i klasifikacija	99
Osnovne poruke Poglavlja 6. Edukacija i provođenje zdravstvene zaštite	100
Osnovne poruke Poglavlja 7. Plan za menadžment astme u 6 dijelova	101
Dio 1 – Edukacija pacijenata i razvijanje partnerskog odnosa u menadžmentu astme	101
Dio 2 – Procjena i nadgledanje težine astme na osnovu simptoma i mjerenjem funkcija pluća	102
Dio 3 – Izbjegavanje izlaganja rizičnim faktorima	102
Dio 4a – Uvođenje dugoročnog plana za farmakološko liječenje astme kod odraslih	102
Dio 4b – Uvođenje dugoročnog plana za farmakološko liječenje astme kod dojenčadi i djece	104
Dio 5 – Uvođenje plana za menadžment pogoršanja astme	105
Osnovne poruke iz Poglavlja 8. Preporuke za istraživanja	106
Budućnost astme	107
Literatura	110

Uvod

Astma, kao multidimenzionalno oboljenje sa dramatičnom kliničkom slikom, privlači pozornost ljudi od davnina. Praćena iznenadnim napadima otežanog disanja, kašlja i gušenja, izazivala je strahopoštovanje kod oboljelih i njihove okoline. Dugo je u svojoj historiji smatrana božanskom kaznom, prokletstvom zlih duhova, a tek početkom nove ere počinje da se izdvaja kao posebno oboljenje iz grupe poremećaja sa otežanim disanjem.

Danas se astma definiira kao *"hronična upalna bolest disajnih puteva multikauzalne geneze, u čijoj osnovi leži povećana podražljivost disajnih puteva, koja podrazumijeva složeno djelovanje upalnih stanica i medijatora na stanice i tkiva disajnih puteva, a što vodi njihovom suženju i promjenljivoj ograničenju protoka vazduha sa povratnim napadima kašlja, pištanja, stezanja i napetosti u grudnom košu, bolu, osobito noću i/ili u rano jutro."*¹

Međutim, do današnjeg shvatanja uzroka i pristupa liječenju, astma je imala dugu i zanimljivu historiju koja počinje u drevnoj Kini, Egiptu i Mezopotamiji. Kraj ove izuzetne priče sa potpunim odgonetanjem svih zagonetki nastanka i liječenja ovih bolesnika ne nazire se ni u dalekoj budućnosti. Prikupljanje historijskih podataka o astmi dovodi do sklapanja mozaika o razvoju čovječanstva, religije, filozofije i medicine.

Stara Kina

Vjerovatno prvo pisano pominjanje bolesti koja nalikuje na stanje slično današnjem shvatanju astme je u drevnom kineskom spisu **Klasična knjiga interne medicine Žutog Cara** (kin. *Huangdi nei-ching*). **Žuti Car** (Huang Ti, 2697–2598 pr.n.e.) je legendarni kineski vladar koji je kreirao osnovne elemente kineske civilizacije. Zajedno sa Lao Tzuom je osnivač taoizma.



Slika 1. **Huang-ti**, ilustracija iz "*Li-tai ku-jeu hsiang-tsan*",
(Zahvaljujući Univerzitetu Hong Konga)

Knjiga koja se pripisuje njemu je, ustvari, dopunjavana godinama nakon njegove smrti od strane sljedbenika i danas predstavlja jedan od klasičnih udžbenika kineske tradicionalne medicine. Napisana je u obliku diskusije između Žutog Cara i njegovog ličnog ljekara i savjetnika **Ch'i Poa**. Sastoji se od 18 tomova podijeljenih u dva dijela. Prvi dio, sa devet tomova, je **Su Wen** (Jednostavna pitanja), a drugi dio, takođe sa devet tomova, je **Ling Qu** (Duhovni stožer).

U dijelu Su Wen je opisano stanje karakterizirano vizingom i sezonskom prirodom na sljedeći način: "*Ako je bolest smještena u plućima,*

trebala bi se poboljšati tokom zime. Ukoliko se ne poboljša, bit će znatno ozbiljnija u sljedeće ljeto... Oboljeli treba da izbjegava hladna jela i pića i ne treba da nosi laku odjeću".

Također, sljedeći citat iz dijela Su Wen se povezuje sa astmom:

"Car upita, 'Kada dijete u naručju ima "vjetar između" i groznicu, kada njegovo disanje postane otežano i sa zviždanjem dok odmara rame-na, koje je onda stanje njegovog pulsa?".

Ch'i Po odgovori: 'Kada je otežano disanje sa zviždanjem dok odmara ramena, puls je visok i pun. Kada se uspori, to znači život; kada je brz, znači smrt... Oni koji se ne odmaraju i čije disanje je bučno imaju poremećaj u regiji Yang Ming ("Sunčeva svjetlost")".²

Kinezi smatraju da ljudskim tijelom vlada **Chi** (životna sila) koja ima dva principa – **Yin** i **Yang** – koji su u savršenoj ravnoteži. Neravnoteža između ova dva principa dovodi do bolesti. U "Klasičnoj knjizi interne medicine" Žuti Car kaže: *"Principi Yin i Yang su u osnovi cjelokupnog Univerzuma. Oni podcrtavaju sve u stvaranju. Donose razvoj roditeljstva, korijeni su i izvor života i smrti, te osnov božijih hramova. Pojedinač, u cilju liječenja i iscjeljenja bolesti, treba da traga za njihovim porijeklom. Nebo je nastalo koncentracijom Yanga, sila svjetlosti; zemlja je nastala koncentracijom Yina, sila tame. Yang predstavlja mir i spokojnost; Yin predstavlja konfuziju i nemir. Yang predstavlja destrukciju; Yin predstavlja konzervaciju. Yang donosi dezintegraciju; Yin oblikuje stvari..."*³

"Otac kineske biljne medicine" i "božanski farmer" **Shen Nong** (oko 2700. godine pr.n.e.) opisuje u svom djelu **Herbalni klasik božanskog farmera** (*Shen Nong Ben Cao Jing*) kratkotrajnu upotrebu biljke efedre (lat. *Ephedra sinica*; kin. Ma Huang), odnosno njenih jestivih bobica koje sadrže efedrin (simpatomimetik), u svrhu liječenja simptoma koji nalikuju astmi. Shen Nong je poznat, između ostalog, i po tome što je lično probao hiljade ljekovitih i otrovnih biljaka da bi stvorio kolekciju biljnih lijekova.⁴ On u svojoj knjizi spominje, kao lijek za kašalj i astmu, veoma rijetku i vrijednu gljivu Ling Zhi (*Ganoderma lucidum*, reishi), koja je vještački uzgojena tek 1971. godine.



Slika 2. ***Ephedra sinica*** sadrži efedrin i pseudoefedrin. Izaziva gubitak težine, bronhodilataciju, vazokonstrikciju, stimulaciju centralnog nervnog sistema, skok krvnog tlaka i aritmije.

Mezopotamija

Mezopotamija (grč. "zemlja između dvije rijeke") predstavlja više geografsku regiju između Eufrata i Tigrisa, nego određenu civilizaciju. Na ovom prostoru su se razvile i bile uništene razne civilizacije (Sumeri, Babilonci i Asirci). Razvoj počinje sa pojavom Sumeraca (3.500 godina pr.n.e.) na jugu ovog područja, a značajno je ubrzan upotrebom klinastog pisma nastalog oko 3.100 godina pr.n.e. Zapisi ovim pismom na glinenim pločama su se koristili sljedećih 2.000 godina i predstavljaju, između ostalog, glavni izvor medicinskih informacija iz ovog perioda.

Dugo je pod utjecajem Herodotovih opisa smatrano da u Mezopotamiji nije bilo ljekara, nego da su se bolesnici iznosili na trgove gdje su ih ispitivali prolaznici. Ukoliko bi neko od prolaznika imao iskustva sa simptomima i stanjem od kojeg bolesnik boluje, onda bi taj prolaznik preporučio liječenje.

Međutim, sačuvane glinene ploče sa klinastim pismom otkrivaju značajne medicinske dokumente. Najznačajniji skup sa medicinskom tematikom čini 40 ploča nazvanih **Rasprava o medicinskoj dijagnozi i prognozi**. Pisane su oko 1600 godina pr.n.e., ali one uistinu predstavljaju amalgam prethodnih medicinskih znanja iz ovog područja. Dijagnostički dio je organiziran redom od glave do pete.

Slika 3. **Asurbanipal** (685–627 pr.n.e.), posljednji veliki kralj Asirije. Kada su osvajači zapalili njegovu palaču u mjestu Niniva, oko 20.000 glinenih ploča je bilo ispečeno na velikoj temperaturi i tako sačuvano za budućnost. Iz ove kolekcije je prevedeno i objavljeno 1920. godine 660 ploča sa medicinskom tematikom.

(slika zahvaljujući Wikipediji, <http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Ashurbanipal.jpg>, pristupano 01.09.2006. godine)



Mezopotamci smatraju da su bogovi i duhovi uzroci bolesti. Za neke bolesti su bili poznati i prirodni uzroci, kao što su trovanja hranom, intoksikacija alkoholom, ujedi zmije, psa i trauma. Kao i u Egiptu, ova dihotomna priroda bolesti nije predstavljala problem. Postojale su dvije različite grupe medicinskih profesionalaca. Prvi su bili **ashipu** (mag, vrač, egzorcist), dio klera čiji zadatak je bio da otkrije koji je bog ili demon uzrokovao bolest, a zatim da molitvama i zapisima pokuša izliječiti pacijenta.

Ashipu, također, po potrebi upućuje pacijenta **asûu** ("ljekaru"). Asu je vješt ili vješta (postojale su žene liječnice!) u korištenju biljnih lijekova i u tretmanu rana. Asu su započeli sve do danas održiv princip u liječenju rana – ispiranje, previjanje i stavljanje ljekovitih povoja ili imobilizacije.

Najvjerovatnije je da su ashipu i asuu radili zajedno sa jednim ciljem – da izliječe bolesnu osobu. Ponekad je ashipu propisivao herbalne lijekove, a asu je izricao molitve i pozivao bogove upomoć. Magija i medicina su predstavljale dva komplementarna načina liječenja, svaki koristan na svoj način.⁵ Čak su i jedni i drugi bili dvorski ljekari na dvorovima asirskih i babilonskih kraljeva. Obje vrste ljekara su bili neka vrsta sveštenika i dobivali su platu iz prihoda hrama kojem su pripadali.

Mjesto rada ljekara je uglavnom bio dom njegovih pacijenata. Porođica bolesnika je imala ulogu njegovatelja u domenu svog znanja i mogućnosti. Kako se vjerovalo da rijeke imaju sposobnost da odnesu zlo koje uzrokuje bolest, ponekad su bolesnici donošeni u male kolibe izgrađene na njihovim obalama.

Drugi značajni medicinski izvor iz Babilonije je **Hamurabijev zakonik** (1700. godina pr.n.e.), koji je pronađen na steli od poliranog diorita. Ovi zakoni tretiraju odgovornost i nagrađivanje ljekara po stepenu bogatstva i značaja njihovih pacijenata. Jasno se ističe da je ljekar odgovoran za pogreške i neuspjehe.

Astma, kao i ostale bolesti, je uzrokovana božijim prokletstvom zbog učinjenog grijeha ili utjecajem demona, tako da su i za nju osnovni lijek bili molitva i magija. Teško je identificirati lijekove i biljke iz zapisa klinastim

pismom, jer su ljekari davali pojedinim lijekovima metaforička imena, kao naprimjer "lavlja mast". Opisana je i prva sprava za olakšanje disanja.⁶

Na glinenim tablama je, također, opisan simptom dispneje: "*Ako čovjekova pluća sopte dok on radi...*" i "*Kada čovjekovo disanje na usta postane teško...*". Iz opisa bolesti i simptoma nije lako razlučiti o kojoj se bolesti po sadašnjim kriterijima radi. Kašalj je, naprimjer, nekada spominjan kao simptom, a nekada kao bolest. Bolesti se obično imenuju po organima – plućna bolest, bolest glave, bolest bubrega itd.⁵

Drevni Egipat

Medicina u starom Egiptu je bila odraz razvijene civilizacije smještene u dolini rijeke Nil. **Homer** u Odiseji (IV, 229–232) opisuje situaciju u Egiptu: "*Tamo je svaki muškarac ljekar, svaki muškarac zna više od ostalih ljudi o tretmanu svih vrsta bolesti.*"

U mirnoj koegzistenciji i suradnji djelovale su tri vrste ljekara. Svjetovni ljekari su nazivani **sunu** (swnw), što dolazi od korijena sun (swn), koji znači "patiti od bola". Hijeroglif za sunu je predstavljen strelicom, što je povezano sa egipatskim bogom Totom koji se, po legendi, starao o ranjenicima u borbi. Bili su dobro organizirani i rangirani kao mladi ljekar sunu, ljekar nadglednik (*imy-r swnw*), glavni ljekar (*wr swnw*), najstariji ljekar (*smsw swnw*), ljekarski inspektor, konsultant (*shd swnw*) i, konačno, ljekar nadglednik ljekara Gornjeg i Donjeg Egipta. Sunu su bili državni ljekari sa obavezom pružanja medicinske njege svim građanima. Svima njima su asistirale medicinske sestre i bolničari za previjanje rana.⁷



Slika 4. **Imhotep** je nazivan "prvi ispod kralja". On je visoki sveštenik, ljekar, poet, arhitekta, skulptor, graditelj prve piramide (Stepenasta piramida u Sakari), te najpoznatija osoba nekraljevskog porijekla drevnog Egipta. Nakon smrti je proglašen za egipatskog boga. U antičkoj Grčkoj je identificiran kao bog medicine Asklepius. Čak su ga obožavali i rani kršćani kao "Princa mira".

Među sunu ljekarima je bio prisutan visok stepen specijalizacije. **Herodot** (II, 84) opisuje medicinu u Egiptu na sljedeći način: "*Medicinska*

praksa je tako podijeljena među njima da svaki ljekar liječi samo jednu bolest. Brojni su ljekari svuda. Neki su očni ljekari, neki za glavu, drugi za zube ili trbuh, a neki za skrivene bolesti."

Drugu grupu ljekara su predstavljali sveštenici božice **Sekhmet**, koja je predstavljana sa tijelom žene i lavljom glavom. Nastala je od vatre iz oka boga Sunca **Ra** (Re), koji ju je stvorio da uništi ljude zbog njihovih grijeha i neposlušnosti.⁸ Oni su se nazivali **vabu** (wabw – čisti). Zbog svog višeg statusa oni su tretirali povlaštenije socijalne klase. Vabu su pored propisivanja lijekova koristili i religijske obrede u svrhu liječenja.

Treća grupa su bili magijski ljekari **sau** (saw – čuvar) Oni su tretirali socijalnu elitu.⁹ Nije se moglo napredovati od sanu ljekara do vabu ili sau ljekara, što indicira da su ova zvanja bila nasljedna.⁷ Sau ljekari su obrazovani u školama koje su nosile naziv **kuća života** (*peri-ankh*). Najpoznatija je ona koju je osnovao **Imhotep** (3150–2925 pr.n.e.) u Memfisu, a koja se održala sve do početka naše ere. Medicinske škole su bile pod direktnim patronatom faraona.⁹

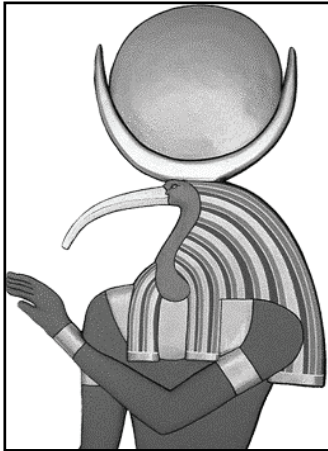
Najviše saznanja o medicini iz ovog doba je dobiveno iz medicinskih papirusa, od kojih su najpoznatiji **Edwin Smithov papirus** (1600. pr.n.e.), **Ebersov papirus** (1550. pr.n.e., ali neki podaci u njemu ukazuju na vjerojatno starije porijeklo iz Prve dinastije), te **Ginekološki papirus iz Kahuna** (1825. godina pr.n.e.).

"Edwin Smithov papirus" je dug oko pet metara i uglavnom je posvećen hirurgiji. Opisuje 48 slučajeva rana i povreda glave, vrata, rame–na i grudi. Nažalost, nema daljih opisa od povreda grudnog koša, jer se usred rečenice ovaj papirus prekida.

"Ginekološki papirus iz Kahuna" opisuje ginekološke simptome i znake, koncepciju, kontracepciju, dijagnosticiranje trudnoće, određivanje spola ploda i liječenje trudnica.

"Ebersov papirus" opisuje molitve za izlječenje, bolesti trbuha, očiju, kože, urinarnih organa, hirurgije i anatomije. Pronađen je 1862. godine među nogama dobro sačuvane mumije u Tebi. Vjeruje se da je "Ebersov

papirus" dio čuvenog spisa od 42 knjige **Zbirka Hermetika** (Nauka o tajnim stvarima po egipatskom mudracu Hermesu Trismegistu) u kojima je preneseno Totovo znanje u zemaljsku formu.¹⁰ **Tot** je egipatski bog mjeseca, pisma, mudrosti, izumitelj svih nauka, magije, pisar i ljekar egipatskih bogova. On ima sposobnost i znanje liječenja, i patron je egipatskih ljekara.



Slika 5. **Tot** (*Teuti, Tauti*) – egipatski bog Mjeseca, mudrosti i patron egipatskih ljekara. Predstavljan je kao biće sa ljudskim tijelom i Ibisovom glavom na kojoj je često bio postavljen Mjesec.

Smatra se da je Imhotep (2980. pr.n.e.) autor medicinskog djela "Ebersov papirus" i prvi čuveni ljekar u ljudskoj civilizaciji. Osnivač je prve poznate medicinske škole oko 2.500 godina prije Hipokrata, "oca zapadne medicine". "Ebersov papirus" je duži od 20 metara, a širok je 30 centimetara. Njemački egiptolog **Georg M. Ebers** ga je 11 godina poslije otkrića otkupio od **Edwina Smitha** i djelimično preveo na njemački jezik. U njemu se ističe značaj disanja kao vitalne funkcije, dok je srce prepoznato kao centar cirkulatornog sistema.

Kasnije, u svom prevodu "Ebersovog papirusa" na engleski jezik, norveški ljekar i teolog **Bendix Ebbell** je uspio identificirati više od hiljadu recepata za erizipel, hepatitis, kugu, bilharziju, alopeciju, prhut, gonoreju, epilepsiju, skorbut, kataraktu, hemoroide i astmu. U njegovom prevodu 55. kolumne navode se lijekovi koje treba koristiti "*da bi se eradicala astma*". Astma je smatrana kao poremećaj ili prljavština, zagađenost **udu** (**whdw**) puteva koji distribuiraju zrak i vodu u organizmu (**metu**). Zbog toga su sunu (ljekari) liječili **metu** otklanjajući **udu**.



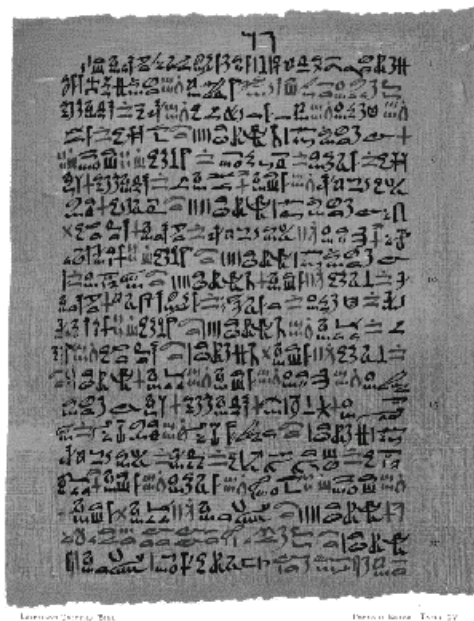
Slika 6. **Ebersov Papirus** (Dostupno na Web stranici National Library of Medicine www.nlm.nih.gov Pristupano 25.08.2006. godine)

"Ebersov papirus" navodi mnoge recepte i biljke za liječenje respiratornih oboljenja od kojih se mnogi ne mogu prevesti. Obično su se za disajne bolesti propisivali grožđe, tamjan (*Boswellia carterii*), žuti oker, plodovi kleke (*Juniperis communis*), smokve (*Ficus carica*), sladić (*Glycyrrhiza glabar*), sezam (*Sesamum indicum*), mak (*Papaver somniferum*) i hurme (*Phoenix dactylifera*).

Životinjska balega, truhlo meso volova, koza, ovaca i riba su korišteni u metafizičke svrhe sa ciljem da se otjeraju zli duhovi odgovorni za bolest. Pivo i vino su propisivani iz religioznih razloga, ali i kao vehikulum za druge supstance. Kao čest vehikulum navode se guščija i krokodilska mast. Za kašalj su korišteni med, mlijeko, vrhnje, rogač (*Ceratonia siliqua L.*), groka tikvica (*Citrullus colocynthis*) i koštice hurmi.

Ovaj spis pominje i prve aparate za inhalaciju u slučajevima otežanog disanja:

"...zatim treba da zagriješ na vatri sedam kamenova. Uzmi jedan, stavi na njega dio ovih lijekova, prekrij ga ćupom izbušenog dna. Stavi trsku kroz otvor, drugi kraj [trske] uzmi u usta tako da možeš da udišeš isparenja. Ponoviti isto sa svim kamenovima..."⁹ Jedna od biljaka koja se pominje u ovom receptu za inhalaciju je **bunika** (*Hyoscyamus niger*) koja sadrži atropin i skopolamin.



Slika 7. Dio **Ebersovog papirusa** na kojem je recept za liječenje astme mješavinom bilja koje se grije na kamenu i čija isparenja oboljeli treba da inhalira

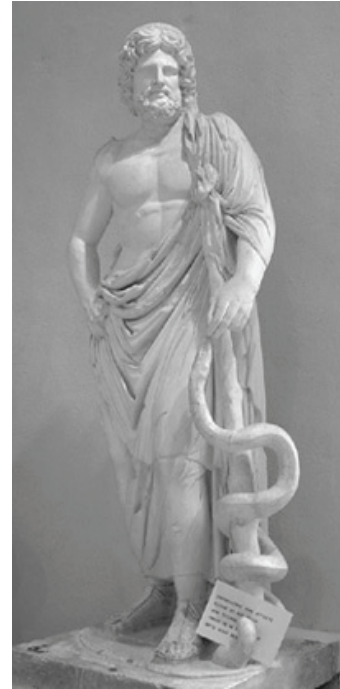
U papirusu je, također, prepoznata "polenska groznica" i ponuđen je lijek za izlječenje "nazalnog katara praćenog konjuktivitisom".

Neki smatraju da ovaj prijevod "Ebersovog papirusa" nije u relaciji sa modernim definicijama astme.¹¹

Antička Grčka

U antičkoj Grčkoj medicina je bila veoma važna zbog kulture koja je na visoko mjesto postavljala zdravo tijelo i zdrav način života.

Asklepius (Aesculapius, Asklepije, Es-kulap, grč. σκληπιός) je u grčkoj mitologiji bog ljekarske vještine sa sposobnostima da oživljava mrtve. Sin je Apolona i Koronide koja se trudna udaje za drugog. Ljubomorni Apolon, nakon što je usmrtio trudnu Koronidu i njenog muža, iz njenog tijela carskim rezom vadi Asklepiusa i predaje ga kentauru Hironu (Chiron) na čuvanje.



Slika 8. **Asklepius**

(vidi Web stranu sophiasantafe.org/images/asklepius.jpg

Pristupano 03.09.2006. god.)

Hiron je podučio dječaka medicinskim vještinama i ovaj postaje čuveni ljekar sposoban da oživljava mrtve. Vrhovni bog Zeus munjom ubija Asklepiusa na primjedbu Hada da svojim oživljavanjem mrtvih remeti red u prirodi. Kasnije ga oživljava i postavlja na Olimp kao boga.

Od 5. vijeka pr.n.e. kult poštovanja Asklepiusa se proširio na cijelu Grčku. Bolesnici su u njegovim hramovima (Asclepieion) provodili noći, očekujući da ih on izliječi u snu (inkubacija) ili da im ukaže na lijek. Pored njega su obožavani i njegove kćerke **Higeja** (personifikacija zdravlja) i **Panacea** (boginja koja sve liječi). Asklepiusovi simboli su štap ovijen zmijom, pijetao, pas, koza, šiškarka i lovorov vijenac.¹²

Grčki ljekari (**jatros**), pored očitog poštovanja prema Asklepiusu, posmatraju bolest empirijski i pokušavaju odvojiti izvanprirodne moći od naučnih znanja. Po prvi put je medicina bila djelimično odvojena od religije, filozofije i praznovjerja. Također su ljekari obilato koristili medicinsko znanje iz Mezopotamije i Egipta.

Pitagorin učenik **Alkmaeon** je u periodu oko 500 – 450 godine pr.n.e. bio povezan sa čuvenom medicinskom školom u Krotonu. On smatra da je zdravlje rezultat podjednakog utjecaja četiri tjelesne tečnosti – krvi, flegme i dvije vrste žuči, žute i crne. Ove četiri tečnosti su analogne sa četiri osnovna elementa grčke fizike: zemljom, vodom, zrakom i vatrom. Krv, flegma, crna i žuta žuč su asocirane sa četiri glavna organa – srce, mozak, slezena i jetra, sa četiri godišnja doba i četiri ljudska razvojna doba: djetinjstvo, mladost, zrelost i starost. Poremećaji ovog perfektnog balansa dovode do bolesti. Terapeutski cilj je da se smiri dominantna (**materia peccans**) ili da se potaknu ostale tri tjelesne tečnosti.

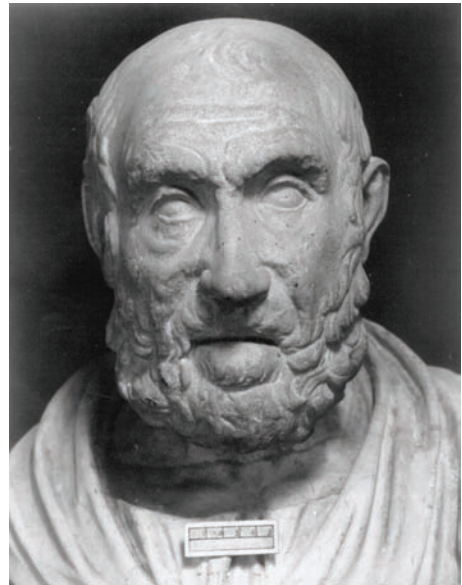
Sam termin **astma** je porijeklom od grčke imenice **ἀσθμα**, izvedene iz glagola **aazein** (ἀαζειν), koji znači "izdisati kroz otvorena usta; dahtati; sopitati; oštro disati". Prvi pisani trag o riječi "astma" se nalazi u Homerovoj *Ilijadi*, u kojoj se opisuje ratnik koji je umirao nakon furiozne bitke sa "astmom i perspiracijom". Također je opisan Hektor koji je *"ležao na zemlji okružen prijateljima, teško dišući (asthmati), zabrinut i povraćajući krv..."* (Ilijada, XV knjiga)

Upotreba riječi "astma" kao medicinskog termina prvi put se nalazi u **Corpus Hippocraticum**, čije pisanje je inicirao **Hipokrat** u medicinskoj školi na otoku Kos. On je centralna historijska figura grčke medicine. Njegov život, učenje, podučavanje, etika i zbirka medicinskih djela su ga učinili idealnim ljekarom koji je vjekovima bio uzor generacijama sljedbenika. Rođen je na Kosu, otoku u blizini obala Male Azije. Povezuje se sa medicinskom školom **Asklepion**. I dan-danas mladi studenti medicine polažu Hipokratovu zakletvu na početku svoje profesionalne karijere.

Hipokrat je smatrao da je astma uzrokovana neravnotežom (**caco-chymia**) četiri tjelesne tečnosti i da posljedično nastala flegma (*phlegma* –

zla tečnost; inflamacija) u mozgu prolazi kroz hipofizu i kondenzira se u nosnoj šupljini, odakle otječe u pluća koja bivaju konačno zapušena velikom količinom "**katarrhe**" (grč. "teći dolje").⁶ Iako sama pretpostavka uzroka nije tačna, interesantno je da je Hipokrat doveo u vezu zapušenost nosa i astme, što danas prepoznamo kao alergijski rinitis često povezan sa astmom.

Hipokrat je u djelu **O zraku, vodama i mjestima** prvi ukazao na značaj spazma i povezao ga sa okolišom, smatrajući da ovo stanje nastaje zbog vlage, klime ili zanimanja. Preporučivao je liječenje astme "**čišćenjem glave**" (davanjem supstanci koje izazivaju kašalj), purgativima, emeticima i puštanjem krvi. U djelu **Disanje** Hipokrat smatra disanje, tj. dah (pneuma), najvažnijim i glavnim sastojkom ljudi, a zdravlje posljedicom njegovog slobodnog nesmetanog toka.



Slika 9. **Hipokrat sa Kosa** (460–360 p.n.e)
(Nacionalni muzej, Napulj; dostupno na www.phil.uni-erlangen.de/.../varia/hippo1.JPG

Pristupano 03.09.2006. godine)

"Otac moderne medicine" u raspravi **O zraku, vodama i mjestima**, u trećem dijelu, piše da su djeca u mjestima koja su izložena toplim vjetrovima podložna konvulzijama i astmi, što je smatrano božanskim posjetama, i te su bolesti same po sebi svete. Zbog ovog izvanprirodnog porijekla su oboljeli od epilepsije i astme smatrani nedodirljivim (tabu).¹¹

I danas se u pojedinim dijelovima svijeta astma smatra određenim socijalnim tabuom.^{13, 14, 15} Sam Hipokrat u prvoj rečenici djela **O svetoj bolesti** (epilepsija) piše:

"Ovako je što se tiče bolesti zvana Sveta: meni se čini da nije nikako više božanska ili više sveta od ostalih bolesti, ali ima prirodan uzrok porijekla kao ostale afekcije."



Slika 10. **Hipokratovo drvo** – platan, najstarije drvo u Europi, čije stablo ima obim veći od 12 metara. Smatra se da je Hipokrat ispod njega podučavao svoje učenike. (Foto Z. Jatić)

Uvijek treba imati u vidu da mnoge bolesti opisane u Hipokratovoj patologiji nisu u vezi sa nozološkim terminima sadašnje medicine. Poznato je da su antički ljekari klasificirali bolesti po najznačajnijim simptomima, tako da su mnoge različite bolesti grupirane u istu klasu.

Rim

Medicinsko znanje iz Grčke preuzimaju rimski ljekari, mada je njihov ugled i položaj u društvu bio značajno niži.

Cornelius Celsus (25–50), nastavljajući Hipokratov koncept u djelu **De medicina**, uvodi klasifikaciju poremećaja disanja. Blago otežano disanje bez gušenja nazvao je **dyspnea**. **Astma** je sljedeća po težini i predstavlja nemogućnost da se diše bez zviždanja i dahtanja. **Orthopnea** je najteži poremećaj kada pacijent, da bi disao, treba da, pored ostalog, *"istegne vrat"*. Celsus je u liječenju astme preporučivao puštanje krvi, purgative, tople vlažne komprese, emetike i diuretike.⁶

Zasluga za prvi precizni opis astme pripada **Aretaeusu** iz Kapadokije (81–138), koji je ostao neprepoznat među svojim savremenikima, ali je bio ponovo otkriven u XVI vijeku. Proučavajući Hipokrata, on je prethodno opisane simptome svrstao u sindrom.

"Ako zbog trčanja, vježbanja ili nekog drugog rada disanje postane teško, to se zove astma, i bolest ortopnea je također astma, zbog paroksizma dahtanja, soptanja kojim se pacijent bori za zrak... Pluća pate, a dijelovi koji potpomažu disanje, imenom dijafragma i toraks, suosjećaju sa njima. Ali, ako je srce zahvaćeno, pacijent ne može izdržati dugo zbog toga što ono potječe od disanja i života."¹¹

On, također, daje precizan opis astmatičnog napada koji je vrijedan da se pročita i danas:

"Obrazi su rumeni, oči su iskolačene, kao kod gušenja; disajni šum je čujan u budnom stanju, ali je zlo [čujno disanje] puno gore u snu; glas je tečan i bez rezonancije; žudnja za više hladnog zraka; oni [bolesnici] rado odlaze vani na otvoreni zrak, kao da kuća nije dovoljna za njihovo disanje; oni dišu stojeći, kao da žele da uvuku sav zrak koji je moguće udahnuti; i u želji za zrakom, oni otvaraju usta kao način da više uživaju; blijedi u licu, osim obrazima, koji su rumeni; oznojeni po licu i ključnim kostima; kašlju neprestano i naporno; iskašljavanje je malo, tanko, hladno; ostaje u obliku pjene;

vrat otiče sa udisanjem (pneuma); prekordijum se uvlači; puls je nizak, gust, komprimiran, slabog podizanja; ako se ovi simptomi pogoršaju, prouzrokuju gušenje u formi epilepsije. Kada se kriza okonča, disanje postaje više opsežno i bogato, uveća se količina mokraće i glas postaje glasniji."

Interesantan je Aretaeusov pogled na uzrok i utjecaj spola na astmu. Smatrao je da je srce središte "unutrašnje toplote" (pneuma) pomoću koje razum pokreće sve životne funkcije.

"Uzrok [astme] je hladnoća i vlažnost pneume, ali je materijal [rezultat] gusta, ljepljiva i žilava tečnost. Žene su mnogo više sklone ovoj bolesti zbog njihove vlažnosti i hladnoće... Muškarci, iako ne pate često od bolesti, umiru od nje znatno brže."

Nažalost, nisu sačuvani pisani dijelovi Aretaeusovog rada koji se odnose na terapiju astme.



Slika 11. **Claudius Galen**, lični ljekar Marka Aurelija, napisao je 500 medicinskih djela, a njegov medicinski autoritet je trajao 15 vjekova. Ironično da je on, koji je bio veliki zagovornik eksperimentiranja u naučne svrhe, bio toliko vremena neupitan od strane svojih sljedbenika.

"Najsajjniji" (Clarissimus) **Claudius Galen** (129-216), prije nego što je studirao medicinu u tada najprestižnijoj školi u Aleksandriji, bio je dobro upućen u matematiku, filozofiju i logiku. On je prvi koji je ukazao da je

disanje uzrokovano mišićnom kontrakcijom, a ne zagrijavanjem srca udahnutim zrakom. On opisuje spazmodične respiracije ili "*kontrakcije duše – ili daha – zadebljale i nasilne*" tokom astmatičnog napada. Poredi ih sa napadima epilepsije. Oni su "*akutni paroksizmi, baš kao epilepsija*".

Kao dodatne znake opisuje ubrzano disanje, ekspanziju grudnog koša, crvenilo lica i spavanje u uspravnom položaju zbog straha od smrti u snu. Tvrdio je da su mlade i starije osobe sklonije astmi, a da su napadi bolesti teži ljeti i ujesen.¹¹ Danas upravo znamo da su dobni "prozori za izloženost" nastanaka astme dječija i starija dob uz period intrauterinog razvoja i profesionalnu ekspoziciju.¹⁶ Iako daje veoma karakteristične opise, Galen ne razlikuje astmu kao zasebno oboljenje. Za liječenje astme preporučivao je sovinu krv u vinu i opijum, lijek koji je veoma cijenio.

Zbog zabrane anatomske sekcije ljudskog tijela, on je secirao svinje i druge životinje, i te nalaze je ekstrapolirao na humanu anatomiju.⁶ Na takav način je načinio i više pogrešnih zaključaka u svojoj humanoj anatomiji.

Galen je, također, prvi ljekar koji je pokušavao mjeriti volumen udahnutog i izdahnutog zraka. On je izveo eksperiment sa dječakom koji je disao u mjehur, i nakon izvjesnog vremena je ustanovio da je volumen zraka ostao nepromijenjen.¹⁷

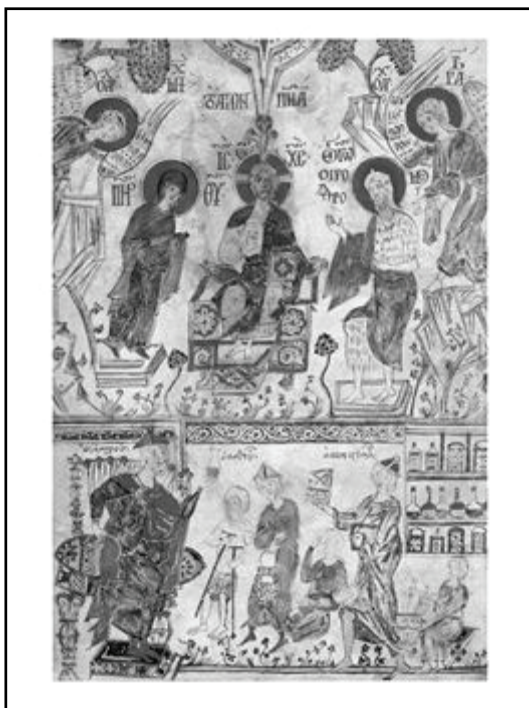
Galenov rad je postao dogma njegovim sljedbenicima, i danas se smatra da je nekritičko slijeđenje njegovog djela dovelo do hiljadugodišnje stagnacije medicinske nauke. Prvi kritički pristup njegovom radu ima al-Razi u arapskom svijetu, a znatno kasnije u Europi **Paracelsus** spaljuje njegove i ibn-Sinine knjige. **Vesalius** je objavio čuvenu anatomiju **De humani corporis fabrica** 1543. godine, ukazujući na pogreške u Galenovoj anatomiji.

Plinije stariji (Gaius Plinius Secundus, 23–79), prvi medicinski historičar, prepoznao je polen kao izvor respiratornog distresa. Preporučivao je u liječenju astme efedru u crvenom vinu, krv divljih konja i osušenu lisičiju jetru u crvenom vinu.

Bizantija

Nakon pada Zapadnog Rimskog carstva, znanje grčkih i rimskih ljekara se održavalo i razvijalo skoro još hiljadu godina u Bizantiji.

Ljekar **Paulus Aegineta** (625–690) u svojoj medicinskoj enciklopediji spominje astmu. Kao lijek navodi sirće, mirisnu smolu mirhe (*Commiphora myrrha*), biber kubeb (*Piper cubeba*), rotkvicu i arsenik. Za liječenje astme koristile su se inhalacija i fumigacija smole bora, terpentina, mastika, asfalta i sumporna sol arsenika. Korištene su tople kupke i oblozi sirćeta, katrana i soli amonijaka. Preporučivani su razni ekstrakti životinjskih žlijezda ("otopina dabrovih žlijezda") i rastvori metala.



Slika 12. Doktor **Myrepsus** pregleda pacijente. Iz bizantijskog rukopisa, XVIII vijek (Zahvaljujući Byzantine medicine, dostupno na <http://www.mlahanas.de/Greeks/Medieval/LX/ByzantineMedicine.html> Pristupano 05.09.2006. godine)

Nicolaus Myrepsus u XIII vijeku koristi u liječenju akutnih napada astme lingvaletu sa ekstraktima sladića, pamuka, lubenice i gume arabijske.¹⁸ Myrepsus je poznat, pored široke zbirke lijekova, po pogrešnom prijevodu arapske riječi "darsini" (cimet) kao "arsenik". To je bio uzrok da se

vjerovalo do XVIII vijeka da visoke doze arsenika povoljno utječu na zdravlje. Arsenik se i danas koristi za liječenje astme u kineskoj tradicionalnoj medicini i u homeopatiji. Česte su prijave trovanja arsenikom oboljelih od astme u zemljama gdje se koriste ovi alternativni oblici liječenja.¹⁹

Paulus Aegineta, također, preporučuje u tretmanu astme puštanje krvi. Ideja da će sve što je loše i što uzrokuje astmu oteći sa ispuštenom krvlju je vjerovatno koštala života mnoge oboljele. Bizantijski doktori su za liječenje astme koristili i blisterizaciju kože jakim kemikalijama ili usijanim željezom. Pretpostavljali su da će, analogno puštanju krvi, mjehurovi povući loše supstance iz tijela bolesnika.

Nesumnjivo je da su bizantijski ljekari, nastavljajući grčku i rimsku medicinsku tradiciju, unaprijedili shvatanja astme i njenu diferencijalnu dijagnostiku. Jatrosolist **Leon** u IX vijeku piše sljedeće: *"O astmi: mi nazivamo astmatičarima one pacijente sa više teškim i učestalim disanjem, praćenim glasnim zviždanjem... i to je zbog opstrukcije u plućima, posebno u 'trahealnoj arteriji' [bronhijama]."*¹⁸

Indija

U vrijeme kada je Aleksandar Veliki (340. godina pr.n.e.) izvršio invaziju Indije, indijska farmakologija je bila veoma razvijena i zasnivala se na upotrebi biljaka. Ubrzo dolazi do transfera upotrebe mnogih indijskih lijekova i medicinskih postupaka u Grčku, Egipat i Rim. **Pedanius Dioscorides** (40–90), rimski ljekar i botaničar, u svojoj čuvenoj preteči modernih farmakopeja "De materia medica" spominje brojne lijekove iz Indije, uključujući pušenje dature za liječenje astme. Plinije se žali da mnogo rimskog zlata odlazi u Indiju za kupovinu biljnih lijekova i začina.

Glavni izvor informacija o drevnoj Hindu kulturi nalazi se u četiri Vede: nastarija je Rig, zatim Sama, Yajur i, najmlađa, Atharva Veda (oko 1200. godina pr.n.e.) koje predstavljaju najvažnije dokumente o Hindu medicini tog vremena. **Ayurveda** (ayur – život, veda – nauka; znanje; nauka o životu, prevenciji i dugovječnosti) je ogranak izveden iz Veda koji je posvećen medicini i koji je uobličen u pisanu formu. Opisi bolesti, anatomija, fiziologija, upotreba bilja (5.000 proizvoda), hrane, mirisa, joga, mantre, način života i hirurgija su zapisani u ovom drevnom spisu. Reorganizacijom su prije 1.200 godina nastala tri spisa koja i danas služe kao udžbenici: **Charak samhita**, **Sushrut samhita** i **Ashtangha hridaya samhita**.²⁰

Ayurveda sistem danas živi u modernoj Indiji uporedo sa Unani medicinom, homeopatijom i zapadnom medicinom koja je uspostavljena sa dolaskom Portugalaca (Vasco Da Gama, 1498. godine).

Trenutno u Indiji postoji više od 150 fakulteta i 30 postdiplomskih programa iz Ayurveda medicine. Osnovni studij traje pet godina.

Ayurveda ljekari smatraju da veliki utjecaj na otpornost, sklonost ka obolijevanju i oporavak ima konstitucija (*prakriti*) svake osobe. Prakriti ima tri kvaliteta koja se nazivaju "dosha". Ukoliko su doshe poremećeni i u neravnoteži, nastaje bolest. Ove tri doshe se originalno na sanskritu zovu: kapha, pitta i vata. Na njihovu ravnotežu utječu način ishrane, fizička i mentalna aktivnost, klima i vremenske prilike, hemikalije i mikrobi.²⁰



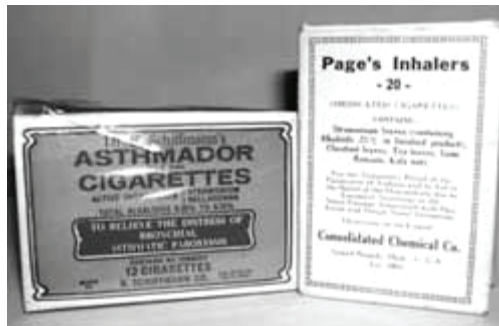
Slika 13. **Charaka** (oko 300 godina pr.n.e.), slavni profesor Ayurveda medicine. Prema njemu: "Ljekar koji ne uspije da uđe u tijelo pacijenta sa lampom znanja i razumijevanja nikad ne može izliječiti pacijenta. On treba prvo da prouči sve faktore, uključujući okruženje koje utječe na pacijentovu bolest, i onda da prepíše tretman. Mnogo je važnije da se prevenira nastanak bolesti, nego da se bolest liječi."

Charak samhita (slika i citat dostupni na Freeindia.org

www.freeindia.org/.../images/Charaka.gif Pristupano 01.09.2006. godine)

Indijski ljekari su propisivali za bolesti otežanog disanja **Datura stramonii** i **Sassurea lappa**. Za liječenje akutnog napada astme se koriste cigarete od savijenih listova dature u cilju izazivanja bronhodilatacije. Datura sadrži alkaloidne atropin, hiosciamin i skopolamin. U 15 grama sasušenog lista dature nalazi se 0,5 mg atropina. Oralno se koristi tinktura iz sjemenki koje sadrže znatno više atropina.

Upotreba pušenja stramoniuma u zapadnoj medicini uvedena je nakon britanske invazije Indije u XIX vijeku i održala se sve do današnjih dana. Veoma se često dešavaju trovanja ovim cigaretama koje se prodaju u slobodnoj prodaji. Najčešće prijavljeni znaci trovanja su halucinacije, tahikardija, agitacija, midrijaza i konfuzija.^{21, 22}



Slika 14. **Cigarete stramoniuma** su krajem XIX vijeka bile veoma popularne. U njihovom sastavu su, pored stramoniuma, bili beladona, duhan, kokain i, najčešće, kalijum nitrat za poboljšanje gorenja. Pored upotrebe u cigaretama, stramonium se pušio u luli ili jednostavno paljenjem na tanjiriću.

Amerika

Medicinska istorija je dugo vremena bila u svojim istraživanjima usmjerena na antički Egipat, Grčku i Rim, mada su na američkom kontinentu živjele značajne civilizacije koje su dale svoj doprinos nauci, umjetnosti i medicini.

Narod **Maja** ("Grci novog svijeta") je bio jedan od najciviliziranijih indijanskih naroda domorodačke Amerike, nastanjen na današnjem poluotoku Jukatan (u Meksiku), Belizeu, Gvatemali, Hondurasu i El Salvadoru. Imali su pisani jezik, zadivljujuću arhitekturu, sofisticirani matematički i astronomski sistem. Na zenitu su predstavljali najgušće naseljen i kulturno najdinamičniji narod svog vremena.

Civilizacija Maja je propala nakon dolaska konkvistadora, a njihove moćne gradove progutala je džungla. Drevne Maje su liječile astmu i "bijelu flegmu" kompotom od čili papričica i soli, koji je nakon kuhanja ostavljan vani "u rosi do zore". Zatim bi se podgrijao i pio kao čaj prije doručka. Maje su koristile za liječenje astme i akupunkturu koja je bila veoma slična kineskoj.

Asteci su jedna od rijetkih mezoameričkih kultura koja je imala pisani jezik. Sami sebe su nazivali Meksikas i zauzimali su prostor današnjeg Meksika u periodu od XIV do XVI vijeka.

Najvažniji astečki medicinski zapis je **Badianusov manuskript**, nastao 1552 godine. Ime je dobio po Indijancu **Juanu Badianu**, koji ga je sa originalnog astečkog jezika (Nahuatl) preveo na latinski. "Badianusov manuskript" je napisao astečki ljekar **Martin de la Cruz** na koledžu Santa Kruz u Tlaltelolku, u Meksiku. Nakon toga ovaj rukopis je upućen u Španiju, a iz nje dopijeva u Vatikansku biblioteku i biva otkriven tek 1931. godine. "Badianusov manuskript" pominje na stotine biljaka (sa ilustracijama) koje se kombiniraju sa životinjskim produktima (krv, žuč, kamenci, burze, jetra), kristalima i mineralima u liječenju bolesti. Kao oblici liječenja pominju se sjedenje na suncu i topla kupka.

Asteci su uzroke bolesti dijelili u tri vrste: izvanprirodni, magični i prirodni. Uglavnom su smatrali da je bolest kazna bogova. Vjerovali su da svaki bog ili grupa bogova vladaju određenom anatomskom regijom u kojoj mogu izazvati bolesti ili izlječenje. Ovom podjelom uzroka bolesti podijeljene su uloge u liječenju bolesnih. Najvažniji su bili sveštenici koji su liječili hronične i teške bolesti, dok su ljekari liječili lakše bolesti i povrede, uključujući frakture. Ljekarski posao je bio porodična tradicija. Pored nagomilanog medicinskog znanja koje se prenosilo sa koljena na koljeno, ljekari su izučavali religiju i astronomiju. Postojala je određena vrsta specijalizacije među ljekarima na opštu praksu, hirurgiju i farmakologiju.²³

Posebnu grupu su činile liječnice koje su odlazile u domove pacijenata i tamo ih liječile. Veoma je bila razvijena zaštita trudnica i porodilja, o kojima su se brinule babice. Insistiralo se na dojenju u trajanju od tri godine zbog nedostatka kravljeg mlijeka. Nažalost, postoji malo zapisa o radu žena ljekara i babica.²³

Astečki bog kiše i grmljavine Tlalok ima moć da izaziva bolesti pluća, ali i da ih izliječi. Ovakvo vjerovanje ima u pozadini činjenicu da su respiratorne bolesti bile češće u kišnim sezonama i za vrijeme poplava. Respiratorne bolesti su bile najzastupljenije među Astecima, a liječene su upotrebom biljaka i religioznim obredima.²⁴ U području Jukatana je postojao religijski obred podnošenja ljudskih žrtvi Tlaloku u svrhu izlječenja.²⁵ Žrtvovana su muška djeca utapanjem. Prije nego što će se djeca žrtvovati, skupljane su njihove suze u posebnu posudu kao ponuda Tlaloku. Maje su imale identičnog boga kiše Chaaka i, također, imale su obred podnošenja ljudskih žrtava, ali ne u tom obimu kao Asteci.

Podnošenje ljudskih žrtava, rašireno u različitom stepenu u svim mezoameričkim kulturama, je religijski obred sa ciljem da se nahrani bog Sunca za čiji je život potrebna ljudska krv. Nakon žrtvovanja, Asteci su jeli ekstremitete žrtava. Antropolozi ovaj čin objašnjavaju potrebom za proteini–ma koji su ovom narodu bili veoma nedostupni zbog nepostojanja stoke, odnosno mesne i mliječne ishrane.

Slika 15. **Tlalok**, bog kiše, poljoprivrede i medicine. Pored kiše, mogao je izazvati kod ljudi i određena plućna oboljenja. Da bi se odobrovoljio, žrtvovana su djeca utapanjem. Obojena keramička posuda iz Velikog hrama Tenohititlan koja predstavlja Tlaloka (Zahvaljujući Museo del Templo Mayor, Mexico)



Međutim, tradicija žrtvovanja ljudi je dovela do toga da su Asteci veoma dobro poznavali humanu anatomiju i imali su oko 4.000 anatomskih termina na Nahuatl jeziku.²³ Najveći kompliment astečkoj medicini je dao sam vođa španskih osvajača **Hernán Cortés**, koji je molio kralja Karlosa V da ne šalje više europskih ljekara, jer Asteci imaju izvrsne ljekare.

Carstvo **Inka** se prostiralo uglavnom na području današnjeg Perua u periodu od 1438. do 1533. godine. Nakon što je **Francisco Pizarro** pokorio Inke, Španci su bili oduševljeni znanjem lokalnih ljekara (*hampicamayoc*) i brojnim biljnim lijekovima. Glavni doprinos Inka medicini se ogleda prvenstveno u uvođenju trepanacije lobanje kod liječenja povreda glave. Veliki značaj ima i upotreba biljke *Erthroxylon coca*, čiji je glavni alkaloid kokain. Ovaj alkaloid se upotrebljavao kao anestetik, sredstvo koje daje snagu, i u liječenju rinitisa i astme.

Nakon španskog osvajanja Južne Amerike, u liječenju astme u europskoj medicini uvedena je upotreba brazilske biljke **ipekakuane** (*Cephaelis*) koja ima ekspektorantno djestvo. Također je upotrebljavana biljka originalnog imena **tepopote** koja sadrži efedrin.⁶

Srednji vijek

Za vrijeme srednjeg vijeka u europskoj medicini nije došlo do značajnijeg napretka zbog ubjeđenja tadašnjih ljekara da su Hipokratova i Galenova djela konačna.

U južnoj Italiji, na uzvišenju u blizini Salerno, u IX vijeku je osnovana čuvena medicinska škola pod punim imenom **Almum et Hippocraticum Medicorum Collegium**. Ova svijetla tačka u "mračnom dobu" srednjeg vijeka osnovana je u okrilju benediktinaca, poznatih po poticanju intelektualnog rada i tolerantnoj atmosferi. Navodno su ovu školu osnovala četiri ljekara: jevrejski rabin **Elinus**, Grk **Pontus**, Arap **Adale** i ljekar iz Salerno (ne navodi se ime, ali se pretpostavlja da je to benediktinac **Alphanus**).²⁶



Slika 16. **Medicinska škola u Salerno** se često naziva majka medicinskih fakulteta (minijatura iz Avicininog "Kanona")

Pored toga, poticaj za uspjeh medicinske škole u Salerno su bili blaga klima, mjesto ukrštanja važnih puteva, stalni dolasci križara koji su se ovdje odmarali i liječili, te dodir više kultura, uključujući grčku i islamsku. Ova škola je koristila Aristotelova, Hipokratova, Galenova i ibn-Sinina djela kao obavezni dio programa. Predavači i učenici su bili Grci, Italijani, Arapi i Jevreji. Interesantno je da je bilo dozvoljeno ženama da uče i budu nastavnici u ovoj školi.²⁶ Najznačajnije djelo je **Regimen sanitatis Salernitanum** (Knjiga zdravlja Salerno), medicinska knjiga u stihovima u kojoj se raspravlja, između ostalog, i o uzrocima astme, ali čini se da ona nije izdvojena kao poseban medicinski entitet.

Arapska medicina

Dok je medicina srednjevjekovne Europe stagnirala, za to vrijeme je došlo do pravog procvata medicinske nauke u arapskim zemljama koje su zauzimale oko dvije trećine tada poznatog svijeta. Razvoj arapske medicine započinje brojnim prevodima grčkih i rimskih medicinskih i filozofskih spisa, koji su bili sačuvani u nestorijanskoj medicinskoj školi u iranskom gradu Džundišapuru.²⁷

Prema antičkom nasljeđu arapski naučnici se odnose kritički, uvođeći značajan broj inovacija: higijensko-dijetetske promjene, eksperimentiranje na životinjama, nove metode proizvodnje lijekova, napredak hirurgije, medicinske časopise i enciklopedije, te prve poznate bolnice (Damask 706. godine, Bagdad 750. godine) koje su organizovane slično današnjim. Po prvi put u historiji u tim se bolnicama vodila pisana dokumentacija o pacijentima.

Razloge za procvat arapske medicine nalazimo u samom časnom Kur'anu i sunnetu (tradiciji Allahovog poslanika) koji preporučuju učenje i liječenje. Božija objava Kur'ana započinje riječima: *"Čitaj, u ime tvog Gospodara, Koji stvara, stvara čovjeka od zametka! Čitaj, plemenit je Gospodar tvoj, Koji peru podučava, Koji čovjeka podučava onome što ne zna."* (Kur'an 96:1-5)²⁸ Dobro su poznate izreke Allahovog poslanika Muhammeda, koji kaže: *"Koristite medicinski tretman, jer Allah nije dao ni jednu bolest, a da za nju nije stvorio lijek, sa izuzetkom jedne, imenom starost."* (Abu Dawud, 28:3846), i *"Allah je spustio oboje bolest i lijek i On je dodijelio lijek za svaku bolest, zato se medicinski liječite, ali ne koristite ništa nezakonito"* (Abu Dawud, 28: 3865)²⁹

Abu-Bekr Muhammad ibn-Zakariya **al-Razi**, u Europi poznat pod latiniziranim imenom Rhazes, u svom "Članku o razlogu zašto Ebu Zejd Balkhi al Katib pati od rinitisa kada ruže mirišu u proljeće", daje prvi opis alergijskog rinitisa, koji je tada nazvao **ružina groznica**.³⁰

Al-Razi u svojoj medicinskoj enciklopediji **El-Hawi al-Kabir** (Kreposni život) navodi tretman za astmu:

"Zapisan je Ben Mesaov tretman za astmu i nedostatak daha – dvije drahme osušenih i pretvorenih u prah lisičijih pluća i dekokt od smokvi kao dodatak za piće. Za razliku od Galena, koji je zabilježio mnoga izlječenja od astme sa sovinom krvlju u piću ili jedenjem sovinog mesa i pijenjem krvi nakon jela – sovina krv nije davana niti upotrebljavana."³¹

On predlaže brojne preventivne mjere, kao što su izbjegavanje prejedanja i teških jela, mršanje, izbjegavanje podhladivanja i tuširanja hladnom vodom, vlažnih prostorija, stezanja gornjeg dugmeta na košulji. Savjetuje da se ne ulji kosa, da je kratko podšišana i da se ne smije previše češljati.³⁰

Od lijekova, al-Razi preporučuje kamilicu (*Matricaria Chamomilla*), nanu (*Mentha piperita*), broć (*Rubia tinctorum*), bejturan (*Artemisia annua L.*) u vreloj vodi za inhalaciju uveče "da ne bi došlo do nakupljanja sekreta, kašlja, stezanja i zviždanja u grudima". Za razblaživanje sekreta i iskašljavanje predlaže dinju (*Cucumis melo*) da "lako očisti grudi i prevenira mukusni materijal da zahvati pluća".³⁰

Udisanje mirisa luka, korijandera (*Coriandrum sativum L.*) i slačice (senfa) (*Sinapis alba L.*) je potrebno za izazivanje kihanja. Masaža grudi uljem kamilice i utopljanje pomažu da se rastopi sadržaj u plućima. Pored ovih lijekova, al-Razi u teškim slučajevima sugerira i puštanje krvi.³⁰



Slika 17. **Al-Razi** (846–930) je prvi opisao velike boginje i razlikovao ih od morbila (Dostupno zahvaljući Wikipediji

<http://en.wikipedia.org/wiki/Wikipedia>

Pristupano 05.09.2006. godine)

Ilustrativno je da al-Razi ne govori generalizirano o astmi, nego pominje pacijenta imenom, jer su arapski ljekari tvrdili da svaki pacijent zahtijeva poseban i jedinstven tretman. Ovaj princip sveobuhvatnog promatranja i stavljanja osobe u centar medicinskog rada je posebno aktuelan danas.

Sljedeći citat je samo dio kritičnosti neuobičajene za druge naučnike tog vremena, a koju al-Razi ima prema Galenovom radu. U knjizi **Sumnje o Galenu** on otvoreno suprotstavlja svoje ideje Galenovoj teoriji o ravnoteži četiri tekućine, tretmanu groznice i drugim teorijama. On je znao da ga zbog ovoga mogu optuživati za aroganciju i zato piše:

"Molio sam Boga da me usmjeri i vodi do istine prilikom pisanja ove knjige. Žao mi je što se suprostavljam i kritikujem Galena iz čijeg sam mora znanja i sam mnogo iskoristio. Ustvari, on je učitelj, ja sam učenik. Ipak, ovo duboko poštovanje i zahvala neće i ne treba da me spriječi od sumnje, kao što sam i uradio, šta je pogrešno u njegovim teorijama."

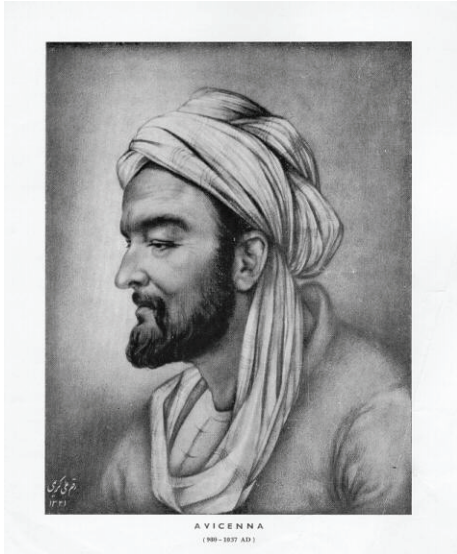
Al-Razi je napisao 184 knjige i članka, a pored medicine, značajan je alhemičar koji je otkrio sumpornu kiselinu, alkohol i njegovu upotrebu u medicini.

Abu-Ali al-Husayn ibn-Abdullah **ibn-Sina** (latinizirano ime Avicenna) (980–1037) je nazvan od svojih sljedbenika "Princ ljekara". Rođen je u selu Asfahana u blizini Bukhare. U desetoj godini je znao Kur'an napamet i bio veoma obrazovan na polju arapskih klasika, a u dvadeset prvoj godini je napisao prvo medicinsko djelo.

Napisao je više od 300 medicinskih, religijskih i filozofskih radova, od kojih su najznačajniji **Kitab al-Shifa** ("Knjiga o liječenju", u Europi poznata pod imenom "Sanatio") i **Al-Qanun al-Tibb** ("Medicinski zakonik"), medicinska enciklopedija sa više od milion riječi u kojoj je sistematizirao grčko i arapsko medicinsko znanje. "Al-Qanun al-Tibb" je vijekovima bio klasični medicinski udžbenik u Europi.

Ibn-Sina je podržao Galenovu teoriju da je astma zapušenje pluća ljepljivom tečnošću. Razlikovao je astmu kao paroksizmalni napad od

jednostavnog otežanog disanja. Uzrok ovom akutnom paroksizmu ibn-Sina vidi u spazmu pluća.³²



Slika 18. **Ibn-Sina** (Avicenna) (980–1037), značajna historijska ličnost koja je dala nemjerljiv doprinos ponovnog buđenja nauke u Europi. Sve do 1650. godine njegov "Al-Qanun al-Tibb" je bio zvanična knjiga na nekim europskim medicinskim fakultetima. (Dostupno zahvaljujući Wikipedia <http://en.wikipedia.org/wiki/Wikipedia> Pristupano 04.09.2006. godine)

Jean-Jacques Peumery u "Histoire illustrée de l'Asthme de l'Antiquité à nos jours" (Ilustrirana historija astme od antičkog doba do naših dana) smatra da se ibn-Sina treba prihvatiti kao prvi prethodnik teorije bronhospazma u patofiziologiji astme. Prema doktoru Willamu Osleru, "Al-Qanun al-Tibb" je ostao "medicinska biblija duže vremena nego bilo koji drugi rad". Nažalost, malo se zna u našoj zemlji o "sveukupnosti filozofije življenja kakvu je zamišljao i prakticirao liječnik i mislilac ibn-Sina".³³ Uprkos njegovom veličanstvenom doprinosu razvoju medicine i buđenja europske medicine iz dubokog srednjevjekovnog sna, danas se ibn-Sina rijetko pominje na Zapadu.

Moses Maimonides (1135–1204; arapsko ime Mussa ibn-Maymun ibn-Abdallah al-Kurtubi al-Israili), jevrejski rabin, ljekar i filozof, je nakon izгона iz Španije služio kao ljekar na dvoru slavnog **Saladina** (Salâh al-Dîn Abul-Afdal Yûsuf ibn al-Ayyûb, 1137–1193). Liječio je Saladinovog sina princa **al-Afdala** koji je bolovao od astme. U djelu **Makalah pi arabo** (Rasprijava o astmi) opisuje sveobuhvatni treman astme, uključujući odmor, dobru ličnu higijenu, masažu, higijenu okoliša, tjelesno vježbanje, smirenost i izbjegavanje opijuma.

Posebnu pažnju u savjetovanju princa Maimonides posvećuje ishrani da bi se spriječio napad astme. Zabranjeni su orasi, perad, mlijeko i leguminoze, zelena salata, sljez, tropska gomoljika, repa, karfiol, patlidžani, bundeva, špageti i makaroni.



Slika 19. **Moses Maimonides** na španskoj poštanskoj marki iz 1967. godine (Historic Centre of Cordoba, dostupno na <http://worldheritage.heindorffhus.dk/frame-SpainCordoba.htm> Pristupano 04.09.2006. godine)

Povoljna hrana su anis, nana, peršun, srnetina, ovčetina, zečetina, origano, svježa riječna riba i "juha od masne kokoške". Crno vino u umjerenim količinama kao Maimonidesov lijek izbora nije propisan sultanovom sinu iz religijskih razloga, ali ga je zamijenio napitkom od meda i začina. Ističe da hrana koja deblja može ugroziti život, osobito kod pacijenta sa astmom. Prejedanje je smatrao uzrokom mnogih bolesti (žgaravice, proljeva, padanja) i strogo je preporučivao obroke umjerene količine i sa ne previše različitih vrsta jela. Tjelesno vježbanje treba da je umjereno.³⁴

Posljednje poglavlje "Rasprave o astmi" Maimonides počinje ovim riječima: "Prva stvar koju treba razmotriti...je obezbjeđenje svježeg zraka, čiste vode i zdrave ishrane."³⁴

Ibn-Tufejl (Abu-Bakr Muhammad ibn-Abd-al-Malik ibn-Muhammad ibn-Tufayl al-Qaisi al-Andalusi, 1105–1185) je filozof, pjesnik, matematičar i ljekar iz Andaluzije (arap. al-Andalus), čiji značajni doprinos u shvatanju astme dugo nije bio otkriven. Latinizirano ime mu je Abubacer.

Njegova "Rasprava o astmi", pored poznatih činjenica, donosi i originalni doprinos, osobito u prepoznavanju značaja noćnih simptoma i bronhokonstrikcije: *"Krizu se uglavnom dešava noću zbog konstrikcije disajnih puteva."*³²

Smatra da se *"astma pojavljuje noću kada je vruće, i da su pluća prilikom pregleda distendirana, što je patognomični znak"*. U diferencijanoj dijagnozi navodi karcinom i ulceracije koje *"treba da dostignu određenu veličinu prije nego izazovu dispneju"*. Razmatrajući uzrok astme, ibn-Tufejl smatra da: *"Uzrok bolesti je povišen pritisak [u grudnom košu], protiv kojeg se pacijent bori energično."* Navodi da iskašljavanje donosi oboljelim olakšanje.³²



Slika 20. **Ibn- Tufejl** je znatno više poznat kao filozof nego kao liječnik. Njegov čuveni filozofski roman je **Hayy ibn-Yaqzan** ("Živi, sin Budnoga") u kojem se opisuje mladić koji odrasta sam na pustom ostrvu i koji u razmišljanju sam dolazi do istina u kojima se sučeljavaju filozofija i religija. Smatra se da je u njemu Danijel Defo našao uzor za roman "Robinzon Kruso".²⁷ (Slika zahvaljujući Filofofia en xarxa, dostupno na <http://www.pensament.com/filoxarxa/filoxarxa/Abentofail.htm> Pristupano 04.09.2006. godine)

Ibn-Tufejl pominje mnoge biljne lijekove za astmu koji nemaju ekvivalentne riječi u drugim jezicima i nemoguće ih je danas identificirati. Preporučuje u liječenju *"ispiranje bronhija, ali sa oprezom da se ne osuše"*.

Poznat je recept sa đumbirom i kiselim supstancama. Kao posljednje sredstvo liječenja u najtežim slučajevima navodi puštanje krvi, poslije kojeg je potrebno pacijentu dati *"šećera i dekokt biljke hendeba sa povećim komadom zrelog voća dobrog kvaliteta. Treba ga [voće] zgnječiti i posuti šećerom i anisom."*⁸²

Unani medicina

Danas u zemljama Azije, posebno u Indiji, Pakistanu, Avganistanu i Bangladešu, postoji priznati medicinski sistem Unani medicine koja ima korijene u antičkoj grčkoj i srednjevjekovnoj arapskoj medicini. Sam termin "Unani" na arapskom i persijskom znači "Grčka", a korijen je riječ "Ionia", tj. grčki naziv za Malu Aziju.

Unani ljekari rade kao kvalificirani ljekari sa fakultetskom diplomom i državnom dozvolom. Unani medicina je veoma bliska Ayurveda medicini, sa razlikom da je prva pod utjecajem islamske religije, a druga pod utjecajem vedske kulture.

Glavni zadatak Unani ljekara je da pomognu prirodnim silama da se izbore sa bolešću. Unani sistem slijedi teoriju četiri tjelesne tečnosti (*akhlāt*): *dam* (krv), *balgham* (flegma), *safra* (žuta žuč) i *sauda* (crna žuč), što je paralela sa *kapha*, *vata* i *pitta*, tj. tri *doshe* u Ayurveda medicini.³⁵

U Indiji postoji preko 40 fakulteta Unani medicine sa dodiplomskim i postdiplomskim programima, 150 Unani bolnica, više od 1.500 Unani dispanzera, te preko 40 velikih farmaceutskih kompanija koje proizvode Unani lijekove.³⁵

Renesansa i moderno doba



Njemački ljekar, filolog latiniziranog imena **Georgius Agricola** (rođeno ime Georg Bauer) poznat je kao otac mineralogije. On je prvi uspostavio vezu sa okolišnim zagađenjem i plućnim problemima. Mnoge plućne bolesti koje danas identificiramo kao pneumokonioze, tuberkuloza i karcinom pluća, Agricola je opisao pod imenom astma u svom čuvenom djelu **De re metalica** (O prirodi metala)³⁶

Slika 21. **Georgius Agricola** (1490–1555)

"Neki rudnici su veoma suhi tako da su potpuno bez vode; ta suhoća izaziva kod radnika još veću štetu zbog kopanjem nastale prašine koja prodire u dušnik i pluća i izaziva otežano disanje, bolest koju Grci nazivaju astma. Ako prašina ima korozivne kvalitete, ona izjeda pluća, i implantira se u tijelu; tako da oko rudnika Karpata ima žena koje su se udavale za sedam muževa, sve zbog toga što ova strašna konzumacija izaziva preranu smrt."



Slika 22. Originalna naslovna stranica **De re metallica**, 1556. godina

Girolamo Cardano (latinizirano ime Hieronymus Cardanus), italijanski ljekar, astronom i matematičar, je poznat po svom djelu **Ars magna** (Velika umjetnost), prvom djelu posvećenom algebri na latinskom jeziku. U svoje vrijeme je bio najpoznatiji liječnik Europe kojeg su pozivali da liječi vladare na mnogim dvorovima. Prihvatio je samo jedan takav poziv, jer je finansijska ponuda bila veoma visoka. Naime, John Hamilton, škotski nadbiskup, je 10 godina bolovao od respiratorne bolesti koja se postepeno pogoršavala do potpune životne ugroženosti. Najpoznatiji engleski ljekari, te dvorski ljekari francuskog kralja i njemačkog cara su bezuspješno pokušavali da ga izliječe.



Slika 23. **Girolamo Cardano** (1501–1576), slika sa prvog izdanja "Ars magna"

Čim je stigao u Edinburg, Cardano je posjetio nadbiskupa i potvrdio da njegov problem nije tuberkuloza, nego astma. Propisao je sveobuhvatan tretman koji se sastojao od dijete (bijeli luk), vježbanja i jahanja, hladnih kupki, pušenja duhana i neobičnih metoda liječenja koje "čiste mozak" sa korom kininovca (*Cinchona succirubra*). Međutim, nadbiskupovo stanje se naglo poboljšalo kada je Cardano naredio da se promijeni pernati ležaj i jastuk, jer je perje "đavolov korijen".³⁶

*"Poštovani Gospodar ne bi smio spavati iznad perja, nego nad neispredenom svilom i na tome treba insistirati. Zagrijavanje kičme i vene kave na pernatom ležaju bi izazvalo da se tvar direktno uspne u glavu. Jastuk treba da je od suhe fino isjeckane slame, a ako bi njegovoj Milosti bio pretvrd, mogao bi se ispuniti dobro isušenom morskom travom, ali nikako perjem."*³⁷

Očito je nadbiskup bio alergičan na perje, i sa promjenom pernate posteljine veoma brzo se oporavio. Cardano je primio 2.000 zlatnih kruna kao nagradu i odbio da ostane u Škotskoj. Zahvalan zbog izlječenja, nadbiskup je ponudio Cardanu svaku vrstu pomoći. Nakon dvije godine nadbiskup je pisao Cardanu da je potpuno ozdravio. Poznato je da je nadbiskup živio i aktivno se bavio politikom još 15 godina sve dok nije bio obješen.³⁸

Inkvizicija je 1570. godine pritvorila i ispitivala Cardana. Uhapšen je zbog izrade horoskopa Isusa Hrista, u kojem je događaje iz njegovog života pripisao utjecaju zvijezda, a ne božanske volje, te zbog korištenja arapskih brojeva u svojoj algebri. Međutim, u zatvoru je proveo samo nekoliko nedjelja, jer je nadbiskup molio tadašnjeg papu da oslobodi Cardana sljedećim riječima: *"Zato što je on naučnik koji se samo muči čuvanjem i liječenjem tijela u kojima Božije duše mogu živjeti u njihovoj najvećoj veličini"*.³⁹

Leonardo Botallo (1519–1587), italijanski ljekar i anatom, poznat je po opisu otvora između srčanih pretkomora, koji nosi njegovo ime *foramen ovale cordis* (*Ductus Botalli* ili *Foramen Botalli*).

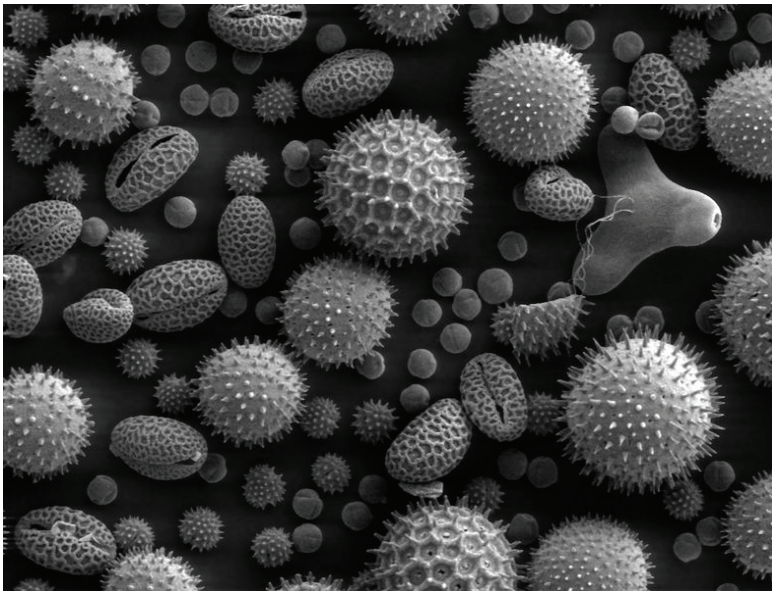
On je prvi europski ljekar koji je 1565. godine opisao simptome sezonske alergije – glavobolja, kihanje, te nadražen nos – koji se razvijaju u periodu cvjetanju ruža. Ovi simptomi su bili udruženi i sa znacima astme. Botallo, kao i al-Razi, ovu bolest naziva "groznica ruža" ili "ružina prehlada". Njegov tretman za ovu bolest je puštanje krvi.³⁶

Obojica su pogrešno optužili ruže i njihov polen. Danas je poznato da su za alergijski rinitis, konjuktivitis i astmu odgovorni poleni biljaka koje se oprašuju vjetrom. Anemofilne biljke (anemophilous – "voli vjetar") proizvode

ogroman broj laganih polenovih zrnaca koje vjetar raznosi i na taj način obavlja polinaciju. Ove biljke po pravilu imaju neugledne, male cvjetove.

Nasuprot njima, entomofilne biljke (entomophilous – "voli insekte"), poput ruža, se oprašuju insektima. One imaju prekrasne, raznobojne i mirišljave cvjetove, a proizvode krupna i ljepljiva polenova zrnca.

Uslov da polen neke biljke izaziva alergije, pored oprašivanja vjetrom, je da polen bude proizveden u velikim količinama i da ima alergene osobine.



Slika 24. **Polenska zrnca** različitih biljaka snimljena elektronskim mikroskopom (Izvor: Wikipedia http://hr.wikipedia.org/wiki/Slika:Misc_pollen.jpg Pristupano 31.08.2006. godine)

Alergijska svojstva polena potiču iz njihove građe bogate proteinima. Naprimjer, polenovo zrnce limundžika (ambrozije) sadrži 52 različita alergena.⁴⁰

Na našim prostorima polinoze počinju u rano proljeće. Biljke koje izazivaju alergije u rano proljeće su: **prava lijeska** (*Corylus avellana* L.), **joha** (*Alnus glutinosa* L.), **vrbe** (*Salix* sp.) i **brijestovi** (*Ulmus* sp.). Kasnije

u proljeće dominiraju poleni sljedećih biljaka: **breza** (*Betula* sp.), **bukva** (*Fagus* sp.), **javori** (*Acer* sp.) i **hrastovi** (*Quercus* sp.), **maslačak** (*Taraxacum officinale* Web.), **klupčasta oštrica**, **livadna mačica** (*Phleum pratense* L.), **medunika** (*Holcus lanatus* L.), **rosulje** (*Agrostis* sp.), **ljuljevi** (*Lolium* sp.), **vlasulje** (*Festuca* sp.) i **žitarije**. U ljeto i ranu jesen alergijske biljke su: **limundžik** (ambrozija), **lobode** (*Chenopodium* sp.), **kiselice** (*Rumex* sp.), **šćirevi** (*Amaranthus* sp.), **trpuci** (*Plantago* sp.), **crni pelin** (*Artemisia vulgaris*).⁴⁰ U zimskom periodu u primorskim krajevima alergije izazivaju poleni **masline** (*Olea europaea*).

Bronhokonstriksijska paradigma¹

Belgijanac **Johannes van Helmont**, jedan od osnivača biohemije, i sam obolio od astme, detaljno je opisao bolest 1607. godine. Značajan je njegov opis napada astme nakon udisanja kućne prašine i jedenja ribe. Procijenio je da je glavni problem kod astme smješten u bronhima. On je ponudio i patofiziološku osnovu astme: "*Pluća su kontrahirana ili privučena zajedno.*"²

Shvatanje patofiziologije astme sa bronhokonstrikcijom kao glavnim uzrokom zaokruženo je početkom XX vijeka kada je eksperimentalno dokazano suženje disajnih puteva zbog kontrakcije glatkih mišića. **T. G. Brodie** i **W. E. Dixon** u knjizi "Patologija astme" iz 1903. godine smatraju da je bronhokonstrikcija osnovni uzrok astme.²



Bernardino Ramazzini (1633–1714), italijanski ljekar, "otac medicine rada", prvi u djelu "De morbis artificum diatriba" (Bolesti radnika) povezuje astmu sa organskom prašinom na radnom mjestu. Jasno opisuje astmu pekara, osoba koje rukuju sa starom odjećom, radnika sa lanom, konopljom i svilom.⁴¹ Ukazuje da je rad u getu u uslovima prenapučenosti i loše ventilacije rizični faktor za nastanak ove bolesti kod radnika koji popravljaju stare madrace ili onih koji češljaju korištenu vunu.⁴²

Slika 25. **Bernardino Ramazzini** je savjetovao u knjizi **Bolesti radnika** da ljekari prilikom uzimanja anamneze postavljaju pitanja koja je preporučio Hipokrat, ali da dodaju još jedno pitanje: "**Koje je vaše zanimanje?**" (*De Morbis Artificum Diatriba*, 1770.)

¹ Termin[0] bronhokonstriksijska paradigma, paradigma nervnog sistema, alergijska paradigma, medijatorska paradigma, upalna paradigma, paradigma Th2 stila upale, paradigma urođene imunosti i genska paradigma su preuzeti iz članka "A Centennial History of Research on Asthma Pathogenesis", M. J. Waltera i M. J. Holtzmana, objavljenog u "American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology". 32; 483-489, 2005

Charles John Floyer (1649–1734), koji je, također, imao astmu, napisao je knjigu posvećenu ovoj bolesti (*A Treatise of the Asthma – Rasprava o astmi*) 1698. godine sa detaljnim opisom znakova i simptoma, liječenja, prevencije i prognoze. Njemu se pripisuje zasluga za definiranje astme i njeno odvajanje od ostalih bolesti koje su praćene otežanim disanjem, zviždanjem i kašljem.² Floyer je istakao značaj hereditarne komponente astme, nabrojao faktore pogoršanja (zagađenost zraka, hladan zrak, vježbanje, san, psihološki stres, infekcije). On opisuje dvije vrste astme: **stalnu i epizodičnu**.

U terapiji preporučuje hladne kupke: *"Siguran sam da tople kupke nisu odgovarajuće za astmu, ali hladno je veoma korisno, svako jutro piti vodu, brijati se često, prati glavu svako jutro i hladna kupka mjesečno ili svakih 14 dana."*¹²

Engleski ljekar **John Bostock** (1773–1846) je 1819. godine, u svojoj 46-toj godini, opisao ličnu bolest u djelu **Slučaj periodične afekcije očiju i grudi**. On je svoju bolest nazvao **ljetni katar**, a ubrzo će dobiti ime **žetelačka groznica** (hay fever). On je od devete godine života patio od sezonske očne i nazalne iritacije koja je bila udružena sa traheobronhalnim simptomima.

Bostock je vlastito iskustvo opisao ovako: *"Okolo sredine juna svake godine javljaju se sljedeći simptomi žarenja i punoće u očima, prvo na ivicama kapaka, ali nakon nekog vremena u cijelim očima... karakterizirano je sa kombinacijom najakutnijeg svraba i oštrem boli... zatim počinje iritacija nosa, kihanje... dolazeći u nepredviđenim intervalima. Kihanje je pridodato stezanje u grudima i otežano disanje..."*¹⁶

Tokom svoje bolesti Bostock je bezuspješno probao brojne tretmane: puštanje krvi, čišćenje, rigorozne dijetete, razne tonike, čelik (vjerovatno u svrhu hlađenja), opijum, živu, hladne kupke i digitalis koji je bio veoma popularan u to vrijeme i korišten je skoro za sve bolesti.⁴³

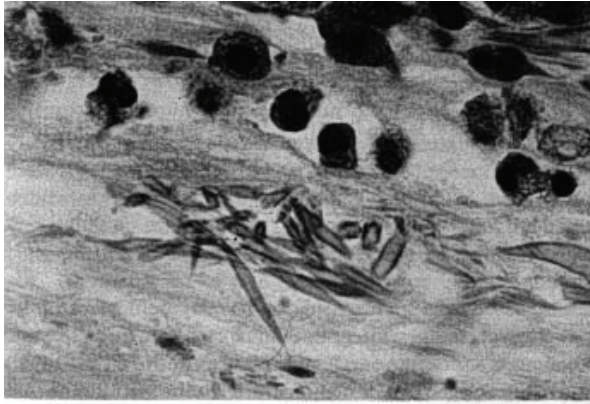
Prvi poznati **kožni test** ubadanjem u medicinske svrhe izveo je 1656. godine francuski ljekar, botaničar i hemičar **Pierre Borel** (1620–1689). Unosio je bjelance u kožu da bi dokazao osjetljivost na jaja.⁴⁴



Slika 25. **John Bostock** (zahvaljujući Clendening Library Portrait Collection, dostupno na clendening.kumc.edu/dc/pc/bostock.jpg Pristupano 04.09.2006. godine)

Engleski doktor **Charles Harrison Blackley** (1820–1900), koji je bolovao od astme, je nakon višegodišnjeg eksperimentiranja sa unošenjem polenovih zrnaca u sve tjelesne otvore, 1865. godine napravio lancetom abraziju na koži veličine pola centimetra i na nju stavio zrnca polena trave i vlažnu lanenu krpicu. Abraziju je zavio okluzivnim zavojem. Ubrzo su nastupili intenzivni svrbež i urtikarija. Na taj način je dokazao da polen izaziva astmu i alergijski rinitis, a ujedno je postao rodonačelnik kožnog testiranja. Svoja zapažanja je objavio u djelu "Eksperimentalna istraživanja uzroka i prirode *catarrhus aestivus*" (Žetelačka groznica i žetelačka astma) [Experimental researches on the causes and nature of *catarrhus aestivus* (Hay Fever or Hay-Asthma)] 1873. godine.⁴⁵ Blackley je prvi izumio spravu za brojanje polenovih zrnaca u zraku. Njegov brojač je bio komad stakla premazan ljepljivom supstancom. Polenova zrnca je brojao pod mikroskopom. Na veoma sličnom principu rade današnji brojači polenovih zrnaca u zraku.

Sredinom **XIX** vijeka su **Jean-Martin Charcot**, **Ernst Viktor von Leyden** i **Charles-Philippe Robin** opisali duge dipiramidalne mikroskopske kristale u sputumu oboljelih od astme i parazitarnih oboljenja pluća. Ovi kristali su nazvani **Charcot-Leydenovi kristali**. Vrlo brzo su postali znak eozinofilne upalne infiltracije kod astme. Tek se 1980. godine otkrilo da je u sastavu ovih kristala enzim lizofosolipaze koja se nalazi u eozonofilima.⁴⁶



Slika 26. **Charcot-Leydenovi kristali**

dostupno na

http://www.som.tulane.edu/classware/pathology/medical_pathology/New_for_98/Lung_Review/Lung-26.html

Kratka historija auskultacije i perkusije

Podaci sa Ebersovog i Smithovog papirusa (oko 1.700 godina pr.n.e.) ukazuju da su staroegipatski ljekari u svom metodu rada koristili sličan obrazac koji se koristi i danas. Rad sa pacijentom se sastojao od razgovora, pregleda, postavljanja dijagnoze i liječenja. U pregledu su koristili osluškivanje unutarnjih tjelesnih zvukova.

Kasnije, u antičkoj Grčkoj, oko 340 godina pr.n.e., Hipokrat koristi direktno prislanjanje uha na grudni koš i protresanje tijela za ramena (succussio). Smatrao je da je bitno da se razlikuje zvuk nakupljene tečnosti od gnoja.

Caeleus Aurelianus oko 200. godine koristi direktnu auskultaciju u svrhu dijagnosticiranja bronhitisa.

U XVI vijeku slavni francuski hirurg **Ambroise Paré** (1510–1590) opisuje dijagnostiku tekućine u grudnom košu pomoću direktne auskultacije: "Ako je u pitanju tečnost u grudnom košu, može se čuti zvuk kao klokotanje napola napunjene flaše".

Austrijanac **Joseph Leopold Auenbrugger** je počeo primjenu perkusije 1754. godine kao ljekar volonter u Španskoj vojnoj bolnici u Beču. Suočen sa brojnim respiratornim bolestima i nalazima autopsije koja su ukazivala na torakalne izljeve, počeo je prstima perkutovati zidove grudnog koša kao što je to njegov otac radio sa vinskim buradima da bi odredio nivo tekućine u njima. U monografiji "**Novo otkriće**" (*Inventum Novum*) 1761. godine opisao je razne perkutorne zvukove klasificirajući ih kao visokotonske, potmule i tupe.⁴⁷ Također, Auenbrugger je opisao **fremitus**, odnosno vibracije zida grudnog koša proizvedene glasom i dahom.

Ideja o perkusiji nije naišla na dobar prijem kod njegovih suvremenika. Čak ga je odbacio i njegov mentor **van Swieten** kome je posvećeno "Novo otkriće". Auenbrugger je morao napustiti Špansku vojnu bolnicu. Drugi su ga napali da ideja nije nova i da je korištena još u doba Hipokrata.



Slika 27. **Joseph Leopold Auenbrugger** (1722–1809) je umro u dubokoj starosti, predviđevši na osnovu kliničke slike tačan sat svoje smrti. (Medical University of Vienna, Vienna AUSTRIA, Institute for the History of Medicine, dostupno na www.univie.ac.at/.../auenbrugger_biographie.htm Pristupano 28.08.2006. godine)

Međutim, njegov rad je imao za promotora slavnog Napoleonovog ljekara **Jean-Nicolas Corvisarta** (1755–1821). Sam je Napoleon bio iznenađen kada je doktor Corvisart prilikom pregleda lupkao prstima po njegovom grudnom košu. Monografiju "Novo otkriće" je 1808. godine preveo sa latinskog na francuski dodavši na originalnih 49 svoju 351 stranicu.⁴⁸

U uvodu prijevoda doktor Corvisarta je napisao:

*"Veoma dobro znam koliko malo ugleda dobivaju prevodioci i komentatori, i lako sam mogao da se uzdignem na nivo autora da sam obradio novu Auenbruggerovu doktrinu i objavio nezavisni rad o perkusiji. Međutim, na taj način bih žrtvovao Auenbruggera u ime svoje taštine, što nisam voljan da uradim. Njega i to lijepo otkriće, koje sa pravom pripada njemu, želim ponovo prizvati u život."*⁴⁹

Ubrzo, početkom XIX vijeka, perkusija postaje redovna dijagnostička metoda u radu europskih ljekara i šire.

Rene Laennec je u to vrijeme bio mlađi ljekar u službi dr. Corvisarta. On je oko 1816. godine izumio stetoskop za vrijeme rada u bolnici Necke u Parizu. Da bi izbjegao prislanjanje uha na grudi veoma punašne mlade žene koja je navodno imala srčane tegobe, napravio je tubu od savijenog papira i tako je auskultirao. Bio je iznenađen kako je dobro čuo srčane tonove koji su se jasno razlikovali od zvuka disanja.

"Savio sam listove papira u oblik cilindra, postavio jedan kraj na područje srca, a drugi na svoje uho i bio sam nemalo iznenađen i zadovoljan kada sam shvatio da mogu tako da čujem srčanu akciju mnogo jasnije i određenije nego ikada prije sa neposrednim prislanjanjem uha."²

Ubrzo je papir zamijenio drvenim cilindrom dugim oko 30 cm, koji je kao izvrstan stolar sam napravio. U početku je novom instrumentu dao jednostavno ime **cilindar** ("le cylindre"). No, kasnije, ime cilindar zamjenjuje novim, više naučnim, imenom **stetoskop** – kovanicom od grčkih riječi **stéthos** (στήθος) – **grudi** i **skopé** (σκοπή) – **pregledanje**.

Evidentirao je sve zvukove koje je čuo na živim pacijentima i uspoređivao ih sa obdukcionim nalazima onih koji su umrli. Svoja zapažanja je objavio 1819. godine u djelu "**Posredna auskultacija**" (De l'auscultation mediate). Ubrzo stetoskop postaje sastavni dio opreme i statusni simbol svakog ljekara.

Slika 28. *Drveni stetoskop "le cylindre" iz dva dijela koji je pripadao Laennecu (Scotland and Medicine, Collections, Connections, Museums (dostupno na <http://www.scotlandandmedicine.com/site/CMD=PIDDETAIL/PICID=48/72/6/default.aspx>)*



Leannec je opisao u sputumu oboljelih od astme mala, okruglasta tjelašca propusna za svjetlost, koja se po njemu zovu **Lenekovi biseri**. Ako plutaju u vodi, postanu spiralnog oblika (**Curschmannove spirale**, po njemačkom ljekaru **Heinrichu Curschmannu**, 1846–1910).

² Prijevod sa engleskog prijevoda Johna Forbesa 1821. godine

Pored ovoga, Laennecov doprinos medicini je opis ciroze jetre, melanoma, bronhiektazija i posebno rad na tuberkulozi. Shvatio je da se astma razlikuje od emfizema i tuberkuloze, što se u to vrijeme poistovjećivalo.

I sam obolio od astme, Laennec nije smatrao ovu bolest smrtonosnom; čak naprotiv, mislio je da astma dodjeljuje oboljelom izuzetno dug život. Za liječenje astme je propisivao biljku scilla, ipekakuanu, narkotike, razrijeđenu hidrocijaničnu kiselinu, olovni oksid i kiseonik.

Škotski ljekar ser **John Forbes** (1787–1861) u prevodu Laennecovog djela na engleski jezik 1821. godine prvi put pominje riječ auskultacija (auscultation – slušanje) kao medicinski termin.



Slika 29. **René Théophile Hyacinthe Laennec** (1781–1826) auskultira pacijenta u bolnici (National Library of Medicine, History of Medicine collection)

Prvi savitljivi stetoskop je načinio **Johann A. Duncker** 1819. godine, koji je umjesto drveta postavio cijev od kože, a zvono je bilo od metala. Sljedeći iskorak je uradio **P. A. Piorry** 1835. godine, izrađivši savitljivi stetoskop sa zvonom od slonovače koji je ujedno služio za perkutovanje (pleksimetar).



Slika 30. **Piorry stetoskop** (Dostupno na <http://www.antiquemed.com/tableofcon.htm> Pristupano 28.08.2006. godine)

Njujorčanin **George P. Cammann** je 1843. godine razvio savitljivi stetoskop pomoću kojeg su se zvukovi mogli slušati simultano na oba uha. Njegov stetoskop iz 1851. godine je imao zvono od ebanovine, te savitljivi dio od metalne spirale prekrivene svilom potopljenom u elastičnu gumu. Olive, dio koji ulazi u ušne kanale, su bile napravljene od slonovače. Originalni Cammannov stetoskop je 1890. godine dobio čeličnu oprugu između metalnih cijevi za uši.



Slika 31. **Cammannov stetoskop** iz 1851. godine. Danas postoje samo dva očuvana modela sa ugraviranim autorovim imenom. Primjećuje se da je ovaj prvi binauralni stetoskop znatno kraći od današnjih modela. (Dostupno na <http://www.antiquemed.com/tableofcon.htm> Pristupano 28.08.2006. godine)

Nakon toga je bilo samo malo promjena na stetoskopima dok poznati kardiolog **David Littmann** nije 1960. godine kreirao novi stetoskop sa izvanrednim akustičkim sposobnostima. On je opisao svoj "idealni" stetoskop 1961. godine u časopisu Američkog medicinskog udruženja (JAMA). Sprava treba da ima "otvoreno zvono za primanje niskotonskih zvukova i zatvoreno zvono sa napetom plastičnom dijafragmom za eliminiranje niskotonskih zvukova, čvrste cijevi sa jednom šupljinom, najkraću praktičnu dužinu, oprugu sa preciznom napetošću da drži cijevi za uši odvojenim, i da je lagana i prikladna za nošenje i upotrebu".

Danas postoje elektronski stetoskopi koji transformišu zvuk u električne impulse koji potom budu pojačani i opet pretvoreni u zvuk pomoću malih zvučnika. To se postiže na više načina: jednostavnim stavljanjem mikrofona na grudi (značajan utjecaj drugih zvukova iz okoline), piezoelektričnim

kristalom (*Welch-Allyn's Meditron stethoscope*) ili elektromagnetnom dijafragmom sposobnom da konvertuje zvuk u elektromagnetno polje (*Think-labs*).



Slika 32. Originalni **Littmann stetoskop** iz 1961. godine

(Dostupno na <http://www.antiquemed.com/tableofc/on.htm>)

Pristupano 28.08.2006. godine)

Postoje i elektronski stetoskopi koji mogu, pored slušanja zvukova, simultano pokazivati fonokardiogram i elektrokardiogram na LCD displeju (*CADIscope Electronic ECG Stethoscope*).

Prednosti elektronskih stetoskopa su da pojačavaju zvuk i do 50 puta, mogu ga snimiti, a nalazi se mogu kasnije u miru analizirati ili se mogu poslati elektronskom poštom radi konsultacije sa drugim stručnjacima. Ovako snimljeni zvukovi raznih poremećaja su idealno sredstvo za podučavanje studenata i mladih ljekara.



Slika 33. **Welch Allyn Meditron Electronic Stethoscope Systems** (dostupno na

<http://www.leswilkins.com/welch.htm> Pristupano 28.08.2006. godine)

Neurogena paradigma

Englez **Henry Hyde Salter** (1823–1871) je napisao najbolju knjigu o astmi u XIX vijeku, u kojoj je sumirao sva tadašnja znanja o ovoj bolesti. On je kao dječak prebolovao veliki kašalj, nakon čega je dobio astmu. Njegov doprinos istoriji astme je opis eozinofila u sputumu, identifikacija životinjske dlake, hrane, pića, umora i dima kao trigera za napad astme. Diskutujući o napadima astme izazvanim milovanjem mačke, spavanjem na pernatom jastuku ili prolaskom kroz prodavnicu živine, on je napisao: *"Neko bi teško povjerovao u ove događaje, da ih nije vidio u realnosti."*

Posebno značajan doprinos Saltera je ukazivanje na hereditarni karakter astme. Tvrdio je da je našao *"jasne tragove nasljednosti... u dva slučaja od svakih pet"*. Njegove tvrdnje su kasnije potvrđene istraživanjima koja su pokazala da se kod prvih srodnika astma pojavljuje u prevalenci 20-25% za razliku od opšte populacije gdje je prevalenca manja od 4%.⁵⁰

U tretmanu astme je preporučivao pušenje stramoniuma i jaku kafu (kofein). Definirao je astmu kao: *"paroksizmalnu dispneju čudnog karaktera, obično periodičnu sa intervalima zdravog disanja između napada"*.⁵¹

Po dr. Salteru, u patofiziološkoj osnovi astme je *"iskrivljena nervna akcija"* koja izaziva kontrakciju disajnih puteva.²

"Kasnije sam upoznao sljedeći slučaj, u kojem mi je rečeno da mali dječak ima astmu. On je našao u svojoj bolesti pogodnu odbranu od popravljavanja ponašanja: 'Ne grdi me', rekao bi kada bi izazvao očevo nezadovoljstvo, 'ili ću imati astmu', i imao bi napad: njegov strah bješe tačan kao i njegovo ubjeđenje." Salter je, ustvari, oživio ideju staru više od 200 godina kada je 1684. godine **Thomas Willis** smatrao da je astma *"izmješana djelimično sa manjkavosti u bolesnoj građi pluća i djelomično sa manjkavosti nerava i nervnih vlakana koja se pojavlju u dijelovima koji dišu."*

Kanadski ljekar **William Osler** (1849–1919) je prvo smatrao da je astma upalna bolest, ali se kasnije priklonio mišljenju da je u pitanju neurogena bolest.



Slika 34. **William Osler**, poznati ljekar i profesor. Poznat je njegov aforizam: "Jedna od prvih ljekarovih dužnosti je da nauči mase da ne uzimaju lijekove."⁵² (Foto zahvaljujući antiquescientifica.com/photo_William_Osler.jpg Pristupano 05.09.2006. godine)

U svom prvom izdanju knjige **Medicinski principi i praksa** (Principles and Practices of Medicine) iz 1892. godine Osler povezuje poremećaj disajnih puteva sa nizom patoloških promjena, uključujući edem bronhijalne sluznice, upalu i produkciju "želatinoznog" mukusa.

"Astma je termin koji je primijenjen na brojna stanja udružena sa dispnejom... Od brojnih teorija sljedeće je najvažnije:

- 1. Uzrokovana je spazmom bronhijalnih mišića.*
- 2. Napad je zbog otoka membrane bronhijalne sluznice.*
- 3. U mnogim slučajevima postoji posebna forma upale u malim bronhiolama."*

U četvrtom izdanju iste knjige 1901. godine piše: *"Napadi mogu biti izazvani refleksno, iritacijom nazalne mukoze i također, indirektno, utjecajem refleksa iz želuca, crijeva ili genitalnih organa."* Kao tvari koje mogu izazvati napad navodi: mirise, posebno cvijeće i slamu, životinjske izlučevine, kožu, dlake, osobito konja, psa i mačke, određenu hranu i strah ili žestoke emocije.

Čak je Osler, kao i Laennec, tvrdio na početku XX vijeka da nikada nije vidio smrt od astme i smatrao je da "*astmatičari sopte u duboku starost*". On 1912. godine u liječenju astme preporučuje inhalaciju hloroforma, intramuskularno pilokarpin, topli viski, strihnin, morfijum, cigarete atropina, te kiseonik.

Nejasna patofiziologija astme u to doba se ilustrira i u djelu **Rolla L. Thomasa** iz 1907. godine **The Eclectic Practice of Medicine**. On je kao sinonime astme naveo termine spazmodična astma, nervna astma i bronhijalna astma. U dijelu posvećenom patofiziologiji piše:

"Svi se autori slažu da postoji nenormalno stanje respiratornog centra ili njegovih komunikacionih puteva, ali tačna priroda pobuđujućeg centra ili uzroka je nepoznata.

To može biti zbog, u nekim slučajevima, bronhijalne iritacije ili akutnog bronhitisa; on najmanje može dati poticaj za paroksizam. Udisanje određenih isparenja ili gasova, ili iritirajuće prašine, i ponekad mirisa biljaka ili životinja, su dovoljni da uzrokuju napad.

*Veliki postotak slučajeva je zbog refleksnih uzroka, poremećaj je u udaljenim dijelovima, kao što su želudac, maternica, jajnici, uretra ili rektum.*¹⁶³

Neurogena paradigma u patofiziologiji astme, osobito popularna na početku XX vijeka, održala se u nekim segmentima i do danas. U osnovi ovog modela leži činjenica da su pluća inervirana sa simpatikusom, parasimpatikusom i neadrenegičnim neholinergičnim nervnim sistemom (NANC). Bronhijalni tonus je balansiran aktivnošću ova tri nervna sistema.

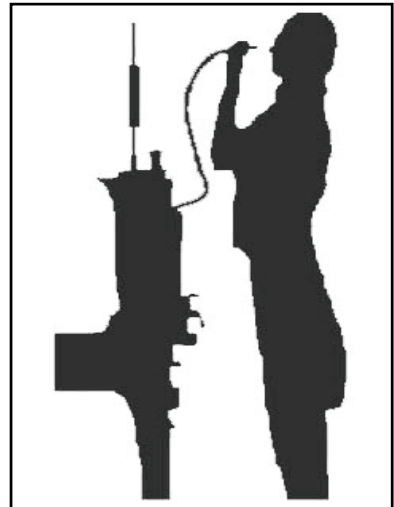
Simpatikus ima malo direktne inervacije disajnih puteva, ali glatki mišići na sebi imaju beta 2 adrenergične receptore koji snažno reagiraju na cirkulirajuće kateholamine. Podražaj beta 2 receptora izaziva relaksacija glatkih mišića i bronhodilatacija. Parasimpatikus direktno izaziva bronhokonstrikciju i pojačano lučenje mukusa. Danas istraživače posebno interesira NANC nervni sistem čija aferentna nociceptivna senzorna vlakna reagiraju na štetne tvari i otpuštaju brojne podražajne neuropeptide (tahikini,

peptid povezan sa kalcitonin genom i gastrin oslobađajući peptid). Oslobođeni neuropeptidi izazivaju bronhokonstrikciju, vazodilataciju i lučenje mukusa. Eferentna vlakna NANC sistema luče inhibitorne neuropeptide (vazoaktivni intestinalni peptid, azotni oksid i druge) koji izazivaju bronhodilataciju i vazodilataciju.²

Kratka istorija spirometrije

Hirurg, ali i virtuozni violinista, **John Hutchinson** je izumio spirometar 1846. godine koji se sastojao iz kalibriranog zvona uronjenog u vodu. Ova sprava je bila u stanju mjeriti obim izdahnutog vazduha. Skovao je termin **vitalni kapacitet** koji direktno ovisi o visini, a obrnuto je proporcionalan životnoj dobi osobe. Ukazao je da tuberkuloza i srčana insuficijencija kod rudara znatno smanjuju vitalni kapacitet.⁵⁴

Njegov izum je loše prihvaćen u tadašnjem Londonu, i on razočaran emigrira u Australiju, ostavivši ženu i troje djece. Iako spirometar, kao i tlakomjer (izumljen 1896. godine), na veoma jednostavan način mjeri vrijednosti veoma složenih procesa, njegova primjena u medicini nije našla tako široku primjenu i zadržana je samo u okviru pulmologije.



Slika 35. **John Hutchinson** (1811–1861) objašnjava ispravan stav prilikom korištenja svog spirometra (silueta).

Usavršeni oblik spirometra napravio je **Wintrich** 1857. godine. On je na osnovu istraživanja 4.000 osoba zaključio da vitalni kapacitet ovisi od dobi, tjelesne visine i težine. **E. Smith** je razvio prenosivi spirometar 1859. godine.⁵⁵

Doktor Salter je 1866. godine dodao kimograf na spirometar, tako da su se mogle mjeriti vrijednosti volumena tokom vremena.

Dvadesetih godina XX vijeka **H. W. Knipping** i **Brauer** uvode ergospirometriju koja omogućava mjerenje prilikom fizičkog rada.

Francuski farmakolog **Robert Tiffeneau** (1910–1961) i suradnici su prvi 1947. godine predložili da se koristi odnos forsiranog ekspiratornog volumena u jednoj sekundi i vitalnog kapaciteta (FEV_1/FVC =Tiffeneau index).⁵³ **E.C. Leuallen** i **W.S. Flower** su 1955. godine doprinijeli spirometriji uvođenjem maksimalnog izdisajnog testa ($FEV_{25-75\%}$).⁵⁵

"Nasreću, industrija je razvila moderne spirometre, jednostavne, tačne, lake za rukovanje koji mjere ključne vrijednosti (FEV_1/FEV_6 i FEV_1/FVC). Programi novih spirometara mjere vrijednosti volumena izdahnutog zraka u šest sekundi i daju vizuelnu indikaciju spirometra."⁶² Također, novi uređaji daju komentar normalnih vrijednosti, odnosno stepena opstrukcije ili restrikcije.



Slika 36. Moderni prenosivi **spirometar** podesan za rad i u kućnim uslovima (*Vitalograph Spirometry, MedexMedical*)

Zbog značaja spirometrije za respiratorna oboljenja, njegove prediktivne vrijednosti prognoze preživljavanja kod srčane insuficijencije, karcinoma pluća i opšteg mortaliteta, te zbog velike prevalencije pušenja, nastoji se proširiti upotreba spirometra u svim ordinacijama primarne zdravstvene zaštite.

Engleski bioinženjer **Basil Martin Wright** (1912–2001) sa suradnicima konstruiše mjerač vršnog protoka (peak flow meter) 1959. godine.⁵⁸

Campbell je dizajnirao jeftin i jednostavan za upotrebu mjerač vršnog mjernog protoka 1974. godine, i tako je dobiven instrument za ordinaciju svakog ljekara i kuću svakog pacijenta.⁵⁹



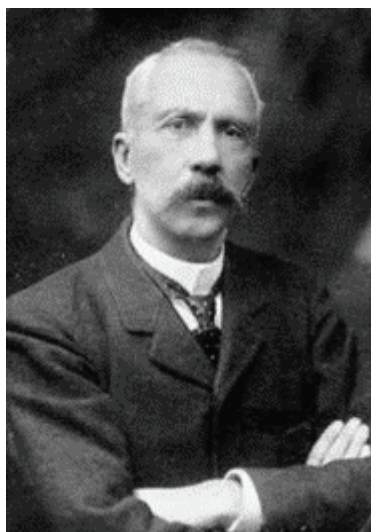
Slika 37. **Mjerač vršnog ekspiratornog protoka** mjeri sposobnost pluća da brzo izdahnu zrak

Mjerači vršnog protoka su postali standard u kontroli i samokontroli astme. Njihova uloga u astmi je: određivanje težine i stepena astme, provjera uspješnosti i monitoring tretmana, te rano otkrivanje pogoršanja astme. Redovno mjerenje vršnog protoka i podešavanje tretmana ovisno o njegovim rezultatima predlaže većina internacionalnih i nacionalnih vodiča za astmu.^{60, 61}

U posljednje vrijeme su brojna istraživanja koja provjeravaju tačnost vrijednosti raznih mjerača vršnog protoka, ispravnost tehnike mjerenja i implikacije na promjene u liječenju oboljelih od astme.^{62, 63}

Alergijska paradigma

Francuzi **Charles Richet**, fiziolog, i **Paul Portier** (1866–1962), liječnik, su proučavali toksičnost žarnjaka (moruzgva, vlasulje). U nastojanju da otkriju toksičnu dozu davali su otrov psima. Psi koji su preživjeli su nakon nekog vremena dobivali drugu dozu. Richet je očekivao da će psi nakon prve injekcije imati odgovarajući imunitet na otrov. Na njegovo iznenađenje, i znatno manje doze otrova u drugoj injekciji su naglo ubijale pse. Umjesto zaštite (profilaksa) desilo se nešto sasvim obrnuto, pa je Richet 1902. godine ovoj pojavi dao ime *anafilaksa* (*anaphylaxis*: *ana* (*να*) – "gore, ponovo, nazad, protiv" + *phylaxis* (φύλαξις) – "zaštita, čuvanje") što bukvalno znači "bez zaštite".^{64, 65}



Slika 38. **Charles Richet**, dobitnik Nobelove nagrade za svoj pionirski rad 1913. godine

Zasluga za prvi opis anafilatičke reakcije pripada Richeteu i Portieru, mada je **Edward Jenner**, pionir vakcinacije, opisao 1798. godine da pacijenti pri inokulaciji druge doze vakcine dobivaju veoma jake reakcije. Francuski liječnik **Francois Magendie** je 1839. godine primijetio da zečevi koji su dobro podnosili prvu dozu albumina iz bjelanceta ponekad umiru naglo prilikom druge injekcije.

Njemački ljekar **Alfred Wolff-Eisner** (1877–1948) je 1906. godine iznio ideju da žetelačka groznica (alergijski rinitis) u svojoj osnovi ima anafilaktičku reakciju u nosu izazvanu polenom. Uveo je termine *polenska bolest* i *polenska senzitivnost*. Očito je bilo, a i lako dokazivo, da je polen (odnosno njegovi proteini) povezan sa alergijskim rinitisom, i njegova ideja je veoma brzo bila opšteprihvaćena.³⁷

Bečki pedijatar **Clemens von Pirquet** je 1906. godine skovao termin *alergija* (od grčkih riječi "allos" – drugi, promijenjen, izmijenjenog stanja i "ergon" – reakcija, djelo). Primijetio je da prilikom davanja druge injekcije konjskog seruma kod pacijenata nastaje brža i snažnija reakcija. Ubrzo je uvidio i da tuberkulin (pročišćeni proteinski derivat) iz Kohovog bacila (1882. godine **Robert Koch**) ubrizgan supkutano izaziva sličnu reakciju. **Charles Mantoux** (1877–1947) je proširio Kochov i Pirquetov rad, i razvio je endodermalni dijagnostički test za tuberkulozu 1907. godine koji je dobio ime Mantoux test.

Istraživajući anafilaktičku reakciju na zamorcima, **John Auer** i **Paul Lewis** 1910. godine daju sljedeći opis patoloških promjena na plućima:

"Ubrzana anafilaktička smrt zamorca uzrokovana je asfiksijom; prestanak disanja je dodatak toj asfiksiji... Asfiksija je očito izazvana tetaničkom kontrakcijom glatkih mišića bronhiola, koje postepeno zatvaraju svoj lumen, tako da konačno zrak ne može ući ili napustiti pluća, pa bez obzira koliko snažni bili respiratorni naponi; životinja je ugušena".⁶⁶

Ubrzo nakon ovog opisa, **Samuel J. Meltzer** (1851–1920) je uočio da ovaj model anafilakse sa suženim i otečenim disajnim putevima veoma liči na patološke nalaze kod astme i smatra da je astma anafilaktički fenomen. Ovu ideju je potkrijepio sljedećim činjenicama o anafilaktičkom šoku, a koje su slične astmi i alergijskom rinitisu:

"(a) U anafilaktičkom šoku dolazi do bronhokonstrikcije. (b) Konstrikcija je periferna i nije centralnog porijekla. (c) Atropin olakšava anafilaktički šok."³⁷

Ubrzo ideja astme kao anafilaktičke reakcije dobiva i brojne protivnike. Njihov argument je bio da se kod mnogih oboljelih ne mogu pronaći antitijela u krvi. Osnivač čuvenog *The Journal of Immunology* (Imunološki žurnal) **Arthur Fernández Coca** smatra 1920. godine da astma nije analogna anafilaktičkoj reakciji kod životinja. On i **Robert Anderson Cooke** opisuju antigen specifičnu reakciju sa jasnim imunološkom karakteristikama, ali bez mogućnosti da se otkriju antitijela u plazmi, i nazivaju je **atopija** (grčki *ατομία*: a – izvan, bez; topos – mjesto; izvan mjesta, bez logike, nepoznata bolest). Poticajne antigene su nazvali *atopeni*, a misteriozne faktore iz plazme koji sudjeluju u hipersenzitivnoj reakciji *atopijski reagini*.⁶⁷

Američki dermatolog **Marion Baldur Sulzberger** (1895–1983) dodaje 1933. godine astmi i alergijskom rinitisu treću atopijsku bolest – atopijski dermatitis (eng. eczema).⁶⁸

Kožna testiranja sa različitim alergenima su ustanovila da mnoge supstance mogu izazvati pogoršanje astme, pa su često osobe osjetljive na više supstanci.⁶⁹

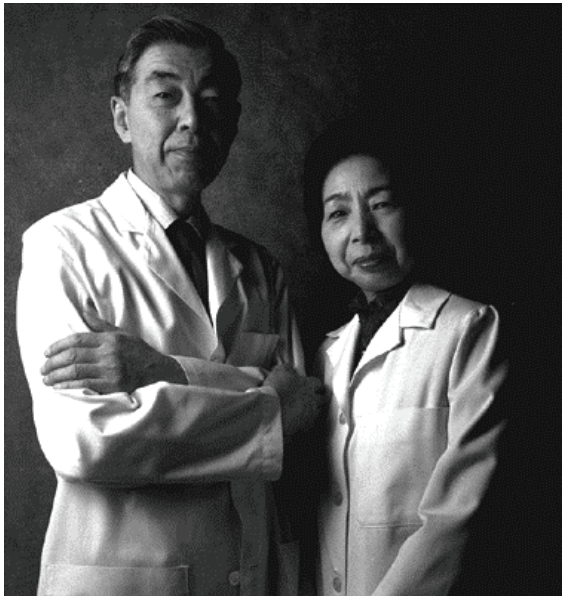
Za rutinska kožna testiranja **H. K. Detweiler** 1927. godine predlaže sljedeće grupe materijala:

"Poleni: junska trava, vriježasta rosulja, mačiji repak, klupčasta oštrica, limundžik (ambrozije), glavočike i tratinčica, *ostalo*: korijen irisa i kućna prašina; *životinjski otpad*: konjska perut, dlake mačke, stoke, psa, zeca, ovčija vuna, perje kokoške, guske i patke. Od hrane sljedeće predstavnike: *žitarice*: pšenica, zob, kukuruz, riža i raž; *meso*: govedina, svinjetina, janjetina i piletina; *ribe*: losos, skuša, jezerska pastrmka i bijela riba; *povrće*: krompir, kupus, špinat, cvjetača, luk, pastrnak, repa, zelena salata i celer; *voće*: narandže, paradajz, jabuka, breskva, šljiva, ananas; *ostala hrana*: mlijeko i jaja."⁶⁷

Jedan od najpoznatijih i najslavnijih medicinskih eksperimenata su 1921. godine izveli ginekolog **Heinze Küstner** (1897–1931) i bakteriolog **Carl Wilhelm Prausnitz** (1861–1933). Küstner je bio alergičan na kuhanu

ribu koja je kod njega izazivala svrab sa otokom kože, kihanje, kašalj i povraćanje. Prausnitz je smatrao da u Küstnerovom serumu postoje "reagini" koji izazivaju alergijsku reakciju u dodiru sa alergenima. Ubrizgao je sebi Küstnerov serum, a sutradan je sebi dao u istu ruku ekstrakt kuhane ribe. Ubrzo su se pojavili znaci alergijske reakcije.

Kasnije, 1967. godine, će bračni par **Kimishige i Teruko Ishizaka** ove "reagine" identificirati kao IgE antitijela. Oni su zaslužni i za otkrivanje da spajanje (eng. bridging) dvije molekule IgE receptora generira biološku aktivnost u kompleksu antigen-antitijelo. Kada IgE antitijela spojena sa antigenom premoste IgE receptore sa površine mastocita i bazofila, nastaje signal (aktivacija metilacije fosfolipida i adenil ciklaze) koji se prenosi u ćelije, dolazi do degranulacije i otpuštanja medijatora koji uzrokuju alergijsku reakciju.^{70, 71}



Slika 39. Bračni par **Kimishige Ishizaka i Teruko Ishizaka**
(Zahvaljujući The Alan Mason Chesney Medical Archives of The Johns Hopkins Medical Institutions)

Rodney R. Porter (1917–1985) sa Univerziteta Oksford i **Gerald M. Edelman** (rođ. 1929.) sa Univerziteta Rockefeller, su dobili Nobelovu nagradu 1972. godine za rad na otkriću hemijske strukture antitijela. Antitijela pripadaju globulinima, frakciji krvnih proteina. Globulini koji učestvuju u

imunim reakcijama se nazivaju imunoglobulini. Identificirano je pet glavnih vrsta imunoglobulina (Ig): IgM, IgG, IgE, IgA i IgD, sa 4 IgG i 2 IgA podtipa.

Dokaz pasivnog prenosa alergijskog odgovora sa jedne osobe na drugu u Prausnitz – Küstnerovom eksperimentu obezbijedio je vezu između upalnog ćelijskog infiltrata kod astme i senzitivizacije okolišnih alergena.

Na osnovu istraživanja slučajeve 648 osoba **F.M. Rackemann** je 1921. godine predložio kliničku podjelu astme na ekstrinzični i intrinzični oblik.⁷² Ekstrinzična (alergijska) astma se pojavljuje kod hipersenzitivnih osoba i udružena je sa alergijskim rinitisom, pozitivnim kožnim testovima, eozinofilima u sputumu, eozinofilijom, visokim nivoom IgE u serumu, genetskom predispozicijom i osjetljivošću na životinjske alergene, polen ili biljnu prašinu. Intrinzična (endogena) astma je uzrokovana nečim iznutra i udružena je sa infekcijama disajnih organa (bakterijske i virusne), refleksima izazvanim iritacijom gornjih disajnih puteva ili neurozom (anksioznost).²

Ekstrinzična astma (alergijska, proteinska) je podijeljena na sezonsku (polensku) i perenialnu, koja se opet dijeli na onu izazvanu proteinima iz hrane, životinjskog otpada, bakterija i drugih supstanci. Od lijekova koji mogu izazvati astmu, u to vrijeme se spominju aspirin i kinin.³⁷

U djelu "Astma: dijagnoza i tretman", H. K. Detweiler 1927. godine opisuje napad alergijske astme i način liječenja:

"Nakon izloženosti proteinu na koji je pacijent osjetljiv, obično nastaje osjećaj stezanja u grudima koji se pogoršava brzo, i disanje postaje niz brzog dahtanja, praćeno produženim izdisajem sa zviždanjem. Čini se da je glavna teškoća izdisanje zraka, što rezultira da su angažovani svi respiratorni mišići, a akt izdisanja je toliko produžen da impuls za udisanje dolazi prije nego su se grudi sasvim ispraznile. Svaki sljedeći respiratorni ciklus dovodi do zadržavanja dodatnog rezidualnog zraka. Konačni efekat je da su pluća značajno distendirana, dijafragma je nisko, perkutorna srčana tupost je obliterated i cijeli grudni koš se održava u ekstremnoj inspratornoj poziciji. Nasreću, baš kad se čini da će se pacijent zagušiti, nastaje tendencija kašlja i gust, žilav, želatinozan materijal biva iskašljan u velikim

*količinama. Sa pojavom ovog ispljuvka, ili mu prethodi, bronhijalni spazam popušta i u kratkom vremenu napad prestaje. Cijeli ciklus može trajati pola sata do tri, četiri sata; napad može nastati ponovno sa malom odgodom. Između napada, fizikalni nalaz na grudnom košu je uredan, ali tokom napada, pored već navedenih znakova, zapaža se hiperrezonantan, prolongiran ekspiratorni šum sa obiljem suhih, većinom srednje i visokotonskih zvižduka. Ako se pacijentu na vrhuncu napada da supkutana injekcija nekoliko mililitara adrenalina hlorida, 1:1000, olakšanje nastupa za nekoliko trenutaka. Atropin ima isti, ali sporiji efekat.*¹³⁷

U kasnijim istraživanjima dobro je uzdrmana podjela astme na ekstrinzičku i intrinzičku, jer je dokazano da je serumski nivo IgE povišen i kod endogene astme i da patološke nalaze kod oba tipa astme karakterizira povišen broj eozinofila, mastocita i CD4 limfocita koji luče citokine tipičnog profila Th2 podgrupe limfocita. Sezonska astma je bolji naziv oblika astme koja se javlja samo u doba povišenih nivoa određenih alergena.⁵⁰

Danas kožni testovi i određivanje IgE imaju mali dijagnostički značaj. **Kožni testovi** su *in vivo* testovi na standardne inhalatorne alergene, standardne nutritivne alergene, fizikalni testovi i profesionalni alergeni. Izvode se ubadanjem (prick), grebanjem (scratch) ili kontaktom (patch). Značajni su zbog određivanja supstanci na koje je alergična osoba i određivanja sekundarne i tercijarne prevencije, odnosno izbjegavanja okidača.¹

Određivanje reaginskih antitijela u serumu su testovi *in vitro*. Određuju se ukupni i specifični IgE. Ukupni IgE se ispituje RIST testom (**R**adio-**I**mmuno-**S**orbent-**T**est) i izražava se količinski. Specifične IgE ispitujemo RAST testom (**R**adio-**A**llergo-**S**orbent-**T**est) i njegovim modificiranim verzijama MAST-a, FAST-a, PRIST-a, MRT-a, VAST-a, ImmunoCAP-a i ELISA TgE testom. Izražavaju se u razredima koji određuju stepen senzibilnosti. *In vitro* testovi imaju sličan značaj kao i kožni testovi.

Medijatorska paradigma

Iako je histamin identificiran 1911. godine, tek pola vijeka kasnije (1953. godine) su pioniri moderne imunofarmakologije **J. F. Riley** i **G. B. West** ustanovili vezu između njega, tkivnih mastocita i alergijske reakcije.⁷³ Nagli razvoj biohemije koji je omogućio purifikaciju, sintezu i detekciju bioloških aktivnih agenata dovodi do daljeg otkrića patofiziologije astme koja predstavlja proces stvaranja IgE od strane B limfocita i plazma ćelija, aktivacije mastocita i nakupljanje eozinofila orkestrano T limfocitima uz otpuštanje brojnih medijatora koji izazivaju kontrakciju glatkih mišića disajnih puteva, bronhokonstrikciju, promoviraju nastanak edema i povećavaju lučenje mukusa. Na scenu stupa medijatorski model u razumijevanju nastanka astme.

Ovaj model je prenio žarište sa patofiziološke osnove astme (bronhokonstrikcija, edem i hipersekrecija mukusa) na biohemijske procese. Istraživanja su bila usmjerena na mehanizme nastanka medijatora i načine njihovog inhibiranja u terapijske svrhe.²

Nakon histamina, pažnja se usmjerila na spororeagujuću supstancu anafilakse [slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A)] koja je također izazivala bronhokonstrikciju, povišenu kapilarnu permeabilnost, povišeno lučenje mukusa i nakupljanje eozinofila. Otkriven je niz produkata arahidonske kiseline koji su nazvani **leukotrijeni**. Kasniji radovi su ustanovili da spororeagujuća supstanca anafilakse, također, predstavlja leukotrijene.⁷⁴

Veliki broj novootkrivenih lipida, proteina, peptida, nukletida i medijatora nukleinskih kiselina je postavljen u kaskadne reakcije kako bi se objasnila patofiziologija astme.

Upalna paradigma

Zvanično u ranim 80-tim godinama XX vijeka počinje da se razvija danas dominantni inflamatorni (upalni) model u patofiziologiji astme, mada je Salter u drugoj polovini XIX vijeka pisao: *"Čini se da je upala ili kongestija stimulus koji, putem nerava disajnih puteva, podražuje kontrakciju mišićnog zida."*

Veliki broj obdukcija u trećoj dekadi XX vijeka opisuje nalaze hipertrofije bronhijalnih žljezda i mišića, zadebljanje bazalne membrane, oštećenje i metaplaziju ćelija disajne sluznice, nakupljanje leukocita u subepitelu i epitelu (eozinofili, neutrofil, limfociti, makrofagi).² **Huber i Koessler** su u "Patologiji bronhijalne astme" iz 1922. godine tvrdili da je patognomični znak bolesti hijalino zadebljanje epitelijalne bazalne membrane, a da su eozinofili osnovne ćelije upale kod ove bolesti.

Razvoj bronhoskopije je omogućio da se bolje ispituju nalazi u različitim oblicima astme i u različitim fazama aktivnosti. Bronhoskop je omogućio vizualizaciju disajnih puteva kod živih osoba, bronhoalveolarnu lavazu, edobronhijalnu biopsiju forcepsom, transbronhijalnu biopsiju forcepsom ili iglom i razne terapijske postupke. Bronhoskopija je omogućila razna testiranja izlaganjem alergenima. Ustanovljeno je da upala sluznice i ćelijska infiltracija koreliraju sa težinom astme.²

Smatra se da upala dovodi do strukturnih promjena (remodeling) disajnih puteva. Ove promjene se karakteriziraju zadebljanjem zida disajnih puteva, fibrozom lamine retikularis i adventicije, metaplazijom ćelija sluznice, hipertrofijom i hiperplazijom glatkih mišića i neovaskularizacijom. Remodeling disajnih puteva dodatno utječe u patofiziologiji i kliničkoj slici astme.⁷⁶

Danas se posebno obraća pažnja u ispitivanju utjecaja glukokortikosteroida na upalu i liječenje astme. Dokazano je da ova grupa lijekova smanjuje nakupljanje upalnih ćelija i smanjuje hiperreaktivnost disajnih puteva, te poboljšava simptome bolesti. Obrnuto, isključivanje glukokortikosteroida iz tretmana dovodi do pogoršanja upale sluznice i povećanja hiperreaktivnosti.⁷⁶

Dominantna ćelijska infiltracija sa eozinofilima, makrofagima i limfocitima, efikasnost glukokortikosteroida u tretmanu i strukturne promjene disajnih puteva snažno podržavaju danas vodeći upalni model u patofiziologiji astme.⁷⁵

Kratka historija bronhoskopije

Prvu bronhoskopiju je uradio njemački profesor otolaringologije **Gustav Killian** 1897. godine u Fieburgu.⁷⁷



Slika 40. **Gustav Killian** (1860–1921) je obavio prvu bronhoskopiju.

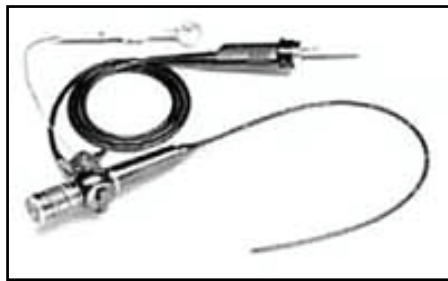
On je pacijentu odstranio košticu koja se zaglavila u bronhu tokom jela. Pacijent je imao otežano disanje, krvarenje na usta i iskašljavanje sluzi. Osluškujući pluća, Killian je čuo zviždanje u desnom plućnom krilu. Iskoristio je ezofagoskop, čeonu ogledalo kao vanjski izvor svjetla i duga tanka kliješta kojim je izvukao komadić kosti. Ubrzo je postao slavan po odstranjivanju stranih tijela iz disajnih puteva. Vadio je kosti, zrna graha, dugmad, čak i pištaljku. Pacijenti su dolazili sa raznih strana, a poznat je primjer djevojčice koja je došla čak iz Montevidea (Urugvaj) da bi joj se odstranila pištaljka koju je udahнула.



Slika 41. **Chevalier Jackson** (1865–1958) se zbog svojih inovacija smatra za "oca bronhoskopije"

Sljedeći napredak u bronhoskopiji je učinio Amerikanac **Chevalier Jackson** 1904. godine, uvođenjem male sijalice na kraju bronhoskopa i kanala za sukciju.⁷⁷

Fizičar **H. H. Hopkins** je 1960. godine izumio sistem cilindričnih leća smještenih u tubus za potrebe ispitivanja željeznih mostova u Britanskoj željeznici. Jedan njegov prijatelj je predložio da se ovaj sistem iskoristi u medicini. Uskoro je napravljen bronhoskop sa ovim sistemom koji je obezbijedio jasne i svijetle panoramske slike u svim pravcima.



Slika 42. *Moderni fleksibilni bronhoskop (Olympus)*

Na Devetom internacionalnom kongresu grudnih bolesti u Kopenhagenu 1966. godine profesor **Shigeto Ikeda** (1925–2001) je prezentirao fleksibilni bronhoskop koji je bio savitljiv i manji od rigidnog. Ikeda je klasificirao bronhalno stablo u pet nivoa. Od tada nastupa nova era brzog razvoja bronhoskopije koja dobija nove dijagnostičke i terapijske indikacije.

Osamdesetih godina XX vijeka razvoj elektronike donosi male kamere na vrh bronhoskopa i uvezanost sa kompjuterima ili televizijom. Dolazi do mogućnosti boljih slika i elektronskog pohranjivanja rezultata bronhoskopije. Isti elektronski razvoj je omogućio endobronhijalni ultrazvučni pregled i autofluorescentnu bronhoskopiju. Rigidni bronhoskop se prilagodio novim izazovima, kao što su krioterapija, elektrohirurgija i fotodinamička terapija i postavljanje stentova. Razvila se i posebna subspecijalizacija iz interventne bronhoskopije.⁷⁸

Prvu bronhoskopiju u Bosni i Hercegovini su uradili **Praštalo i Kunderović** 1924. godine. Na ORL klinici u Sarajevu se rade traheoskopije

od kraja II svjetskog rata. Prve pulmološke bronhoskopije na Klinici za plućne bolesti i tuberkulozu u Sarajevu je radio profesor **Abdulah Konjicija** (1929–2002) od 1962. godine, dok je profesor **Rifat Tvrković** (1921–1994) radio pulmološke bronhoskopije kod hirurških bolesnika.⁷⁹

Sadašnji istraživački i razvojni naponi na polju bronhoskopije idu u pravcu trodimenzionalnih optičkih i ultrazvučnih slika, endoskopske mikroskopije i skeniranja, optičke tomografije i, čak, endoskopske magnetne rezonance.⁸⁰

Paradigma Th2 stila upale

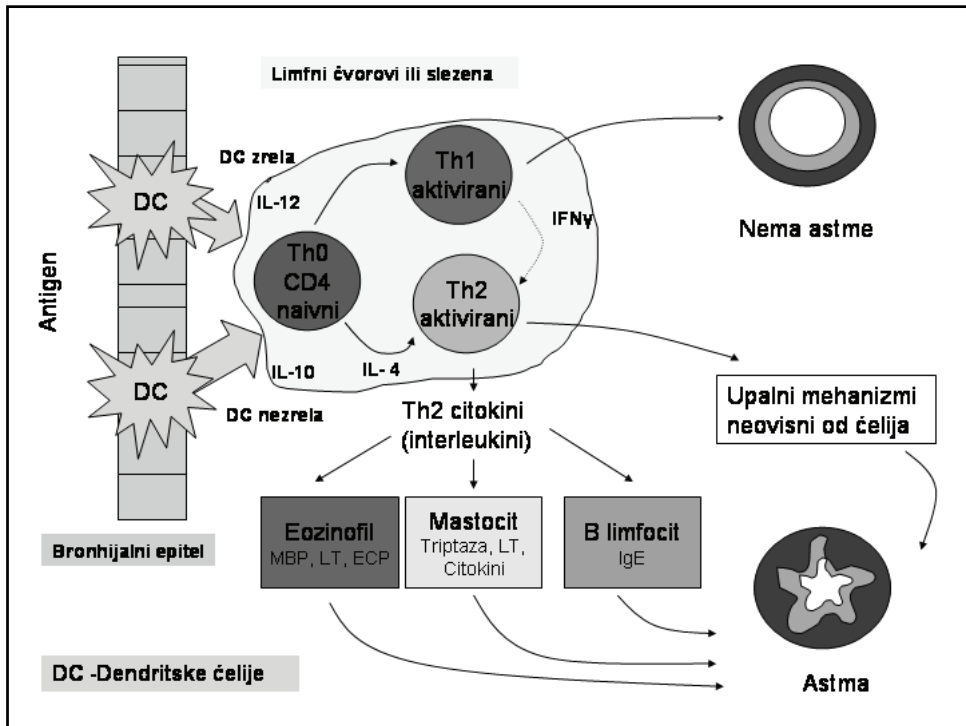
Paralelno sa otkrivanjem upale sluznice dolazilo se do saznanja da postoje različiti oblici ove upale koji su kategorizirani na osnovu vrste T limfocita. T limfociti su glavni izvor **citokina**, supstanci koje su odgovorne za biološke efekte imunog sistema, kao što su ćelijska imunost i alergijske reakcije. Iako su citokini brojni, mogu se podijeliti u dvije osnovne grupe: **proupalni** i drugi, u osnovi, **antiupalni**, ali koji promoviraju alergijske reakcije. T limfociti se na osnovu prisustva određenih molekula na svojoj površini dijele na CD4 i CD8 T limfocite. CD4 limfociti su T helper limfociti (Th) koji proizvode najviše citokina. T helper limfociti se dalje dijele na Th1 i Th2 podtipove, a također i citokine dijelimo na Th1 i Th2 citokine.⁸¹

Th1 limfociti su odgovorni za aktivaciju makrofaga (odbrana od virusa i bakterija) i odgođenu reakciju hipersenzitivnosti. Th2 igraju važnu ulogu u odbrani od parazita i u alergijskoj reakciji. Aktiviraju odgovor antitijelima, aktiviraju mastocite i izazivaju tkivno nakupljanje eozinofila.⁷⁵

U astmi dominira tip dva upalne reakcije orkestriran sa Th2 ćelijama koje luče proalergijske citokine kao što su **interleukini** (IL) - IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13. Dolazi do nakupljanja eozinofila, aktiviranja mastocita i B limfocita sa snažnim odgovorom antitijela.

Poseban značaj imaju IL-4, IL-9 i IL-13. IL-4 je potreban za diferencijaciju Th2 leukocita i regulaciju proizvodnje IgE od strane B limfocita. IL -5 je ključni za nakupljanje eozinofila i može biti odgovoran za oštećenja izazvana ovim fenomenom. IL -9 bi mogao biti dobar cilj za buduće astma lijekove jer ima plejotropnu aktivnost na ćelije koje prozukuju alergijske medijatore: mastociti, eozinofili, B limfocit i epitelne ćelije. IL-13 je ključan za signaliziranje transdukcije. Njegovo blokiranje zaustavlja hiperreaktivnost disajnih puteva kod miševa sa eksperimentalnim astma modelom.⁸² Intenzivno se istraživaju pozitivni efekti IL-13 monoklonalnih antitijela na blokadu produkcije IL-13 kod eksperimentalnih miševa i smanjenje hiperreaktivnosti disajnih puteva.⁸³

Tip Th1 citokina su interferon gama (IFN γ), faktor nekroze tumora [tumor necrosis factor-alpha (TNF α)], limfotoksin i IL-2. Oni djeluju suprotno tipu Th2 citokina, odnosno smiruju alergijsku upalu.⁵⁰



Shema 1. Ključni događaji u astmatskoj alergijskoj reakciji (Adaptirano iz Mason: Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 4th ed., 2005.)

Ova saznanja su dovela do novog patofiziološkog modela astme nazvanog paradigma Th2 stila upale. Takozvana "hipoteza higijene" je ovim dobila dodatnu potporu. "Hipoteza higijene" zagovara da je uzrok astme nedostatak virusnih infekcija u ranom djetinjstvu, upotreba vakcina i antibiotika. Ovo dovodi do toga da dječiji imuni sistem reagira više sa Th2 tipom od uobičajenog Th1 tipa. Razvoj ove "hipoteze higijene" započeo je sa saznanjima da djeca iz porodica sa više članova manje boluju od alergijskog rinitisa i astme.

Također je uočeno da u tadašnjoj Zapadnoj Njemačkoj djeca imaju višu prevalencu astme od svojih vršnjaka u Istočnoj Njemačkoj, koja je imala manji standard i veće aerozagađenje. Ovu pojavu su objašnjavali time da djeca u Istočnoj Njemačkoj boluju više od virusnih infekcija zbog prenapučenih dječijih vrtića.

Skorašnja istraživanja u Njemačkoj, Švicarskoj i Austriji pokazuju da djeca koja žive na selima u okruženju životinjskih farmi imaju značajno manju mogućnost da obole od astme od svojih vršnjaka, koji, također, žive u sličnim selima, ali bez kontakta sa životinjama.⁸⁴

Dodatnu potporu ovoj hipotezi daju dokazan zaštitni utjecaj crijevne infestacije helmintima u djetinjstvu na nastanak astme⁸⁵ i saznanje da je najveći broj pogoršanja astme izazvan virusnim infekcijama, a najčešće virusima prehlade (rhinovirusi).⁵⁰

Dalja će istraživanja pokazati da li Th2 ćelije izazivaju hiperreaktivnost i ostale znakove i simptome astme direktno lučenjem IL-13 i IL-4 ili interleukini IL-4 i IL-5 izazivaju aktivaciju B limfocita, eozinofila, mastocita koji su onda dalji efektori.

Paradigma poremećaja urođenog imunog sistema

O ulozi urođenog imunog sistema u patofiziologiji astme počelo se razmišljati kada je ustanovljeno da i ćelije respiratorne sluznice mogu lučiti citokine (IL-12 p80), citokine hemoatraktante (CCL5) i medijatore upale (molekule za adheziju ćelija – ICAM-1). Ovakav oblik ćelijske aktivacije i lučenja je pronađen kod astme, ali kod virusnih infekcija. Predložen je model poremećenog urođenog imunog sistema u nastanku astme.²

Imuni sistem predstavlja skup molekula, ćelija i organa koji u složenoj interakciji štite organizam od vanjskih (stranih) napadača i unutarnjih (domaćih) izmijenjenih ćelija. Dijeli se na urođeni (neadaptabilni) i stečeni (adaptabilni) imunitet.

Stečeni imunitet u svom središtu ima dvije vrste specijaliziranih ćelija – T i B limfocite. Zbog činjenice da svaki limfocit ima jedinstvenu strukturu receptora, postoji veliki broj različitih limfocita u organizmu. Kada određeni limfocit susretne antigen koji se veže za njegov receptor, dolazi do njegove proliferacije. Ovaj proces se naziva klonalna selekcija i predstavlja osnov stečene imunosti. Potrebno je tri do pet dana od susreta sa antigenom da se klonalnom selekcijom proizvede dovoljno limfocita i da se oni diferenciraju u efektivne ćelije. Ovaj period je sasvim dovoljan da napadač dobro ošteti organizam.⁸⁶ Nažalost, koliko god bio važan ovaj sistem za odbranu organizma, on se ne nasljeđuje i svaka individua počinje izgradnju stečene imunosti od početka.

Ponekad, zbog ove fantastične mogućnosti prepoznavanja antigena stečeni sistem imunosti može biti štetan za domaćina jer, prepoznavši antigen, on ne može da utvrdi njegovo porijeklo, odnosno da li pripada okolišu, bakterijama, virusima ili samom domaćinu. Iz takve nesposobnosti da se prepozna porijeklo antigena nastaju autoimuna oboljenja. U procesu prepoznavanja porijekla antigena veoma je značajan urođeni imuni sistem.⁸⁶

Urođeni sistem imunosti prilikom susreta sa neprijateljem reagira odmah. Sastoji se od graničnih barijera (koža i sluznice), nespecifičnih molekula [lizozimi, citokini (interferon), sistem komplementa, kinini, histamin,

upalni medijatori] i nespecifičnih efektornih ćelija [makrofagi, T ćelije prirodne ubice (Natural Killer)]. Predstavlja najstariji sistem odbrane i nađen je i kod najprostijih višećelijskih organizama i kod nekih biljaka.

Urođeni sistem nije sposoban da prepozna svaki antigen ponaosob, već može da prepozna generalno nepoznate molekule koje predstavljaju određene grupe bakterija ili virusa i koje su esencijalne za njihovo preživljavanje. Ćelije urođenog sistema na sebi imaju receptore za prepoznavanje (stranih) oblika molekula. Najbolji objašnjeni primjer je prepoznavanje lipopolisaharida koje se nalaze u svim gram negativnim bakterijama. Ovi se receptori za prepoznavanje stranih oblika funkcionalno dijele na sekretorne, endocitične i signalne.⁸⁶

Sekretorni receptori aktiviraju lučenje opsonina koji se lijepe za ćelijski zid bakterije i tako je označavaju za djelovanje komplementa i fagocita. Endocitični se nalaze na površini fagocita i, kada prepoznaju stranu molekulu, pokreću proces fagocitoze i uništenja te molekule (bakterije, virusa) u lizozomima. Signalni oblik receptora započinje reakciju indukcije brojnih gena odgovornih za imuni odgovor, uključujući i produkciju citokina.⁸⁶ Zbog ove činjenice urođeni sistem imunosti postaje sve interesantniji za istraživače.

Respiratorna sluznica je u stalnom kontaktu sa antigenima iz okoliša. Zbog toga je potreban sistem koji je sposoban da razlikuje bezazlene od patogenih molekula u udahnutom zraku. Kod zdravih osoba se ne javlja imuni odgovor na polen kao bezazleno strano tijelo, dok kod osoba sa astmom nastaje senzibiliziranje na polenske proteine i snažan Th2 odgovor sa aktivacijom efektornih ćelija i simptoma bolesti. Smatra se da supstanca TGF- β_1 koju luče ćelije respiratorne sluznice ima ulogu u toleranciji bezazlenih antigena. Potvrđeno je da TGF- β_1 drže makrofage u alveolama u stanju pripravnosti, što je jedinstven primjer u tijelu, jer u drugim tkivima makrofagi su uvijek aktivni.⁸⁷

Kenji Takabayshi i suradnici su 2006. godine opisali kompliciranu imunu reakciju urođenog sistema koja nakratko zaustavlja inhibiciju makrofaga i omogućava im da aktivirani obave svoju odbrambenu zadaću u

alveolama, a zatim brzo bivaju prevedeni u inaktivno stanje. U ovom procesu inaktivacije TGF- β_1 učestvuju proteinski receptori sa površine ćelija sluznice, nazvani integrini. Plućni enzim MMP9, po završetku potrebe za aktivacijom, vraća inhibitornu funkciju TGF- β_1 na makrofage.⁸⁷ Ovaj proces ograničenog djelovanja makrofaga štiti respiratornu sluznicu od pretjerane upalne reakcije. Bilo bi značajno u budućnosti otkriti lijekove koji djeluju na ove mehanizme.

Dokazano je da, bar kod genetski predisponiranih miševa, virusi (paramixovirusi) mogu da izazovu hronično izmijenjen fenotip upale koji je odgovoran za nastanak astme. Virus koji uglavnom potiču Th1 upalni odgovor koristeći strategiju "udari i bježi" ponekad izazovu hroničnu upalu Th2 tipa. Sadašnja znanja podržavaju ideju da replikacija virusa nekoliko sedmica nakon infekcije inducira takvu ekspresiju gena odgovornih za imunu reakciju u epitelu koja vodi do hronične upale i hiperreaktivnosti. Buduća istraživanja treba da pokažu kako se fenotipovi ove hronične upale razlikuju kod miševa, ali i kod ljudi. Potrebno je identificirati gene odgovorne za sklonost ka ovakvoj reakciji.⁸⁸

Genska paradigma

Ponašanje urođenog imunog sistema u epitelu disajnih puteva, njegov odgovor na virusne infekcije, kao i alergijska predispozicija zahtijevaju otkrivanje genetske predodređenosti za razvoj astme. Za genetsku predispoziciju u nastanku astme zna se veoma dugo. Današnji napori idu u pravcu da se određeni geni povežu sa astmatskim fenotipom.

Na pedesetu godišnjicu karakterizacije duplog heliksa dezoksiribonukleinske kiseline (**James Watson** i **Francis Crick**) u aprilu 2003. godine svijetu je prezentiran kompletiran humani genom i otvorena je nova era u humanoj genetici i medicini.⁸⁹

"Genom predstavlja kompletan set dezoksiribonukleinske kiseline (DNK ili DNA) koja sadrži genetske instrukcije potrebne za razvoj i za aktivnosti svakog organizma. DNK molekula je građena od dva spiralna uparena lanca. Svaki lanac je građen od četiri hemijske jedinice nazvane nukleotidne baze. Te baze su adenin (A), timin (T), guanin (G) i citozin (C). Baze u suprotnim lancima se uvijek uparuju specifično: adenin uvijek sa timinom i citozin uvijek sa guaninom. Ljudski genom ima oko 3 milijarde ovakvih parova, koji čine 23 para hromozoma u jezgrima ćelija. Svaki kromozom sadrži stotinu do hiljadu gena linearno poredanih na određenim mjestima (lokusi). Geni nose instrukcije za proizvodnju proteina, odnosno određuju embriogenezu, razviće, rast, metabolizam i reprodukciju. Svaki od trideset hiljada gena proizvodi u prosjeku tri proteina."⁹⁰ Genska mapa je mapa lokalizacije gena na hromozomima, koja je, kao i broj i oblik hromozoma (kariotip), karakteristična za svaku vrstu.

Znanje o genima i njihovim varijacijama u osnovi astme raste veoma brzo. Lista gena kandidata za određene uloge u astmi može se generirati iz svih medijatora i njihovih receptora koji učestvuju u alergijskim i upalnim reakcijama. Nekoliko stotina gena je povezano sa upalom i alergijom.

Posebno što brine genetičare je genski polimorfizam (varijacije). Prosječno se kod jednog gena nađe 20-40 polimorfnih oblika, ali nasreću većina od njih ima mali utjecaj na funkciju.⁹¹

Do sada je najmanje 79 gena povezano sa astmom.⁹² Samo mali broj ovih gena ima dokaz o promjeni u proizvodnji proteina kod osoba sa astmom ili kod eksperimentalnih životinja.² Najčešće vezivani geni za astmu do sada su ADAM33, PHF11, SETDB2, DPP10, GPRA, SPINK5, te PTGDR.^{91, 93}

Prevalenca astme u opštoj populaciji iznosi oko 4–8%, ali kod osoba koje imaju prvog srodnika oboljelog od astme prevalenca raste na 20–35%. Prevalenca astme kod djece čija oba roditelja imaju astmu doseže do 60%. Ovaj rizik za nastanak astme kod osobe čiji rođaci (roditelji, braća sestre i dr.) imaju astmu u odnosu na opštu populaciju u genetici određuje lambda omjer (λ_R). Mnoga istraživanja su fokusirana na braću ili sestre oboljelih od astme. Tako lambda omjer za braću i sestre (λ_S) za astmu iznosi 2–4. Svaki lambda omjer veći od 2 (dva) ukazuje značajan genetski utjecaj.⁵⁰

Uvijek se mora imati u vidu da ovo grupiranje astme u pojedinim porodicama može biti uslovljeno sličnim životnim navikama u istom okruženju koje mogu utjecati na pojavu bolesti. Činjenica je i da postojanje gena za nastanak astme ne mora uvijek voditi do pojave oboljenja. Moguće je da neće doći do ekspresije gena ukoliko nema poticaja iz sredine. Odnos između genske predispozicije, uticaja brojnih faktora sredine i genske interakcije čini genetska istraživanja astme veoma teškim i komplikovanim.

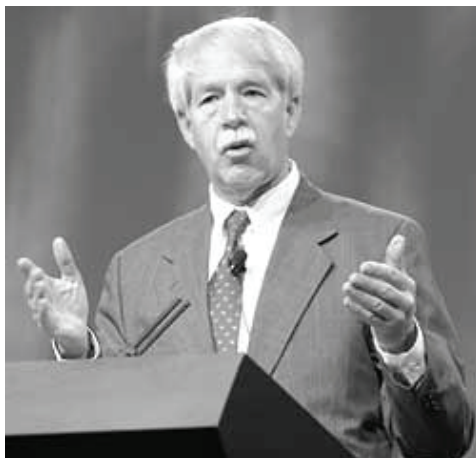
Iako je kompleksno karakteriziranje gena koji doprinose nastanku astme, već su dobiveni praktični rezultati ovih istraživanja. Beta 2 adrenergični receptor se nalazi u brojnim tkivima, uključujući srce, bronhijalne i vaskularne glatke mišiće i igra značajnu ulogu u važnim fiziološkim procesima. U zadnjoj dekadi XX vijeka je otkriveno da beta 2 adrenergični receptor pokazuje genske varijacije na beta-2-adrenergičnom genu (ADRB2) sa posljedičnim funkcionalnim razlikama u reakciji sa beta 2 agonistima.^{94, 95}

Redovna upotreba salbutamola kod osoba homozigota Arginin/Arginin na poziciji 16 aminokiselina beta 2 adrenergičnog gena izaziva pad vršnog protoka i povećanje broja pogoršanja, dok upotreba istog lijeka kod češćih Glicin/Glicin homozigota ima dobar terapijski efekat. Ovo pogoršanje kod homozigota Arg/Arg nije primijećeno kod povremene upotrebe salbutamola.⁹⁶

Bit će potrebno još neko vrijeme da se steknu potpunija znanja o genetskoj osnovi astme. Moguće je da će današnje shvatanje biti promijenjeno i da će se ponovo na astmu gledati kao na sindrom u kojem postoji više tipova astme koji će se potpuno različito prevenirati i liječiti.

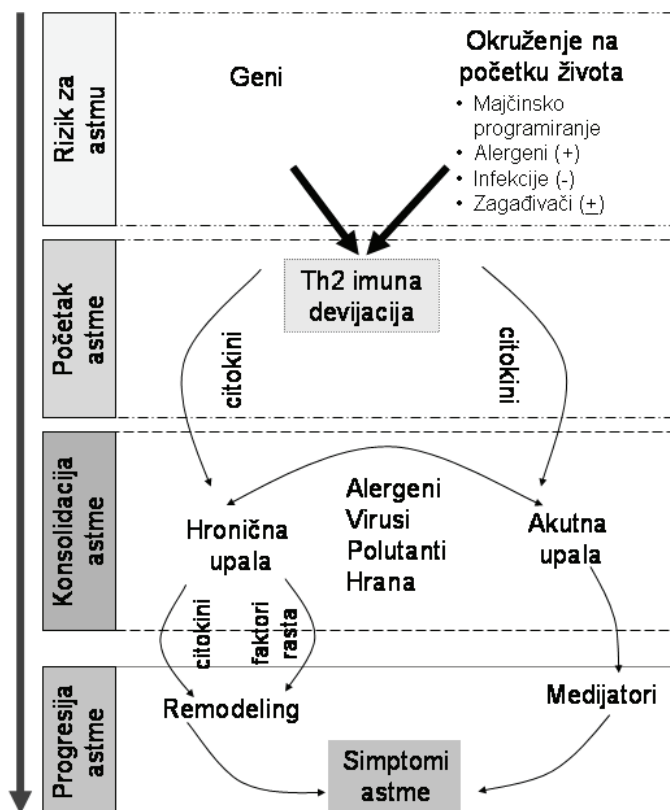
Sumiranje svih paradigmi u patofiziologiji astme

Istaknuti pulmolog **Homer Boushey** je sa suradnicima u 4. izdanju Masonove "Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine" jezgrovito sažeo sve danas aktuelne paradigme u nastanku astme.



Slika 43. **Homer Boushey**: "Sa boljim razumijevanjem mehanizama imunoloških komponenti astme moći ćemo da tretiramo i liječimo bolest u mnogo ranijim stadijima." (slika zahvaljujući AARC Congress Gazette 51. International Respiratory Congress, 3-6.12.2005. godine, San Antonio SAD, dostupno na http://www.aarc.org/education/meetings/congress_05/gazette/monday.html Pristupano 03.09.2006. godine)

"Osoba sa genskom sklonošću ka atopiji i astmi, postavljena u odgovarajući životnu sredinu, razvija posebnu vrstu limfatične upale disajnih puteva koja rezultira nastankom astme. Odnosno, intrauterino programiranje ploda od strane majke, udruženo sa relativnim odsustvom infekcija ili ograničenim izlaganjem mikrobiološkim organizmima u ranom djetinjstvu, mogu razviti biološku sredinu gdje novorođenčetu naivni T limfociti budu podstaknuti da se razvijaju prema Th2 podtipovima. Sekretacija tipičnih Th2 citokina, kao IL-4, IL-5 i IL-13, može promovirati upalu sa eozinofilima i mastocitima i strukturalne promjene karakteristične za astmatski fenotip. Hronična upala nastala na ovaj način može kasnije biti pogoršavana epizodama akutne upale uzrokovane virusima ili izlaganjima alergenima, rezultirajući daljim ciklusima upale koji doprinose remodelingu disajnih puteva i njihovoj nenormalnoj reakciji."⁵⁰



Schema 2. Sumiranje postojećih hipoteza u nastanku astme, adaptirano po Holgate ST: The cellular and mediator basis of asthma in relation to natural history. Lancet 350[Suppl II]:5-9, 1997

Moderni farmakološki tretman astme

Tokom **XX** vijeka razvijene su osnovne grupe lijekova modernog tretmana astme: antiholinergici, metilksantini, adrenergični bronhodilatatori, kortikosteroidi, kromoni, antileukotrijeni i anti IgE lijekovi.⁹⁷ Tabela 1. pokazuje sumiranu terapiju astme od antičkog doba do početka **XX** vijeka.

Tabela 1. Liječenje astme tokom historije

Vrijeme/zemlja	Lijekovi i metode liječenja
Kina	Efedra (Ma Huang), gljiva ganoderma lucidum (reishi)
Mezopotamija	Zapisi, molitve, prizivanje božanstava, nejasni biljni lijekovi
Egipat	Med, mlijeko, vrhnje, rogač, grožđe, tamjan, žuti oker, plodovi kleke, smokve, sladić, sezam, mak, gorka tikvica, hurme, životinjska balega, truhlo meso volova, koza, ovaca i riba, pivo i vino, guščija i krokodilska mast, inhalacija dimova određenih trava (bunika).
Grčka	Purgativi, emetici, diuretici, tusici ("čišćenje glave"), tople vlažne komprese i puštanje krvi.
Rim	Purgativi, emetici, diuretici, tople vlažne komprese, puštanje krvi, stonoge, sovina krv, efedra u crvenom vinu, krv divljih konja i lisičija jetra u crvenom vinu, opijum.
Bizantija	Sirće, mirisna smola mirhe, biber kubeb, rotkvica, arsenik; tople kupke i oblozi sirćeta, katrana i soli amonijaka; inhalacije i fumigacije smola bora, terpentina, mastike, asfalta i sumporne soli arsenika; ekstrakti sladića, pamuka, lubenice i guma arabika; puštanje krvi, blisterizacija.
Ayurveda medicina (Indija)	Pušenje listova i tinktura od sjemena biljaka <i>Datura stramonii</i> i <i>Sassurea lappa</i> .
Amerika prije Kolumba (Maje, Asteci, Inke)	Kompot od čili papričica, <i>Erthroxylon coca</i> , ipekakuana, tepopote (efedrin), religijski obredi, ljudska žrtvovanja.
Arapaska medicina	Pulverizirana lisičija pluća, smokve, anis, nana, peršun, srnetina, ovčetina, zečetina, origano, broć, koriander, senf, kamilica, bejturan, svježa riječna riba i "juha od masne kokoške", "ispiranje bronhija" đumbirom ili dinjom, puštanje krvi. Posebna pažnja se posvećuje dijeti, fizičkoj aktivnosti, masaži i okolišnim mjerama.

XVI–XVII vijek	Bijeli luk, vježbanje, jahanje, hladne kupke, pušenje duhana, "čišćenje mozga" korom kininovca, razni tonici.
XVIII–XIX vijek	Tople kupke ili hladne kupke, izmjene načina života, puštanje krvi, purgativi, rigorozne dijete, razni tonici, čelik (vjerovatno u svrhu hlađenja), opijum, živa, digitalis, scilla, ipekakuana, narkotici, razrijeđena hidrocijanična kiselina, olovni oksid, kiseonik, kofein, cigarete stramoniuma (atropina).
Početak XX vijeka	Inhalacija hloroforma, intramuskularno pilokarpin, topli viski, strihnin, morfijum, cigarete stramoniuma (atropina), kiseonik, atropin, adrenalin, pilokarpin, teofilin, aminofilin.

Antiholinergici

Prva upotreba antiholinergika u respiratornoj medicini datira iz starog Egipta. Papyrus spominje upotrebu biljke bunika (*Hyoscyamus*) u stanjima otežanog disanja koja liče na današnje shvatanje astme.⁹⁸ Stari Indijci su oko 1.000 godina pr.n.e. koristili dim biljke datura za inhalaciju u tretmanu respiratornih oboljenja. Antiholinergici se, dakle, upotrebljavaju od davnina kao supstance iz biljaka porodice Solanaceae – beladona, mandragore, bunika i datura. Čak do polovine prošlog vijeka su preporučivane cigarete koje su sadržavale ove biljke.

Prva upotreba dature u Evropi je zabilježena od strane dr. **Simsa** 1802. godine. Doktor H. H. Salter preporučuje upotrebu *Dature stramonium* u knjizi "O astmi". On je citirao jednog pacijenta: "Istina, astma je razarujuća... radije bih ostao bez života nego bez stramonijuma..." On je potencirao da, da bi se dobili pravi efekti pušenja stramonijuma, potrebno je da se dim duboko udiše i tako obezbijedi lokalno dejstvo. Salter je, također, ukazao i na sporedne efekte stramoniuma.⁹⁸

Atropin su izolirali 1833. godine **Geiger** i **Hess** iz *Dature stramonium* i nazvali su ga "daturin". Od 1914. godine se u terapiji predlažu supkutane injekcije pilokarpina.

Današnja upotreba antiholinergika u liječenju astme prvenstveno se zasniva na otkriću kvaterernih antiholinergika. Oni se slabo resorbuju kroz membrane i nemaju sistematskih efekata, odnosno sporednih efekata koji

su izazivali atropin i drugi alkaloidi. Ne resorbuju se iz gastrointestinalnog trakta.⁹⁹

Kvatererni antiholinergik **ipratropium bromid**, stabilna supstanca slična atropinu, je u upotrebi od 1980. godine. On blokira dejstvo acetilholina oslobođenog na motornim krajevima vagusa, u glatkim mišićima i submukozi disajnih puteva. Glavni nedostatak ipratropiuma je neselektirano djelovanje na sve tri vrste muskarinskih receptora M1 – receptori u ganglijama, M2 – prejunkcijski receptori i M3 receptori u glatkim mišićima disajnih puteva. M3 receptori izazivaju bronhokonstrikciju, a M1 i M3 luče nje bronhijalnog sekreta.

Oksitropium je također kvatererni antiholinergik po receptorskom djelovanju sličan ipratropiumu, ali ima duže dejstvo.

Najnoviji antiholinergik **tiotropijum** ima značajnu prednost, jer je njegovo dejstvo 24 sata i relativno je selektivan, jer djeluje na M1 i M3 receptore.⁵⁰ Interesantno je da je jedan stari antiholinergik, **glycopyrrolate**, ranije korišten u anesteziji kao antisialog i kontrolu gastrične sekrecije, pokazao slično dejstvo tiotropijumu sa kinetskom selektivnošću za M3 receptorima i dugim djelovanjem nakon inhalacije.^{99, 100}

Metilksantini

Još je doktor Salter spominjao jaku crnu kahvu kao lijek za astmu sredinom XIX vijeka. Kahva sadrži kofein, metilksantin koji ima, između ostalih, svojstvo da širi bronhije.

Bronhodiletatorno dejstvo **theophyllina** je opisano 1922. godine, iako je on izoliran iz čaja krajem XIX vijeka.¹⁰¹

Topljiva sol teofilina (teofilin ethylen diamin), **aminophyllin**, je pogodna za intravenoznu primjenu osobito kod akutnih napada astme. Prvi put je upotrijebljena 1937. godine.¹⁰² Aminofilin se spominje u "Cecil's Text-book of Medicine" 1940 godine.¹⁰³ Aminofilin i teofilin i danas predstavljaju jeftine i veoma upotrebljavane lijekove za astmu, iako imaju mali odnos između terapijskog i toksičnog djelovanja.

Bronhodilatatorno dejstvo teofilina i aminofilina se objašnjava njihovom inhibicijom fosfodiesteraze 3 i 4 u glatkim mišićima disajnih puteva. Oni djeluju kao funkcionalni antagonisti bronhijalnih glatkih mišića i efikasniji od beta 2 agonista, osobito kada su mišići snažno kontrahovani. Također su blokatori adenozičkih receptora, čime se objašnjavaju njihova ozbiljna neželjena dejstva, kao što su aritmije i grčevi. Primijećeno je u kliničkoj praksi i da niske doze ovih lijekova, koje nemaju bronhodilatatorno dejstvo, imaju određeno *imunomodulatorno* i *antiinflamatorno* dejstvo. Početkom XXI vijeka je dokazano je da niske doze teofilina aktiviraju histon deacetilazu, enzim u jezgrama ćelija, koji stopira aktivirane upalne gene i da djeluju sinergistički sa glukokortikosteroidima.¹⁰⁴ Ovo saznanje moglo bi dovesti do otkrića sasvim nove grupe lijekova za liječenje astme.

Adrenergični bronhodilatatori

Biljni efedrin je u upotrebi više od 5.000 godina, još iz drevne Kine. On djeluje posredno oslobađajući unutarnje kateholamine koji izazivaju bronhodilataciju, vazokonstrikciju, smanjuje kongestiju i lučenje mukusa. Efedrin je preko medicine antičke Grčke uveden u modernu medicinu.

George Oliver i **Edward Schäfer** su 1895. godine otkrili da ekstrakt nadbubrežne žljezde injektiran laboratorijskim životinjama izaziva skok krvnog pritiska.¹⁰⁵ Identificiranje supstance koja je odgovorna za ovaj efekat postao je prvorazredni cilj mnogih naučnika tog vremena. Amerikanac **John Jacob Abel** (1857–1958) i japanski hemičar **Jokichi Takamine** (1854–1922) su, neovisno jedan od drugog, krajem **XIX** i početkom **XX** vijeka izolirali **adrenalin** (epinefrin) iz nadbubrežnih žlijezda ovaca. Ubrzo je adrenalin našao svoju brojnu primjenu u medicini, posebno u liječenju astme kao veoma efektivan bronhodilatator.¹⁰⁶ **Bullowa** i **Kaplan** su 1903. godine izvijestili da je adrenalin bio uspješan u tretmanu teške astme. Iako efektivan, imao je neželjene efekte na kardiovaskularni sistem. Dramatično dejstvo adrenalina u astmatičnom napadu je opisano u časopisu **Lancet** 1910. godine. Od 1947. godine preporučuje se inhalaciono davanje adrenalina u rastvoru 1:100. Prvi koji je opisao inhalacionu upotrebu adrenalina je **Percy Camps**, ljekar opšte prakse iz Engleske.

Njemački hemičari su 1940. godine sintetizirali **izoprenalin** koji je imao manje kardiovaskularnih sporednih efekata od adrenalina. Izoprenalin je bio lijek izbora za astmu oko 20 godina.⁹⁷ Sinteza izoprenalina je omogućila **Raymond Ahlquistu** da razdvoji 1947. godine adrenergične receptore na alfa i beta receptore.¹⁰⁷ Interesantno da je Ahlquistov članak bio odbačen od nekoliko časopisa i dugo ignoriran, iako je poslije citiran više od hiljadu puta i omogućio je da se otkrije ciklični AMP, adenil ciklaza i sasvim nove grupe lijekova – *alfa adrenergični agonisti i blokatori, beta adrenergični agonisti i blokatori*.

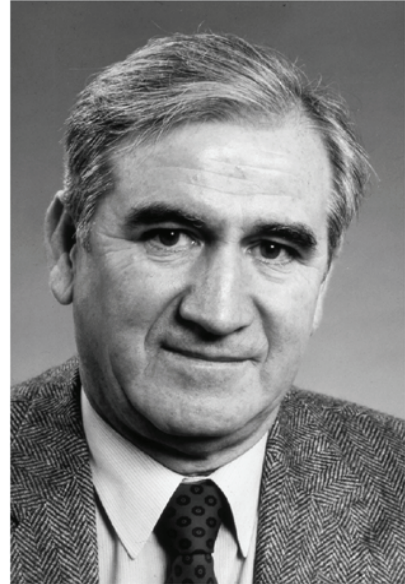
Izoprotenerol je uveden u upotrebu kao relativno specifičan beta adrenergični agonist. Sredinom XX vijeka u Velikoj Britaniji, Australiji, Norveškoj i na Novom Zelandu nastupila je epidemija smrti od astme koja se epidemiološki povezala sa upotrebom izoprotenerola forte u inhalerima. Morbiditet od astme u ovim zemljama je bio povećan 2–10 puta u periodu od pet godina. Smanjenjem doze izoprotenerola i edukacijom ljekara o upotrebi inhalera, ova epidemija smrti od astme je zaustavljena.¹⁰³

Lands i ostali su 1967. godine objavili u časopisu "Nature" da se beta receptori mogu podijeliti na beta 1 i beta 2 podtipove. Beta 1 receptori se nalaze uglavnom u srcu, a beta 2 receptori u glatkim mišićima bronhija¹⁰⁸ i na površini upalnih limfocita.¹⁰⁹ Cilj je bio da se dizajniraju beta agonisti koji djeluju samo na beta 2 receptore i da se tako izbjegnju neželjeni efekti od strane kardiovaskularnog sistema.

Između 1960. i 1970. godine proizvedeni su novi beta adrenergični agonisti **terbutalin**, **metaprotenerol**, **izoetherin** i **salbutamol** (albuterol). Zbog brzog izazivanja bronhodilatacije koja traje 4–6 sati ubrzo postaju bronhodilatatori prvog izbora. Salbutamol je 1969. godine razvio Glaxov tim predvođen **David Jackom** i **Roy Brittainom**. Ovaj lijek je i danas najkorištenija supstanca u liječenju astme.

Reakcija na beta agoniste postaje od osamdesetih godina XX vijeka dijagnostički kriterij za postavljanje dijagnoze astme. Beta agonisti se dalje razvijaju u logičnom pravcu produljenja njihovog djelovanja. Razvijene su supstance kao što su **fenoterol**, **formoterol** i **salmeterol** (1990. godina)

koje imaju dejstvo od 12 sati. **Indacaterol** (QAB149) je beta 2 agonist sa dejstvom od 24 sata, što ga čini pogodnim za jednodnevnu upotrebu.¹¹⁰



Slika 44. Sir **David Jack**, pod čijim vođstvom je proizveden salbutamol, najviše upotrebljavan lijek za liječenje astme

Brojne studije su pokazale da je njihova upotreba veoma efikasna, pogotovo ako se koriste u kombinaciji sa kortikosteroidima i leukotrijenskim inhibitorima.^{111, 112} Uspješnost ove kombinacije lijekova se objašnjava njihovim osnovnim djelovanjem, ali i dodatnim "poticanjem" glukokortikoidnog receptora, osnaživanjem translokacije kompleksa glukokortikosteroid – glukokortikoidni receptor na ćelijsko jezgro, gdje ovaj kompleks aktivira ili inhibira mRNA ekspresiju antiupalnih i proupalnih gena.⁵⁰

Dokazano je *in vitro* da, kada se zajedno daju glukokortikoid (flutikazon) i dugodjelujući beta 2 agonista (salmeterol) alergenom stimulirani CD4+, T limfociti reducirano proizvode ključne Th2 interleukine (IL-5 i IL-13), a povećava se nivo protivupalnog IL-10. Ovo aditivno dejstvo nije primijećeno ukoliko se uz glukokortikoide daju kratkodjelujući beta 2 agonisti (salbutamol).¹⁰⁹

Pažljivo doziranje i dobro pridržavanje tretmana sa dugodjelujućim beta 2 agonistima i kortikosteroidima može obezbijediti dugovremenu potpunu

kontrolu astme ("astma bez astme"), kao što su pokazali rezultati GOAL studije.¹¹³

Od 1995. godine je uočen polimorfizam beta 2 receptora. Osobe sa Arginin-Arginin genotipom na poziciji 16 adrenergičnom beta 2 receptoru imaju rizik za nastanak rezidualne bronhokonstrikcije nakon upotrebe beta agonista.^{114, 115}

Oko 15% osoba sa astmom imaju Arg-Arg genotip i nemaju koristi od redovne upotrebe beta 2 agonista.¹¹⁶ Isključenje beta agonista može pokazati dramatično poboljšanje kod ove grupe pacijenata.¹¹⁷

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su danas najefikasniji lijekovi za kontrolu astme.⁶¹ Oni inhibiraju produkciju proupalnih citokina i stimuliraju proizvodnju protuupalnih proteina. Kada se uzimaju redovno, poboljšavaju sve indikatore kontrole astme: težinu simptoma, upotrebu simptomatskih lijekova (inhalacioni beta agonisti), noćna buđenja, FEV1, bronhijalnu reaktivnost, broj pogoršanja i kvalitet života.⁵⁰

Zbog svojih otkrića povezanih sa hormonima adrenalnog korteksa, njihovom strukturom i biološkom aktivnošću, 1950. godine su **Edward Calvin Kendall** (1886–1972), **Thaddeus Reichstein** (1897–1996), i **Philip Showalter Hench** (1896–1965), dobili Nobelovu nagradu. Amerikanac Kendall i Švicarac Reichstein su izolirali i sintetizirali kortizol, a Amerikanac Hench sa Klinike Mayo je pokazao dramatične rezultate kortizola i ACTH (adrenokortikotropni hormon) kod pacijenata sa reumatskim artritismom.

Pozitivno dejstvo kortikosteroida na astmu je primijećeno 1949. godine na Univerzitetu John Hopkins. Pet pacijenata sa astmom i eozno-filima u sputumu su se brzo oporavili nakon davanja ACTH tokom tri sedmice.¹¹⁸ Od 1970. godine kortikosteroidi su dio standardne terapije astme. Međutim, parenteralna ili oralna upotreba ovih lijekova je dovodila do brojnih neželjenih efekata. Prvi pokušaj inhalacione upotrebe kortikosteroida bio je polovinom XX vijeka sa *prednizolonom* i *deksametazonom*. Visoki procenat lijeka (90–95%) koji se proguta i naknadno dospijevanje u

circulaciju, kao i njihov nizak topikalni efekat, uzrok je neuspjeha ovih pokušaja. Prvi inhalacioni glukokortikosteroidi lišeni sistematskih neželjenih efekata, a sa visokim topikalnim efektom su **betametazon valerat** i **beklo-metazon dipropionat** sintetizirani 1972 godine.¹¹⁹

Danas su u upotrebi **budesonide**, **fluticasone propionate**, **trima-cinolon**, **flunizolid** sa smanjenom oralnom dostupnošću. Od januara 2005. godine na tržištu je **ciklezonid**, prolijek koji biva aktiviran esterazama u ćelijama donjih disajnih puteva i tek nakon toga se vezuje za kortiko-steroidni receptor.^{120, 121, 122}

Kromoni

Rođen u Siriji, **Roger Altounyan** (1922–1987), engleski specijalista za astmu, je smatrao da **kelin**, narodni lijek sa Srednjeg Istoka, djeluje i da je on izvor nove ljekovite supstance za astmu. I sam astmatičar, on je na sebi testirao stotine supstanci izoliranih iz kelina (*Ammi visnaga*). Astmat-ske napade je provocirao dlakom zamorca na koju je bio alergičan. Uzimao bi redom supstance iz kelina i mjerio plućne funkcije spirometrom.¹²³



Slika 45. Dr. **Roger Altounyan** (1922–1987), uvršten u hiljadu najznačajnijih naučnika. Na slici se primjećuje da, iako astmatičar i sa nosnom kanilom za kiseonik, puši lulu.

Konačno je 1965. godine otkrio da je **natrijum kromoglikat**, aktivna supstanca iz kelina, taj koji blokira alergijsku reakciju. Ovaj prvi specifični lijek za astmu je u redovnoj upotrebi od 1967. godine. Altounyan je, također, izumitelj **spinalera**, vrste inhalera suhog praha kromoglikata, jer je on uzet oralno nedjelotvoran.



Slika 46. Cvjetovi biljke **Ammi visnaga**. Iz njenog sjemena se dobiva eterično ulje veoma neugodnog mirisa kelin koje ima bronhodilatatorno, vazodilatatorno dejstvo, a zajedno sa ultravioletnim A zračenjem služi za liječenje vitiliga.

Kasnije je otkriven i drugi lijek iz ove grupe, **nedokromil natrijum**, koji ima nešto duže dejstvo od kromoglikata. Oba lijeka nemaju značajnih neželjenih dejstava i zato se njihova primjena zadržala dugo u liječenju astme kod djece.¹²⁴

Kromoglikat i nedokromil *in vitro* inhibiraju aktivaciju i oslobađanje medijatora iz više upalnih ćelija kod astme, uključujući eozinofile, makrofage, mastocite, monocite i trombocite. Inhibiraju oslobađanje medijatora histamina, leukotrijena C4 i prostaglandina D2. Studije na humanim bronhoalveolarnim ćelijama pokazuju inhibiciju oslobađanja histamina iz mastocita i beta-glukuronidaze iz makrofaga.

Nažalost, još se ne zna molekularno dejstvo ovih lijekova. Dalja otkrića na molekularnoj razini ove grupe lijekova mogla bi dovesti do pronalaza supstanci sa dužim djelovanjem i eventualnom oralnom upotrebom.

Antileukotrijeni

Ova grupa lijekova je razvijena na osnovu poznavanja specifične patofiziologije astme. Eksperimentalne studije su dokazale da određeni leukotrijeni (LTC₄, LTD₄, LTE₄), izlučeni iz eozinofila, mastocita i bazofila, uzrokuju jaku bronhokonstrikciju, privlačenje upalnih ćelija, produciranje mukusa i povećavanje vaskularne permeabilnosti.¹²⁵ Antileukotrijeni se dijele u dvije grupe: inhibitori sinteze leukotrijena (inhibitor 5-liooksigenaze) **zileuton** i antagonisti leukotrijenski receptora **pranlukast**, **zafirlukast**, **montelukast**. U upotrebi su od početka posljednje dekade XX vijeka. Smanjuju bronhokonstrikciju, edem i hipersekreciju sluznice, a povećavaju odgovor disajnih puteva. Posebno su djelotvorni u astmi izazvanoj aspirinom i drugim nesteroidnim antiupalnim lijekovima. Veoma su korisni i kod alergijskog rinitisa.⁵⁰ Koriste se oralno, što povećava saradnju pacijenata za razliku od lijekova koji se koriste putem inhalera.

Anti IgE lijekovi

Omalizumab je monoklonalno anti-IgE antitijelo koje se aplicira supkutano. Dobiva se iz krvi miševa koji su sintetizirani sa IgE. Njegov učinak je smanjenje slobodnih IgE do nivoa kada se ne mogu detektirati i promocija naknadne regulacije IgE receptora na bazofilima.¹²⁶ Indiciran je kod pacijenata koji imaju lošu kontrolu astme sa visokim dozama inhalacionih kortikosteroida i dugodjelujućih beta 2 agonista. Smanjuje težinu astme, broj egzacerbacija i omogućuje smanjenje doze kortikosteroida.⁵⁰

Imunosupresivna terapija

Ova vrsta terapije nije rutinska i dolazi u obzir kada ostali lijekovi nisu dali povoljne rezultate ili je potrebno smanjiti doze kortikosteroida. U grupu terapije spadaju: **methotrexate**, **zlato**, **cyclosporin A**, **imunoglobulin**, **specifična imunoterapija** i **antilGe lijek omalizumab**.⁵⁰

Alternativni i komplementarni metodi liječenja astme

Brojni pacijenti koriste alternativne i komplementarne načine liječenja astme. Činjenica je da se za ove metode liječenja izdvajaju značajna sredstva. Potrebno je uložiti više naučnih napora da bi se dokazala ili

opovrgla učinkovitost pojedinih alternativnih pripravaka ili metoda. Značajnu ulogu u ovom načinu liječenja astme vjerovatno ima psihoterapeutski i sveobuhvatni pristup koji obično prati alternativne metode liječenja.

Najznačajnije alternativne metode su **akupunktura, homeopatija, herbalna medicina, dodaci u ishrani, Ayurveda medicina, jonizatori, osteopatija i hiropraktika**. Ni za jedan od ovih metoda ne postoje jasni dokazi da je uspješan.⁶¹

Globalana inicijativa za astmu (GINA)

Nacionalni institut za srce, pluća i krv iz Sjedinjenih američkih država (National Heart, Lung, and Blood Institute) je u suradnji sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom 1993. godine organizovao stručnu radionicu koja je proizvela Globalnu strategiju za menadžment i prevenciju astme (Global Strategy for Asthma Management and Prevention) koja je predstavljala sveobuhvatni plan za menadžment ove bolesti.

Glavni cilj je bio da se reduciraju onesposobljavanje i prerana smrt koje je izazivala astma i da se omogući bolesnicima produktivan i ispunjen život. Ovaj program je nazvan **Globalna inicijativa za astmu** (Global Initiative for Asthma – GINA) i podrazumijeva mrežu individualaca, organizacija i državnih organa koji rade na ovim zadacima. Do sada je GINA revidirana 2002. godine. Bosna i Hercegovina je, također, dio ove Globalne inicijative.⁶¹

GINA tretira astmu kao ozbiljan globalni problem sa sve većom prevalencijom i značajnim zdravstvenim, socijalnim i ekonomskim posljedicama. Izvještaj predstavlja potpuni sažetak naučnih otkrića iz oblasti astme napisan u osam poglavlja.

U prvom poglavlju se definira astma kao hronična upalna bolest disajnih puteva. Drugo poglavlje iznosi podatke o prevalenci, morbiditetu i mortalitetu astme u svijetu, kao i njen socio-ekonomski značaj. Faktori rizika, genetski i okolišni, kao i okidači pogoršanja su opisani u trećem poglavlju. Četvrto poglavlje razjašnjava mehanizam nastanka astme (upala i remodeling) i patofiziologiju. U petom poglavlju se definira i klasificira astma. Edukacija pacijenata i pružanje zdravstvene zaštite je opisano u šestom poglavlju. Sedmo poglavlje daje obiman uvid u predloženi menadžment astme od šest dijelova za odrasle i djecu. Buduće smjernice u istraživanju astme su predložene u osmom poglavlju.

Osnovne poruke Poglavlja 1. Definicije astme³

- *Astma je, bez obzira na težinu, hronična upalna bolest disajnih puteva.*
- *Upala disajnih puteva je udružena sa hiperreaktivnošću, ograničenjem disajnog protoka i respiratornim simptomima.*
- *Upala disajnih puteva producira četiri oblika ograničenja disajnog protoka: bronhokonstrikcija, edem disajnog zida, hronično zapušanje mukusom i remodeliranje zida disajnih puteva.*
- *Atopija, produkcija nenormalnih količina IgE antitijela kao odgovor na obične okolišne antigene je najjasniji predisponirajući faktor za razvoj astme koji se može identificirati.*
- *Prihvatanje astme kao upalne bolesti ima značajne implikacije na dijagnostiku, prevenciju i menadžment ove bolesti.*

Osnovne poruke Poglavlja 2. Značaj astme

- *Astma je jedna od najčešćih hroničnih bolesti širom svijeta koja izaziva značajni socijalni utjecaj na djecu i odrasle.*
- *Astma se pojavljuje u svim zemljama bez obzira na razvoj, ali njena prevalenca značajno varira. Jasni su dokazi da je u posljednjih dvadeset godina došlo do značajnog porasta prevalence, osobito među djecom.*
- *Strategije koje poboljšavaju kontrolu astme vode do socio-ekonomskih dobiti, kao što su poboljšanje prisustvovanja školskoj nastavi, manje odsustva sa radnih mjesta i manje opterećenje porodica.*
- *Sve zemlje treba da imaju podatke o incidenci, težini, hospitalizaciji i mortalitetu od astme da bi se moglo obezbijediti djelotvorno zdravstveno planiranje.*

³ U daljem tekstu kurzivom je označeno direktno citiranje ključnih preporuka iz programa GINA.

- *U zemljama sa razvijenim ekonomijama može se očekivati da će 1 do 2% svih zdravstvenih troškova otpasti na astmu. Najvjerojatnije da će razvijene zemlje imati porast troškova povezanih sa astmom.*
- *Loše kontrolirana astma je skupa za liječenje. Investiranja u preventivna liječenja će smanjiti troškove u centrima hitne pomoći zbog akutnih pogoršanja.*

GINA predlaže zdravstvenim organizacijama i vladama da u rješavanju problema u vezi sa astmom koriste sljedeće:

- *Razvijaju menadžment astme u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.*
- *Dotiraju i podupiru upotrebu preventivnih lijekova za astmu.*
- *Održavaju praćenje ključnih procesa i ishoda povezanih sa astmom.*
- *Proglase astmu zdravstvenim prioritetom.*

Osnovne poruke Poglavlja 3. Rizični faktori

*Rizični faktori za nastanak astme se klasificiraju na **faktore domaćina** koji utječu na sklonost ka astmi ili ih štite od nastanka astme, i **okolišne faktore** koji utječu na osjetljivost razvoja astme kod sklonih osoba, pospješuju pogoršanja astme ili uzrokuju da su simptomi trajni.*

*Faktori domaćina uključuju **genetsku sklonost** za nastanak bilo astme ili atopije, **hiperreaktivnost** disajnih puteva, **spol** i **rasu**.*

Izloženost alergenima ili profesionalnim senzitizerima, virusnim ili bakterijskim infekcijama, dijeta, pušenje duhana, socio-ekonomski status, te brojnost porodice su glavni okolišni faktori koji utječu na osjetljivost za razvoj astme kod sklonih osoba.

Izloženost alergenima i respiratorne (virusne) infekcije su glavni faktori koji uzrokuju pogoršanja astme ili trajnu pojavu simptoma.

Tabela 2. **Potencijalni faktori rizika za astmu**

FAKTORI DOMAĆINA
• Genetska predispozicija
• Atopija
• Hiperreaktivnost disajnih puteva
• Spol
• Rasa/etnička pripadnost

Tabela 3. **Potencijalni faktori rizika za astmu**

OKOLIŠNI FAKTORI	
Faktori koji utječu na osjetljivost za razvoj astme kod sklonih osoba	Faktori koji pospješuju pogoršanja astme ili uzrokuju trajne simptome
Kućni alergeni	Kućni i vanjski alergeni (vidjeti u lijevoj koloni)
• Kućne grinje	Kućni i vanjski zagađivači zraka
• Životinjski alergeni	Respiratorne infekcije
• Alergeni žohara	Vježbanje i hiperventilacija
• Gljivice, plijesni, kvasnice	Promjene vremena
Vanjski alergeni	Sumpor dioksid
• Poleni	Hrana, aditivi, lijekovi
• Gljivice, plijesni, kvasnice	Izražavanje ekstremnih emocija
Senzitizatori radne sredine	Pušenje duhana (aktivno i pasivno)
Pušenje duhana	Iritansi – sprejevi u domaćinstvu, isparenja boja
• Pasivno pušenje	
• Aktivno pušenje	
Zagađenost zraka	
• Vanjski zagađivači	
• Zagađivači zatvorenih prostora	
Respiratorne infekcije	
• Higijenska hipoteza	
Parazitske infestacije	
Socio-ekonomski status	
Brojnost porodice	
Ishrana i lijekovi	
Gojaznost	

Osnovne poruke Poglavlja 4. Mehanizam astme

- *Astma je hronična upalna bolest disajnih puteva sa rekurentnim pogoršanjima.*
- *Hronična upala disajnih puteva je udružena sa oštećenjem i obnovom bronhijalnog epitela, koji rezultira funkcionalnim promjenama poznatim kao remodeliranje (preoblikovanje) zida disajnih puteva.*
- *Upala, remodeliranje i izmijenjena neuralna kontrola disajnih puteva su odgovorni za pogoršanja astme i stalnu opstrukciju.*
- *Potencijal za razvoj prekomjernog suženja disajnih puteva je glavna funkcionalna abnormalnost kod astme.*
- *Prekomjerno suženje disajnih puteva je uzrokovano izmijenjenom funkcijom glatkih mišića u bliskoj interakciji sa edemom zida, parenhimnim retraktilnim silama i intraluminalnom sekrecijom.*
- *Pogoršanja astme su udružena sa povećanom upalom disajnih puteva i kod osjetljivih osoba može biti inducirana sa respiratornim infekcijama, izloženosti alergenima ili senzitizerima na radnom mjestu.*
- *Respiratorna insuficijencija kod astme je posljedica opstrukcije disajnih puteva, raskoraka između ventilacije i perfuzije, i iscrpljenosti respiratorne muskulature.*

Osnovne poruke Poglavlja 5. Dijagnoza i klasifikacija

- *U cijelom svijetu astma nije dovoljno dobro dijagnosticirana i često ostaje neprepoznata.*
- *Astma često može biti dijagnosticirana na osnovu simptoma. Mjerenje respiratornih funkcija, posebno reverzibilnosti, značajno povećava dijagnostičku pouzdanost.*
- *Respiratorne funkcije koje su najviše od pomoći za dijagnozu astme (kod pacijenata iznad pet godina) su forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1), forsirani vitalni kapacitet (FVC), vršni ekspiratorni protok (PEF) i hiperreaktivnost disajnih puteva.*

- *Astma je po težini klasificirana na osnovu prisustva kliničkih simptoma prije tretmana i/ili na osnovu dnevne količine lijekova koji su potrebni za dnevni tretman.*
- *Mjerenje alergijskog statusa je od manjeg značaja za dijagnozu astme, ali pomaže u identificiranju faktora rizika i za preporučivanje odgovarajućih mjera kontrole okoliša.*
- *Posebna pažnja se posvećuje dijagnosticiranju astme kod djece, osoba sa povratnim (rekurentnim) kašljem, starijih i osoba izloženih agensima na radnom mjestu za koje je poznato da mogu izazvati astmu.*

Osnovne poruke Poglavlja 6. Edukacija i provođenje zdravstvene zaštite

- *Za dobru zdravstvenu zaštitu oboljelih od astme potreban je dovoljan broj dobro educiranih zdravstvenih profesionalaca koji su organizirani tako da su dostupni najvećem broju pacijenata. Domaći timovi, sastavljeni od zdravstvenih profesionalaca iz primarne i sekundarne zdravstvene zaštite, treba da usvoje i adaptiraju kvalitetne kliničke smjernice dostupne za lokalnu upotrebu.*
- *Implementacija kliničkih smjernica će najvjerojatnije biti učinkovita i rezultat će izmjenom ponašanja zdravstvenih profesionalaca tamo gdje je edukacija u vezi sa kliničkim smjernicama organizirana u praksi, sa konsultacijama koje potiču promjenu ponašanja i povratnim informacijama zdravstvenim profesionalcima u odnosu na njihov menadžment astme.*
- *Edukacija pacijenta uključuje partnerski odnos između pacijenata i zdravstvenih profesionalaca sa čestim revizijama i pojačanjima. Cilj je postizanje vođenog samomenadžmenta – osposobljavanje pacijenata da kontrolišu svoje stanje pod vodstvom zdravstvenih profesionalaca. Intervencije uključuju upotrebu pisanog (akcionog) plana za samo menadžment koji dokazano smanjuje morbiditet kod odraslih i djece.*

- *Da bi se poboljšala suradnja (pridržavanje tretmana) pacijenta, potrebno je ispuniti njihove potrebe za informacijama putem jasne komunikacije između pacijenata i zdravstvenih radnika.*

Osnovne poruke Poglavlja 7. Plan za menadžment astme u 6 dijelova

Menadžment plan astme ima šest dijelova:

1. Edukacija pacijenata i razvijanje partnerskog odnosa u menadžmentu astme,
2. Procjena i nadgledanje težine astme na osnovu simptoma i mjerenjem funkcija pluća,
3. Izbjegavanje izlaganja rizičnim faktorima,
4. Uvođenje dugoročnog plana za farmakološko liječenje astme:
 - a. kod odraslih
 - b. kod dojenčadi i djece
5. Uvođenje plana za menadžment pogoršanja i
6. Obezbeđivanje redovnih kontrola.

Dio 1 – Edukacija pacijenata i razvijanje partnerskog odnosa u menadžmentu astme

Edukacija oboljelih od astme i članova njihovih porodica je trajan proces.

Naglasak je na razvijanju partnerskog odnosa između zdravstvenih radnika, pacijenata i njihovih porodica (Detaljnije u osnovnim porukama Poglavlja 6)

Dio 2 – Procjena i nadgledanje težine astme na osnovu simptoma i mjerenjem funkcija pluća

- *Težina astme se može procijeniti na osnovu simptoma, mjerenjem respiratornih funkcija i potrebom za lijekovima.*
- *Mjerenje respiratorne funkcije je neophodno za dijagnostiku i procjenu težine astme kod osoba starijih od pet godina. Mjerenje se koristi i za praćenje razvoja astme i pacijentovog odgovora na terapiju.*
- *Praćenje vršnog ekspiratornog protoka (PEF) je važno kliničko sredstvo u ordinaciji, odjelima hitne medicinske pomoći, bolnicama i u kućama oboljelih.*

Dio 3 – Izbjegavanje izlaganja rizičnim faktorima

- *Iako je farmakološki tretman astme veoma učinkovit u kontroli simptoma i poboljšanju kvalitete života, sva pažnja treba biti usmjerena na mjere prevencije ove hronične, doživotne i neizlječive bolesti.*
- *Pogoršanja astme mogu biti uzrokovana sa različitim faktorima, uključujući alergene, zagađivače, hranu i lijekove. Cilj tercijarne prevencije je reduciranje izloženosti ovim rizičnim faktorima da bi se poboljšala kontrola astme i smanjila potreba za lijekovima.*

Dio 4a – Uvođenje dugoročnog plana za farmakološko liječenje astme kod odraslih

- *U ovom izvještaju preporučeni tretman je na osnovu ishoda efikasnosti i sigurnosti u populaciji. Odgovor svake osobe, svakako, može značajno da se razlikuje od prosječnog odgovora u populaciji. Odluka o tretmanu je često kompromis između onoga što ljekar preporučuje i što je pacijent spreman da koristi.*
- *Lijekovi za astmu mogu biti administrirani na različite načine, uključujući inhalatorni, oralni i parenteralni put (supkutano, intramuskularno i intravenozno). Glavna prednost davanja lijeka direktno u*

disajne puteve putem inhalacije je mogućnost uspješne dostave visoke doze lijeka lokalno i izbjegavanje ili svođenje sporednih efekata na najmanju mjeru.

- *Iako lijek za izlječenje astme nije još pronađen, razumno je očekivati da kod većine osoba sa astmom bude postignuta i održavana kontrola astme.*
- *Kontrola astme može biti postignuta kod mnogih pacijenata i definiše se kao:*
 - *Minimalno (idealno bez) hroničnih simptoma, uključujući i noćne simptome;*
 - *Minimalna (rijetka) pogoršanja;*
 - *Nema posjeta centrima hitne medicinske pomoći;*
 - *Minimalne (idealno bez) potrebe za brzodjelujućim beta 2 agonistima;*
 - *Bez ograničenja u aktivnostima, uključujući vježbanje;*
 - *Dnevne varijacije PEF-a manje od 20 %;*
 - *(Skoro) normalan PEF;*
 - *Minimalni (ili bez) sporedni efekti lijekova.*
- *Terapiju treba izabrati na osnovu težine pacijentovih simptoma, dostupnosti antiastmatika, stanja u zdravstvenom sistemu i pacijentovog individualnog stanja.*
- *Tretman pogoršanja ovisi od težine pogoršanja. Treba koristiti brzodjelujuće inhalacione beta 2 agoniste da bi se ublažili simptomi. Pacijent sa povremenom astmom, ali sa teškim pogoršanjem, treba da bude tretiran kao da ima srednje tešku astmu.*
- *Pacijenti sa blagom stalnom astmom zahtijevaju lijekove za kontrolu svaki dan da bi se postigla i održala kontrola njihove astme. Prednost se daje tretmanu sa inhalacionim glukokortikoidima.*

- *Ostale opcije su teofilin sa postepenim otpuštanjem, kromoni i leukotrijenski modifikatori.*
- *U tretmanu umjerene stalne astme prednost ima redovni tretman inhalacionih glukokortikoida i dugodjelujućih beta 2 agonista dva puta dnevno. Teofilin sa kontroliranim otpuštanjem i leukotrijenski modifikatori su alternativa za beta 2 agoniste u kombinovanoj terapiji. Alternativa kombiniranoj terapiji su visoke doze inhalacionih glukokortikosteroida.*
- *Primarna terapija za tešku astmu su više doze glukokortikoida i dugodjelujući inhalacioni beta 2 agonisti dva puta dnevno. Zamjena za dugodjelujuće inhalacione beta 2 agoniste su oralni teofilin sa kontroliranim otpuštanjem, leukotrijenski modifikatori ili oralni beta 2 agonisti. Ako je potrebno, ovi lijekovi se, također, mogu dodati kombinaciji inhalatornih glukokortikosteroida i dugodjelujućim beta 2 agonistima.*
- *Kada se postigne i održava kontrola astme najmanje tri mjeseca, postepeno se smanjuje terapija održavanja u cilju identificiranja minimalne doze pri kojoj se održava kontrola.*

Dio 4b – Uvođenje dugoročnog plana za farmakološko liječenje astme kod dojenčadi i djece

- *Astma kod djece i odraslih ima iste patofiziološke mehanizme. Ali, zbog procesa fizičkog i psihičkog razvoja, efekta i sporednog djelovanja tretmana, astma i njena terapija se razlikuju kod djece i odraslih.*
- *Mnogi lijekovi za astmu (glukokortikosteroidi, beta 2 agonisti, teofilin) se metaboliziraju brže kod djece. Mlađa djece imaju tendenciju da brže metaboliziraju lijekove od starije djece.*
- *Terapija treba biti izabrana na osnovu težine astme kod svakog pacijenta, dostupnosti lijekova, karakteristika zdravstvenog sistema, i individualne socijalne, porodične i ekonomske situacije.*

- *Inhalatorni glukokortikosteroidi su u sadašnje vrijeme najefikasniji lijekovi za kontrolu astme i zbog toga se preporučuju za stalnu astmu svih stepena težine. Dugovremeni tretman sa inhalatornim glukokortikosteroida značajno smanjuje broj i težinu pogoršanja.*
- *Dugovremeni tretman inhalatornih glukokortikoida nije udružen sa povećanjem osteoporoze i frakturama kostiju. Istraživanja su uključila ukupno 3.500 djece tretiranih u dužini prosječno 1 –13 godina i nisu nađeni trajni sporedni efekti glukokortikosteroida na rast.*
- *Brzodjelujući beta 2 agonisti su najefikasniji simptomatski ("olakšivači") lijekovi za astmu. Ova grupa lijekova čini glavne lijekove u tretmanu dječije astme tokom mnogih godina. Ovi lijekovi su najučinkovitiji brohodilatatori koji su trenutno dostupni i zbog toga su tretman izbora za akutne simptome astme.*
- *Kada se postigne i održava kontrola astme najmanje tri mjeseca, postepeno se smanjuje terapija održavanja u cilju identificiranja minimalne doze pri kojoj se održava kontrola.*

Dio 5 – Uvođenje plana za menadžment pogoršanja astme

- *Tretman pogoršanja zavisi od pacijenta, iskustva zdravstvenog profesionalca, terapije koja je najučinkovitija kod određenog pacijenta, dostupnosti lijekova i od uslova institucija hitne medicinske pomoći.*
- *Primarna terapija za pogoršanja astme je ponavljano davanje brzodjelujućih beta 2 agonista, rano uvođenje sistemskih glukokortikosteroida i kiseonika.*
- *Pažljivo praćenje pacijentovog stanja i odgovora na tretman sa serijskim mjerenjem respiratornih funkcija je krucijalno za uspješan tretman pogoršanja astme.*

- *Teško pogoršanje astme je hitno medicinsko stanje opasno po život. Zdravstvena zaštita treba da je ekspeditivna, a tretman je, često, najsigurnije provoditi u bolnici ili centrima hitne medicinske pomoći pri bolnicama.*

Osnovne poruke iz Poglavlja 8. Preporuke za istraživanja

Osmo poglavlje kratko daje glavne smjernice za buduća istraživanja na polju astme: genetika astme, patogeneza i mehanizam, prevencija, socio-ekonomski značaj, dijagnoza i kontrola, kliničke smjernice, edukacija pacijenata i pružanje zdravstvene zaštite, teška astma, alternativna medicina, menadžment astme i novi pristupi u liječenju (anti IgE lijekovi, inhibitori citokina, hemokini i molekule za vaskularnu adheziju).

Budućnost astme

Fasciniranost ljudi astmom traje više od oko 5.000 godina. U tom vremenskom periodu ljudski rod i medicina su prošli trnovit put od shvatanja ove bolesti kao kazne raznih bogova, prokletstva i liječenja molitvama, zapisima, brojnim biljnim lijekovima i puštanjem krvi do savremenog shvatanja astme kao hronične upalne bolesti disajnih puteva sa modernim načinom liječenja i specifičnim lijekovima zasnovanim na boljem poznavanju patofiziološkog supstrata.

Pored budućnosti koju možemo nagađati, postoji i budućnost koja je vjerovatno izvjesna. Bit će potrebno poduzeti naizgled jednostavne mjere bez spektakularnih istraživačkih rezultata, a koje će sigurno donijeti opšte poboljšanje zdravstvene zaštite oboljelih od astme.

Te mjere podrazumijevaju da se **svim oboljelim** od astme obezbijede:

- trenutno najefikasniji lijekovi za astmu;
- pisani individualizirani akcioni planovi za astmu;
- redovne i dostupne kontrole u dobro educiranom timu primarne zdravstvene zaštite;
- imunizacija;
- efikasna prevencija i liječenje pušenja;
- sredina bez duhanskog dima;
- zaštita na radnom mjestu od uzroka profesionalne astme;
- jasne i praktične kliničke vodiče za ljekare i medicinske sestre u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

U budućnosti, istraživanja iz oblasti astme će biti usmjerena na imunizaciju, gene, molekularnu osnovu upale, "higijensku hipotezu", utjecaj virusnih infekcija na nastanak astme, faktore koji djeluju na plod u njegovom prvom okruženju – u uterusu, utjecaj gojaznosti na povećanu prevalencu astme, mehanizme ćelijske aktivacije, usavršavanje postojećih lijekova, efikasne načine dostave lijekova na ciljane ćelije ili receptore.

- Buduća prevencija astme možda leži u proizvodnji "peptidnih vakcina" (dijelova proteinskih antigena).
- Genska istraživanja mogu donijeti sljedeće dobiti: genetski skrining osoba koje imaju povišen rizik za nastanak astme, ciljanu gensku terapiju, nove lijekove, imunizaciju (moguća anti IgE antitijela).¹²⁷
- Istraživanja molekularne osnove alergijske upale trebaju dati odgovore zašto su neke supstance više alergeni od drugih, kako efikasno blokirati proupalne ili aktivirati protiv upalne citokine, na koji način blokirati IgE.
- Iznalaženje odgovora na pitanja iz "higijenske hipoteze", utjecaja virusa i infekcija respiratornih puteva na nastanak astme.
- "Fetalni početak bolesti odraslih" je dobro poznat fenomen. Potrebno je ispitati sve faktore koji utječu na intrauterini razvoj pluća i imunog sistema, kao što su: redoslijed trudnoće, obstetrijske komplikacije, fetalni i maternalni placentarni citokini, pušenje trudnica i izloženost okolišnom dimu, elektivni carski rez, upotreba antibiotika u trudnoći, vrsta ishrane, izloženost majke alergenima.
- Brojna epidemiološka istraživanja su dokazala stalno povećanje prevalencije astme kod gojaznih osoba. Astma ima češća i teža pogoršanja kod ovih oboljelih. Budući naponi trebaju istražiti razloge ove pojave za koju se već okrivljuju stalna sistemska upala niskog stepena kod gojaznih i nizak nivo leptina.¹⁶

- Mogući ciljevi istraživanja ćelijske aktivacije su beta receptori, K⁺ kanali, muskarinski receptori M3, Th2 citokinski receptori, 5 lipoksigenaza i leukotrijenski receptori.¹²⁷
- Potrebno je usavršiti sadašnje lijekove u pogledu dostave lijeka na mjesto djelovanja, više specifičnosti, produžavanja dejstva, dizajniranja prolijekova (ciclesonide i mometasone)¹²⁸ koji se aktiviraju na ciljnim strukturama, izgradnju i razvoj sinergističkih i aditivnih kombinacija lijekova, razvoj diskova sa suhim prahom [Dry-powder inhalers (DPIs) – diskusi, turbohaleri, rotahaleri, tvisthaleri].

U budućnosti je sigurno samo jedno, a historija tako podučava, da će današnji tretman astme za 100 ili više godina izgledati bizarno i arhaično, kako se danas čine puštanje krvi, blisterizacija, upotreba životinjske balege i truhlog mesa ili pušenje stramoniuma.

Literatura

1. Dizdarević Z., Sadašnji pristup prevenciji, dijagnostici i liječenju bronhijalne astme (prema GINA programu), Sarajevo, Medicinski fakultet Univerziteta, 2001.
2. Walter M.J., Holtzman M.J., A Centennial History of Research on Asthma Pathogenesis, American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.32; 483-489, 2005
3. Ebrey P., *Chinese Civilization : A Sourcebook*, 2d ed., New York: Free Press, 1993. 77-79
4. ChinaCultur.org Dostupno na http://www.chinaculture.org/gb/en_aboutchina/2003-09/24/content_26339.htm Pristupano 28.08.2006.
5. Geller M.J., Ancient medicine: The patient's perspective J NEPHROL 2004; 17: 605-610
6. Cserhati E., The History of bronchial asthma from the Ancient times till the Middle Ages, Acta Physiologica Hungarica, 2004. 91;(3-4):243-261
7. High T, Medicine and Health Care in Ancient Egypt – The Physician, Egyptology online, dostupno na http://www.egyptologyonline.com/the_physician.htm Pristupano 25.08.2006.
8. Ancient Egypt the Mythology – Sekhmet, Dostupno na <http://www.egyptianmyths.net/sekhmet.htm> Pristupano 01.09.2006.
9. Arab S.M., MEDICINE IN ANCIENT EGYPT, 1998-2000 Arab World Books, dostupno
10. Cohen S.G, Asthma in Antiquity: The Ebers Papyrus, Allergy Proc13 (3), 147-153, 1992
11. Marketos S., C.N. Ballas Bronchial Asthma in the Medical Literature of Greek Antiquity, Journal of Asthma, 1982. 19(4), 263-269
12. Greek Mitology Link by Carlos Parada <http://homepage.mac.com/cparada/GML/Asclepius.html> Pristupano 03.09.2006.
13. Ghosh G, Optimal Care for Asthmatic Children—Do We Need Special Clinics?, Indian Pediatrics 2004; 41:907-911
14. Health and Environment Newsletter, Deceptive Asthma, 2002, 1(2) 3-5
15. Bearison DJ, Minian N, Granowetter L, Medical Management of Asthma and Folk Medicine in a Hispanic Community Journal of Pediatric Psychology, Vol. 27, No. 4, 2002, pp. 385-392

16. Yeatts K et al., A Brief Targeted Review of Susceptibility Factors, Environmental Exposures, Asthma Incidence, and Recommendations for Future Asthma, Incidence Research Environ Health Perspect. 2006 April; 114(4): 634–640. Published online 2006 January 26. doi: 10.1289/ehp.8381
17. Eckert, M., A short history of spirometry and lung function tests. 2004. Dostupno: <http://medizin.li/spirometer/spirometer-history.html>. Pristupano 26.08.2006.
18. Marketos SG, Eftychiades AC. Bronchial asthma according to Byzantine medicine. *J Asthma*. 1986;23(3):149-55.
19. Wong ST, Chan HL, Teo SK, The Spectrum of Cutaneous and Internal Malignancies in Chronic, *Singapore Medical Journal*
20. Tirtha SSS, The History of Ayurveda, dostupno na <http://ayurvedahc.com> Pristupano 28.08.2006.
21. Grandjean E.M., de Moreloose .P, Zwahlen A., Acute atropinic syndrome caused by abuse of anti-asthmatic cigarettes (*Datura stramonium*) *Schweiz Med Wochenschr*. 1980.16;110(33):1186-90.
22. Forrester M.B., Jimsonweed (*Datura stramonium*) exposures in Texas, 1998-2004. *J Toxicol Environ Health A*. 2006 Oct;69(19):1757-62.
23. Musso CG, Finding the Present In the Past: Ancient Mexican Medicine, *Humane medicine*, 2004, (2), 2 dostupno na http://www.humanehealthcare.com/volume_page.asp?id=162 Pristupano 24.08.2006.
24. Ortiz de Montellano, Bernard. *Aztec Medicine, Health, and Nutrition*. New Brunswick: Rutgers University Press, 1990.)
25. Članak "Tlaloc", *Encyclopedia Mythica™*, dostupno <http://www.pantheon.org/articles/t/tlaloc.html> Pristupano 29.08.2006.
26. "Medieval Manuscripts in the National Library of Medicine: Salerno, the Mother of Medical Schools" Dostupno na <http://www.nlm.nih.gov/hmd/medieval/salerno.html> Pristupano 03.09.2006.
27. Clase C, *Enciklopedija Islama*, Libris, Sarajevo, 2006. 367-368
28. Kur'an, 96:1-5, prijevod Enes Karić, *Bosanska Knjiga*, Sarajevo, 1995.
29. Sunan abu Dawud, dostupno na UCS MSA Compendium of Muslim Texts University of Southern California, <http://www.usc.edu/dept/MSA/fundamentals/hadithsunnah/abudawud/> Pristupano 01.09.2006.
30. Bungy G.A., Mossawi J, Nojourni SA, Brostoff J, Razi's report about seasonal allergic rhinitis (hay fever) from the 10th century AD. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;219-24

31. Dols M.W., *Medieval Islamic Medicine*. University of California Press, Berkeley, California (1986)
32. Nasser Y., *Ibn Tufayl's Treatise On Asthma Lost And Found*, Proceedings of the 10th Annual History of Medicine Days, WA Whitelaw - March 2001, 60-65
33. Mašić I., *Korijeni medicine i zdravstva u Bosni i Hercegovini*, Avicena, Sarajevo, 2004. 1(6); 50-58
34. Rosner F., *Moses Maimonides' Treatise of Asthma, Thorax*, 1981, 36, 245-251
35. Ubaidur Rahman, *Unveiling Unani*, dostupno <http://www.lifepositive.com/Body/integrated-medicines/combined-medicines.asp> Pristupano 30.08.2006.
36. Cserhati E., *The history of bronchial asthma from Renaissance till the beginning of the twentieth century*, *Acta Physiologica Hungarica*, 2005; 92(2):181-1929
37. Detweiler H.K., *An Address On Asthma: Its Diagnosis and Treatment*, *Can Med Assoc J.* 1927 June; 17(6): 661–666.
38. O'Connor J J., Robertson E.F., Girolamo Cardano, June 1998, University of St Andrews, Scotland dostupno na <http://www-history.mcs.st-andrews.ac.uk/Biographies/Cardan.html>) Pristupano 25.08.2006.
39. Prediger L., *The Rise and Fall of Jerome Cardano*, Proceedings of the 12th Annual History of Medicine Days, WA Whitelaw – 2003, 41-46
40. Maleš Ž., Topolovec I., *Peludna opsada – šta kažu botaničari*, Vaše zdravlje, Oktal Pharma, 2005.
41. Pepys J., Bernstein IL. *Historical aspects of occupational asthma*. In: *Asthma in the workplace*. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 5–26.
42. Bernstein L., *A Historical Perspective of Occupational Asthma with a Special Account on the Contribution by Professor Jack Pepys* in Proceedings of the First Jack Pepys Occupational Asthma Symposium, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003; 167: 450-471
43. Medow N. B., *Description of hay fever dates to as early as mid-1500s*, *Ophthalmology Times*, 2004
44. Hasan A. S., *Anti-IgE Therapy for Asthma and Allergy*, Martin Dunitz, 2001.
45. Oppenheimer J., Nelson H. S. *Skin testing in allergy diagnosis*, *clijune2006_p8-11* (dostupno <http://www.cli-online.com/>) Pristupano 05.09.2006.

46. Weller P.F., Goetzl EJ, Austen K. F., Identification of human eosinophil lysophospholipase as the constituent of Charcot-Leyden crystals Proc Natl Acad Sci U S A. 1980 December; 77(12): 7440–7443.
47. Davies M. K., Hollman A. Joseph. Leopold Auenbrugger (1722-1809), Heart. 1997 Aug;78(2):102.
48. Tan S. Y., Hu M., Josef Leopold Auenbrugger (1722 - 1809): father of percussion, Singapore Med J. 2004 Mar;45(3):103-4.
49. Corvisart's translation of Auenbrugger's work. Paris, 1808. Uvod
50. Boushey H. A. et al., Asthma, Mason: Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 4th ed, 2005; 37: 1168-1201
51. Holgate S. T., Lessons learnt from the epidemic of asthma, J Med 2004; 97(5): 247-257
52. Osler W., Aphorisms from his Bedside Teachings (1961) p. 105
53. Thomas, R. L., The Eclectic Practice of Medicine (second edition; Cincinnati: Scudder Brothers, 1907), dostupno [http://onlinebooks.library.upenn.edu/webbin/book/lookupname?key=Thomas %2C%20Rolla%20L.](http://onlinebooks.library.upenn.edu/webbin/book/lookupname?key=Thomas%2C%20Rolla%20L.) , pristupano 30.08.2006.
54. Petty T. L., „John Hutchinson's Mysterious Machine Revisited* Chest 2002;121;219-223
55. Eckert M. A ,short history of spirometry and lung function tests. 2004. Available at: <http://medizin.li/spirometer/spirometer-history.html>. Accessed April 14, 2004.
56. Yernault J. C., The birth and development of the forced expiratory manoeuvre: a tribute to Robert Tiffeneau (1910-1961). 1997 Dec;10(12):2704-10.
57. Morris J. F., Spirometry in the Evaluation of Pulmonary Function West J Med. 1976 August; 125(2): 110–118.
58. Wright B. M., McKerrow C. B., Maximum forced expiratory flow rate as a measure of ventilatory capacity. BMJ 1959;ii:1041-7
59. Campbell I. A. et al., Peak-flow meter versus peak-flow gauge, Lancet. 1974 Jul 27;2(7874):199
60. Dizdarević Z., Mehić B., Žutić H., Vodič za liječenje bronhijalne astme, Ministarstvo zdravstva, Institut za naučnoistraživački rad i razvoj Kliničkog centra univerziteta u Sarajevu, Sarajevo 2005
61. GINA, Workshop Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, dostupno na <http://www.ginasthma.org> Pristupano 04.09.2006.
62. Miller M.R., Ouanjer P. H., Peak Flow meters: a problem of scale. BMJ 1994;308:548-549

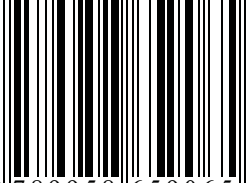
63. Sly P. D., Cahill P., Willet K., Burton P., Accuracy of mini peak flow meters in indicating changes in lung function in children with asthma .BMJ 1994;308:572-574
64. Cohen S. G., Zelaya-Quesada M. Portier, Richet, and the discovery of anaphylaxis: a centennial J Allergy Clin Immunol. 2002 Aug;110(2):331-6
65. Roger F. Johnson, M.D. and R. Stokes Peebles Jr., Anaphylactic Shock: Pathophysiology, Recognition, and Treatment Semin Respir Crit Care Med. 2004; 25 (6): 695-703.
66. Auer J., Paul A., The physiology of the immediate reaction of anaphylaxis in the guinea-pig The Journal of Experimental Medicine, Vol 12, 151-175, Copyright, 1910
67. Hans C. Oettgen H. C., Geha R. S., IgE in asthma and atopy: cellular and molecular connections J Clin Invest, October 1999, Volume 104, Number 7, 829-835
68. Leung D. Y., Immune mechanisms in atopic dermatitis and relevance to treatment. Allergy Proc. 1991 Sep-Oct;12(5):339-46. Review.
69. Cooke R. A. , Vander Veer A., Human sensitization. J Immunol 1916;1:201–305.
70. Ishizaka, K. and Ishizaka, T., Identification of E-antibodies as a carrier of reaginic activity. J. Immunol. 99:1187, 1967.
71. Ishizaka T, Hirata F, Sterk A R, Ishizaka K, Axelrod J A, Bridging of IgE receptors activates phospholipid methylation and adenylate cyclase in mast cell plasma membranes, Proc Natl Acad Sci U S A. 1981 November; 78(11): 6812–6816.
72. Rackemann F. M., A clinical classification of asthma based upon a review of six hundred and forty-eight cases. Am J Med Sci 1921;clxii:802–811
73. Riley J. F., West G. B., The presence of histamine in tissue mast cells J Physiol. 1953 June 29; 120(4): 528–537.
74. Lewis R. A., Austen KF, Drazen JM, Clark DA, Marfat A, Corey EJ. Slow reacting substances of anaphylaxis: identification of leukotrienes C-1 and D from human and rat sources. Proc Natl Acad Sci USA 1980;77:3710–3714
75. Elias J. A., Lee C. G., Zheng T, Ma B, Robert J. Homer RJ, Zhou Zhu Z. New insights into the pathogenesis of asthma, J. Clin. Invest. 2003, 111:291-297
76. Barnes P. J.. Inhaled glucocorticoids for asthma. N Engl J Med 1995;332:868–875
77. Saeed A. H., Bronchology – Past, Present and Future Diagnostic Procedures, Endo-Press, Tuttlingen 2000, 1:4-7

78. Edell E.S., Future therapeutic procedures *Chest Surg Clin N Am.* 1996 May;6(2):381-95. Herth FJF, Therapeutic Bronchoscopy – Present and Future, *Businessbriefing: Europeanpharmacotherapy* 2006, 1-2
79. Ajanović E., Dizdarević Z. et al., *Pulmologija, Medicinski Fakultet Tuzla-Sarajevo*, 2000, 1:74-75
80. Herth F. J. F., Therapeutic Bronchoscopy – Present and Future, *Businessbriefing: Europeanpharmacotherapy* 2006, 1-2
81. Berger A., Th1 and Th2 responses: what are they?, *BMJ* 2000;321:424
82. Renaud JC, New insights into the role of cytokines in asthma. *J Clin Pathol* 54: 577-89. (2001).
83. Yang G., Therapeutic Dosing with Anti-Interleukin-13 Monoclonal Antibody Inhibits Asthma Progression in Mice *Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics Fast Forward*, First published on January 11, 2005; DOI: 10.1124/jpet.104.076133
84. Braunfahrlander C., Riedler J., Herz U., Eder W., Waser M., Grize L., et al., Endotoxin Study Team. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med.* 2002;347:869–877
85. Yazdanbakhsh M., Wahyuni S., *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005 Oct;5(5):386-91
86. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000;343:338–344.
87. Takabayshi K. et al. "Induction of a Homeostatic Circuit in Lung Tissue by Microbial Compounds." *Immunity* 2006; 24:475-487
88. Walter M. J., Morton J. D., Kajiwarra N., Agapov E., Holtzman M. J., Viral induction of a chronic asthma phenotype and genetic segregation from the acute response. *J Clin Invest* 2002;110:165–175
89. Collins, F.S., Green, E. D., Guttmacher, A.E. and Guyer, M.S. (2003), A vision for the future of genomics research. *Nature*, 422, 835–847.
90. National Human Genome Research Institute (NHGRI) www.genome.gov/10001772
91. William Cookson W., Miriam Moffatt M., Making Sense of Asthma Genes *NEJM* 2004, 351:1794-1796
92. Ober C., Hoffjan S., Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery *Genes and Immunity* (2006) 7, 95–100. doi:10.1038/sj.gene.6364284
93. Weiss S. T., Raby B. A., Asthma genetics 2003, *Human Molecular Genetics*, 2004, Vol. 13, Review Issue 1 R83-R89

94. Reihnsaus E., Innis M., MacIntyre N., et al., Mutations in the gene encoding for the β 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;8:334-9
95. Martinez F. D., Graves P. E., Baldini M., et al., Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest* 1997;100:3184-8.
96. Sears M. R., Taylor D. R., Print C. G. , et al. Regular inhaled beta agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet*. 1990;336:1391-1396.
97. Cockcroft D.W., Pharmacologic therapy for asthma: overview and historical perspective, *Journal of Clinical Pharmacology*, 1999; 39:216-222
98. Chapman K. R., History of anticholinergic treatment in ariways disease, 9-15)
99. Barnes P. J.. Drugs for asthma, *British Journal of Pharmacology* (2006) 147, S297–S303.
100. Hansel T. T., Glycopyrrolate Causes Prolonged Bronchoprotection and Bronchodilatation in Patients With Asthma, *Chest*. 2005;128:1974-1979.
101. Schultze-Werninghaus G., Meier-Sydow J., The clinical and pharmacological history of theophylline: first report on the bronchospasmolytic action in man by S. R. Hirsch in Frankfurt (Main) 1922. *Clinical & Experimental Allergy*,1982;12 (2), 211-215.)
102. Hermann G., Aynesworth M. B., Successful treatment of persistent extreme dyspnea, "status asthmaticus": Use of theophylline ethylene diamine (aminophylline USP) intravenously. *J Lab Clin Med*. 1987; 23:135-48.
103. Chu E. K, Drazen J. M., Asthma One Hundred Years of Treatman and Onward, Centennial Review, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*,2003. 17 1201-1207
104. Ito K., et al. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, (2002). 99, 8921–8926.
105. Bennett J. W., Adrenaline and Cherry Trees, *Modern Drug Discovery*, 2001 4, No. 12, pp 47–48, 51.
106. Joan W. Bennett, *Modern Drug Discovery*, 2001 4, No. 12, pp 47–48, 51
107. Ahlquist R. P., A study of the adrenotropic receptors. *Amer. J. Physiol*. 153:586-600, 1948.
108. Lands A. M., Arnold A, McAuliff J P, Ludaena F P & Brown T G, Jr. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 214:597-8, 1967.

109. Peek E. J., Interleukin-10–Secreting "Regulatory" T Cells Induced by Glucocorticoids and β 2-Agonists, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2005. 33; 105-111
110. Beeh K. M., Schelfout V., Gronke F, Kannies F., CAMERON, R, Van As A. QAB149: the first once-daily 2-agonist with 24-h bronchodilation. *Proc. Amer. Thorac. Soc.* (2005), 2, A356.
111. Lazarus S. C., Boushey H. A., Fahy J. V., Chinchilli V.M., et al, Longacting beta 2 agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial, *JAMA* 2001;285:2583-2593
112. Lemanske R..F. Jr., Sorkness CA, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2594-2603
113. Bateman, Boushey, Bousquet, Busse, Clark, Pauwels, and Pedersen, *Am J Resp Crit Care Med* 2004;170:836-844
114. Turki J. J., Pak S. A., Green, R. J. Martin, S. B. Liggett S. B., Polymorphisms of the beta 2-adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma: evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype. *J. Clin. Invest.* 95:1635–1641
115. Hancox R.J, Sears M.R., Taylor D.R., Polymorphism of the beta(2)-adrenoceptor and the response to long -term beta(2)-agonist therapy in asthma. *Eur Respir J* 1998;11:589-593
116. Isreal E. et al., The Effect of Polymorphisms of the beta 2 – Adrenergic Receptor on the Response to Regular Use of Albuterol in Asthma, *American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine*, 2000;Vol 162;75-80
117. Taylor, Drazen, Herbison et al, Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta2 adrenoceptor polymorphism, *Thorax* 2000; 55:762–767
118. Boardley J. E., Carey R. A, Harvey A. M., Preliminary observations on the effect of adrenocorticotrophic hormone in allergic diseases, *Bull. John Hopkins. Hosp.*, 194985, 396–410
119. Dizdarević Z. et al., Glukokortikoidi i njihova upotreba u praksi, *Međunarodni centar za mir, Sarajevo* 1995;3:35-39
120. Taylor D. A. et al., A Dose-dependent Effect of the Novel Inhaled Corticosteroid Ciclesonide on Airway Responsiveness to Adenosine-5'-Monophosphate in Asthmatic Patients, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Volume 160, Number 1, July 1999, 237-243
121. Postma D. S., Sevette C., Martinat Y., Schlösser N., Aumann J., Kafé H., Treatment of asthma by the inhaled corticosteroid ciclesonide given either in the morning or evening, *Eur Respir J* 2001; 17:1083-1088

122. Chapman K. R., Maintenance of asthma control by once-daily inhaled ciclesonide in adults with persistent asthma *Allergy*, 2005 Mar.; 60(3):330-7.)
123. Plants and Pharmaceuticals Dostupno na http://www.nlm.nih.gov/hmd/breath/breath_exhibit/Cures/transforming/VAs8.html Pristupano 03.09.2006.
124. Helms P. J., Inhaled disodium cromoglycate as maintenance therapy for childhood asthma: time to consign to history? *Thorax* 2000;55:886; Laszlo G. Time to consign cromoglycate to history? *Thorax* 2001;56:501
125. Wenzel S. E., Antileukotiriene drugs in the Management of Asthma, *JAMA*, 1998; 280(24);2068-69
126. Belliveau P. P., Omalizumab: A Monoclonal Anti-IgE Antibody, *Medscape General Medicine*. 2005;7(1):27
127. Hall I. P., The future of asthma, *BMJ* 1997;314:45
128. D'Urzo A, et al., *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2):S218 [Abstract 597], "Effects of Once-Daily Evening Dosing with Mometasone Furoate Dry Powder Inhaler on Symptom Control in Mild to Moderate Asthma."



9 789958 659065

ISBN 9958-659-06-5

