

АНТИМИКРОБНА ТЕРАПИЈА ПРЕ АНТИБИОТСКЕ ЕРЕ

Душанка Добановачки¹, Нада Вучковић², Милан Бреберина³,
Божица Вујошевић⁴, Весна Тепавчевић⁵

¹ Клиника за дечју хирургију, Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине, Нови Сад

² Завод за хистологију и патологију Клинички центар Војводине, Нови Сад

³ Институт за онкологију Сремска Каменица

⁴ Центар за радиотерапију Бања Лука

⁵ Завод за фармакологију, Медицински факултет Нови Сад

Сажетак

У древна времена било је познато да зарастање рана може бити компликовано гнојењем. Сазнања о микроорганизмима нису постојала али непознавање узрока није спречавало ранаре, видаре и оне који су се бавили лечењем, да своја и туђа искуства примене и тако поспеше зарашћивање рана и оздрављење болесних. У ту сврху за локално лечење рана користила су се разна средства – облози од меда, екстракти или делови биљака, минерали. Резултати су били различити. Кожне и цревне инфекције узимале су свој данак у епидемијама јер су терапијске мере биле веома оскудне. Сечена знања нису била довољна ни у лечењу новорођене и мале деце чији је морталитет био веома висок. Током развоја великих цивилизација као што су биле египатска, грчка и римска поред лечења коришћене су и превентивне мере за спречавање инфекције ране, као и мере за спречавање масовних болести тј. инфекција цревног система епидемиолошких размера.

У средњем веку је медицина била сведена на знање и искуство мањег броја људи углавном сконцентрисаних при манастирима. Њихово познавање хербологије и санитарних принципа није увек могло да се супротстави незнању, предрасудама, црној и белој магији, и лошим социјалним и хигијенским условима који су доминирали неколико векова. Иако су микроорганизми још увек били непознати методе биолошког рата нису биле непознате. Морбидитет и морталитет породиља и новорођенчади и даље је био висок.

У средњовековној Србији доминирала је народна медицина у комбинацији са бајањем и врачањем. Видари и лекари су лечили повреде лековитим облозима користећи разне биљне и животињске деривате са више или мање успешним исходима. Миграције, ратови и незнање оставили су дубок траг у борби са микробима који су компликовали и ране и опште стање организма.

Прве савремене информације о микроорганизмима потичу с краја 19. века. Даљи развој науке и медицине омогућио је човеку упознавање свих карактеристика оком невидљивих организама и дало прилику да им се супротставимо на одговарајући начин.

Кључне речи: антибактеријска активност, инфекција, рана, лечење, историја

Увод

Антибиотици су природне супстанце које стварају одређене врсте микроорганизама, и излучују их у своју околину у циљу одбране од других. Сазнања о организмима која се не могу видети голим оком, а која су довољно моћна да изазову инфекцију ране или општу болест организма ушла су у науку и медицину крајем 19. века када је прихваћена „теорија о клицама“ (*germ theory of diseases*) као проузроковачима болести [1].

Ипак, описи инфекција коже и других ткива налазе се у записима древних народа Египта, Кине и Грчке [2–6]. Антимикробна терапија коришћена је хиљадама година пре откривања пеницилина када се није ни знало да постоје микроорганизми. У појединим записима назирала су се размишљања о контаминацији рана због чега су појединци који су се бавили лечењем препоручивали, а и сами примењивали, посебне мере.

Поред рана (нанесених оружјем, оруђем или опекотина) кроз историју свих цивилизација примећује се висок морбидитет и морталитет породиља, новорођенчади и мале деце. Контагиозне инфективне болести доводиле су до велике смртности становништва на свим континентима.

Коришћење истих биљака у лечењу инфекција било је значајно у многим цивилизацијским заједницама (чак са истим резултатима!), иако нису биле у међусобном контакту. Делови биљака (листови у целини или уситњени, корење у праху), деривати животиња (маст – сало, млеко), минералне супстанце (обично у праху) стављани су као облози на ране. Месопотамци су ране прали водом и млеком, облагали медом и смолама четинара, или уљем добијеним из посебних дрвећа (*Balsamodendron myrrha*) [7].

Познавајући данас средства које су током историје људи користили у борби са инфекцијама, најчешће рана, можемо рећи да су она имала бактериостатска или бактерицидна дејства, адстрингентна својства, или

су стимулисала стварање нових капилара, поспешивале ангажман тромбоцита, леукоцита и макрофага у ранама што је свеукупно помагало у санацији инфекције и/или оздрављењу организма. У записима старим неколико хиљада година према емпиријском искуству људи који су лечили болеснике мед и бели лук представљају најчешће помињана и коришћена средства у супротстављању микроорганизмима. Њихов састав и дејство су, у међувремену, проучени и постали су познати.

Мед је природни слadak производ пчела (*Apis mellifera*) добијен од нектара цветова различитих биљака, прерађен и складиштен у саћама кошница [8]. Користио се у медицинске сврхе од давних времена за лечење инфицираних рана [9]. Мед има неколико карактеристика важних за зарастање ране: антиинфламаторну и антибактеријску активност, помоћ у дебридману, понаша се, осим тога, као средство за смањење непријатног мириса, одржава влажност ране и не дозвољава да се завој залепи за рањаву површину, и појачава процес зарашћивања [10–13]. Антибактеријска активност је главна карактеристика меда у лечењу рана и заснива се на ниском осмоларитету (процес плазмоллизе), малој киселости, присуству водоник пероксида и другим антибактеријским ефектима [12,14,15] појединих хемијских једињења као што су метил глиоксил (*Methylglyoxil*) и феноли [16]. Сматра се да код инфекције коже проузрокованих бактеријом *Streptococcus pyogenes* мед делује тако што спречава интеракције између бактерије и хуманог протеина фибронектина (*fibronectin*) који се налази на површини оштећених ћелија [16]. Мед се користи и данас са тачно прецизираним критеријумима састава и у јасно дефинисаним индикацијама [17]. Састав меда зависи од географског подручја, врсте биљака са којих се узимају састојци, и доба године када пчеле сакупљају нектар.

Бели лук (*Allium sativum*) је зељаста биљка чији се подземни делови, луковице, користе у терапијске сврхе [18]. У групи лукова (*Alliums*) поред белог лука, налази се црни лук (*Allium cepa*), празилук (*Allium ampeloprasum var. porrum*) и др. У лечењу општих инфекција и за подизање опште отпорности организма у историјским медицинским записима најчешће се помиње бели лук. Научно је доказано да је он садржи моћан природни антибиотик, и да има снажно антивирусно и антифунгално дејство [19]. Бели лук садржи ензим алииназу (*Alliinase*) и сложену смешу алиина (*Alliin*). Приликом мрвљења или гњечења лука долази до реакције алииназе и алиина и ствара се алицин (*Allicin*) – снажан антимикробни састојак. Он је истовремено и одговоран за специфичан мирис белог лука. Алицин и још неколико супстанци и белом луку (*S-allylcysteine*) имају изражену антибиотску активност која је доказана инхибицијом раста бактерија у растворима белог лука 1:125.000. Регистровано је да алицин брзо оксидише и зато је његово дејство ограничено временом. Познато је да се са белим луком постижу одлични резултати у борби са високо резистентним бактеријским инфекцијама (*Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus* – *MRSA*) [16,20]. Разлог за то је што се антимикробно дејство заснива на томе да бели лук садржи комплексну хемијску

смешу активних или потенцијално активних суспензија (*alliin*, *allithiamine*, *allyl-disulfide*, *allyl-monosulfide*, *oxalic acid*, *chlorgenic acid*, *methyl*, *phenol oxidase*, *propylalliin*, *saponini*, *alphanatocopherol*, и др.) које делују бактерицидно и то је разлог што се у клиничким студијама бели лук показао као средство на које се не развија резистенција микроорганизама [21,22]. У борби са резистентним бактеријама екстракт белог лука који садржи диалсулфид (*diallyl sulphide*) и диалил дифулфид (*diallyl disulphide*) показали су изражено протективно дејство. Бели лук садржи 27 познатих активних састојака и још око 35 састојака чија функција није довољно испитана. Бели лук се излучује преко коже и плућа и зато се сматра одличним средством за лечење кожных инфекција, обољења плућа, дигестивног тракта па чак и септикемија.

Бели лук је коришћен у древним цивилизацијама у Египту, Грчкој, Риму, и Кини за лечење свих инфекција. Сматра се да почетак његове употребе датира око 5.000 година раније. И Луј Пастер (Louis Pasteur) је 1858. године истраживао антибактеријске особине белог лука [23]. За бели лук се сматра да има и друга дејства у организму човека: снижава крвни притисак, балансира рад црева, подиже ниво имунолошке одбране, снижава ниво холестерола у крви, и има антиканцерозно деловање.

Бели лук има негативно дејство на gravidну материцу јер може изазвати контракције па се не препоручује трудницама. Утврђено је да узет у великим количинама спречава коагулацију крви и тако има утицаја на продужење крвавења. Зато се он не препоручује пацијентима који узимају редовну антикоагулантну терапију, спремају се за хируршки захват и др.

Медицинско знање се развијало у четири главна цивилизацијска подручја: Месопотамија и источни Медитеран, Далеки Исток, Индија, Јужна Америка и Полинезија [7,24,25].

Египат

У старом Египту богиња здравља и оздрављења била је Секмет. Њој су упућиване молитве и понуде а видари су лечили симптоме [26,27]. Постоје докази да су људи боловали од многих болести које су проузроковали различити микроорганизми. На пример: река Нил обилазила је инсектима и паразитима који су утицали на појаву болести становништва као што је шистозомијаза, туберкулоза кичмених пршљенова која је регистрована у мумији Неспарехан, Амоновог свештеника 21. династије; а псоас апсцес је описан у медицинским папирусима [28]. Фараон Сиптах 12. династија имао је краћу ногу што се сматра последицом вирусне инфекције типа полиомијелитиса. Инфекција тетанусом описана је у Смитовом папирусу (Edwin Smith papyrus, case 7) [29].

Воде Нила нису биле добре за пиће. И деца и одрасли су пили напитак сличан пиву са веома малим процентом алкохола али довољним за

уништавање бактерија [30,31]. Пре око 2.000 година становници дуж обала Нила користили су антибиотике из напитка који је настајао ферментисањем семена жита. Ферментисана каша садржи бактерије *Streptomyces* које стварају тетрациклине. Велике дозе овог антибиотика нађене су у костима древних афричких мумија.

Људи су тада знали за инфекције и знали су да конзумирање напитка може да помогне да се осећају боље иако нису знали ништа о бактеријама као њиховим проузроковачима. Нису знали ни да тетрациклини проузрокују анемију јер спречавају употребу гвожђа у организму, као и да се везује са калцијумом у костима што је у данашње време омогућило њихову идентификацију. Напитак се давао деци од раног детињства, од друге и треће године живота. Спектрофотометријским анализама доказано је присуство тетрациклина у костима и деце и одраслих на археолошким локалитетима у Судану и Нубији [32].

Трудноћа, порођај и период малог детета су била три веома вулнерабилна периода у древна времена [33]. Мајке су дојиле децу до 3 године а после тога деца су добијала описани напиток [32].

Инфекције ока су биле честе у Африци, чак ендемске. У древном Египту превенција ових инфекција била је путем апликације бактерицидних боја око ока, на капцима. Зелени бакар добијен из малахита се користио за сенчење очију и облагање рана у Египту јер је имао адстрингентно и антимикробно дејство [7].

Хемикалије на бази графита које садрже карбонате и ацетате биле су коришћене у терапијске сврхе. Ефекат ових гермицидних средстава био је значајан и у превентивне и у терапијске сврхе иако се није разумело зашто.

Отворене ране су лечене су различитим средствима али ако се инфекција развила у сепсу није била ретко да дође до смрти. Антимон и бакар су коришћени локално као антисептици у праху. Соли бакра, вино и врста тамјана су се такође користили као антисептици али и приликом извођења неких хируршких интервенција. Ране су превијане са лишћем врбе (што је оригинални извор аспирина) и компресама буђавог хлеба (садржи натуралне антибиотике). Чистоћа рана одржавана је редовним ритуалним купкама а инфекција спречавана редовним апликацијама меда. Пре операције пацијент је добијао лекове за „утрнулоост“ који су садржавали опијум и беладону. Хируршки инструменти су били загревани ватром пре употребе, а тако „усијани“ коришћени су и за заустављање крвављења [7].

Танин и алоја су коришћени као облози за зарашћивање рана и опекотина. Од најстаријег доба Египта опекотине су лечене облозима млека жене која има мушко дете. Приликом стављања лека изговаране су молитве. Озледе коже лечене су облозима свежег млека. Алоја (*Aloe vera*) се користила за лечење опекотина и кожних болести. За време градње пирамида радници су добијали сваки дан дневну дозу белог лука (*Allium sativum*) за „постизање отпорности и виталности“. Египћани су у великим количинама користили црни и бели лук у исхрани. У лечењу рана при-

мењивали су изгњечени бели лук у микстури са водом или сирћетом, или у маслиновом уљу. Црни лук (*Allium sera*) користио се да спречи настајање прехлада. Сматрало се да бели лук игра велику улогу у превенцији и лечењу болести и о томе постоје записи још из времена градње пирамида и грчких храмова, као и у медицинским текстовима Рима, Кине и Индије [34].

Мед се користио као средство за облагање опекотина јер је примењено да може спречити гнојење отворених рана [28]. Кедрово уље је било антисептик, као и натрон и со [35].

У Еберсовом папирусу налазе се препоруке за лечење биљкама које поправљају тегобе које су описане као симптоми уринарних обољења иако знање о патолошким механизмима није постојало. Током развијене египатске цивилизације у интервенцијама се користио нож који је претходно држан у ватри да поцрвени [36].

Разне микстуре које су имале антимикробно деловање коришћене су у лечењу инфекција и њихови описи постоје пре 2.000 година раније. Многе древне културе укључујући Египат и Грчку користили су посебно одабране плесни и делове биљака или њихове екстракте у лечењу инфекција [37–39]. Више од 2.000 година буђав хлеб се користио у Кини, Грчкој, Србији и Египту а вероватно и другим цивилизацијама за лечење одређених болесних стања, посебно инфицираних рана. Терапијска снага се приписује сировим формама антибиотика које су стварале буђи растући у/на хлебу.

Грчка

Асклепиос (Asclepios, 8 век п.н.е.) се спомиње као први лекар којег су Грци обожавали као бога заштитника здравља и болесних. Његова деца су се бавила лечењем и познати су као Махаон (Machaon), бог хирургије, Подарилиос (Podarilos) бог медицине, Хигија (Hygieia), Панацеја (Panacea) и Јасо (Iaso) вредноване као богиње здравља и лекова. Храмови посвећени Асклепијусу, највећи је био у Епидаурусу, били су истовремено места за молитве и лечење. У старој Грчкој војна медицина је зачета у ратовима. Описано је Асклепиусово искуство у Тројанском рату када су се ране прале водом или вином и облагале лековитим завојима. Крвављење је збрињавано каутеризацијом тј. спаљивањем [40,41]. У Хомеровој *Илијади* постоји детаљан опис око 130 ратних повреда/рана и њиховог збрињавања [42,43].

Хипократ са Коса (Hippocrates, 460–377 п.н.е.) је сматрао да је болест дисхармонија основна четири састојка организма и предлагао прање рана вином или сирћетом а затим сушење сматрајући да ће природним путем, без облагања рана пре зараста. Његов став да је боље оставити суву рану него са влажним облозима прихваћен је и дуго био коришћен. Код загнојених рана користио је мед и разна уља, а од завоја вуну искувану у води или вину, облоге од плесни. Венесекција је такође

била једна од метода лечења [44,45]. Мед и разна уља били су широко примењивани у локалном третману рана.

У Хипократовом време лекари су се трудили да направе баланс и хуморалном систему, који је био нарушен болешћу, и да човека тако врате у добро здравствено стање [7]. У записима из тог времена, који се приписују Хипократу, описана је и бабиња грозница. Хипократ је имао и предлоге превентивних мера за одржавање доброг здравља: биљне масаже, посебан начин исхране, енергичне телесне вежбе [46].

Плутарх (Plutarch) је описао да су Спартанке купале новорођенчад у вину да тестирају њихову конституцију што је у суштини представљало један облик дезинфекције [47].

Бели лук је вековима био део превенције болести. Употреба белог лука започета још током градње пирамида, а настављена је током подизања старогрчких храмова. Постоје забелешке о белом луку и у Библији. Сматра се да је коришћен као средство за повећање снаге и радне енергије. Бели лук је даван Олимпијским атлетима у Грчкој током припрема за такмичење и вероватно је био прво коришћено „стимулативно средство“ [48].

У доба Грчке и Рима и даље је преовлађивао конзервативан третман болести (мировање, дијета, наркотици и биљке) који је био наставак старо египатске медицине, међутим у време преласка у нову еру описују се идеје за инвазивне технике ради решавања калкулоза и уринарне опструкције које су допуњавали лековитим биљкама да се спречи погоршање тј. компликације.

Рим

Римљани нису имали медицинску традицију док 200 година пре нове ере није освојена Грчка. У војним маневрима и акцијама били су ангажовани грчки лекари и хирурзи. Ускоро древни Рим организује народне и војне болнице, снабдевање градова пијаћом водом и санацију отпадних вода. То је био начин да се спрече епидемије заразних, нарочито цревних болести, које су могле да десеткују војску.

Како се развијало Римско царство развијала се и медицина којом ће до краја доминирати три медицинска ауторитета. Први је био Целзијус (Aulus Cornelius Celsus) који је написао осам књига *De Medicina* у чијим редовима је јасно описан поступак са ранама. Он је дефинисао четири кардинална знака инфламације: црвенило, оток, повишена локална температура и бол – *Notae vera inflammationis sunt quattuor: rubor et tumor cum calore et dolore*. Такође је разликовао акутне и хроничне промене на кожи и саветовао како их лечити. Саветовао је стављање шавова на свежу рану али и хируршко одстрањење контузованих и контаминираних делова како би се добиле свеже ивице а затим стављање сута [7,49].

Други медицински енциклопедиста је Плиније (Caius Pliny) који је написао *Historica Naturalis* у 37 томова што представља скуп комплетног

дотадашњег медицинског искуства који је поштован и касније у Средњем веку.

У другом веку нове ере из Пергамона (Pergamon) у Рим је дошао Гален (Claudius Galen), који се годинама бавио лечењем гладијатора, што га је и прославило. Написао је око пет стотина медицинских радова који представљају свеукупно искуство тога доба. Оно се поштовало до петог века нове ере када је Римско царство престало да постоји [7]. У његовим записима постоји пети знак инфламације дефинисан као смањење функције (*functio laesa*) [50].

Брига о трудницама и новорођенчадима била је препуштена обученим бабицама чије знање, савети и лекови потицали су још од Плинија. Већина бабица је каутеризирала пупчаник и придржавала се правила у порођају и после њега које је поставио Соранус (Soranus of Ephesus, circa AD 98–138) [51] али је неонатални морталитет био и даље висок тј. 50 на 1.000 порођаја [52].

Под влашћу цара Константина медицина се христијанизује. Мењају се правила а постулати Асклепијуса из Грчке се замењују новим које стварају хришћанска светишта посвећена свецима и мученицима који су били у вези са здрављем. Тако су Козма и Дамјан заменили Асклепиуса [52,53].

Остале цивилизације

Кинеска медицина се базирала на балансу енергије у организму, примени алтернативних метода и акупунктуре [54,55]. У лечењу инфирцираних опекотина коришћено примена завоја натопљених са прахом калцареје (*Calcareae*) помешаном са биљним уљем или свињска маст кувана са листовима врбе.

У староиндијској литератури Сусрута Самхита (*Susruta Samhita*) постоје записи о различитим лековима и методама које су примењиване у стањима са инфекцијом. Најзначајније место заузима бели лук чија је употреба била веома широка [56].

У арапским земљама сматрало се да зле душе узрокују болести. Временом су прихватили учење Хипократа и примењивали су његове методе.

Средњевековна Европа

Може се рећи да је медицина у срењевековној Европи била више у регресији него у прогресији. Веома мало је било остало од медицинске науке Римског времена. Латински језик је био привилегија свештених лица и они су читајући старе записе примењивали знање које су из њих стекли. Болести су биле лечене и од стране манастирских калуђера који су следили Хипократову теорију о *четири хумора*, затим од стране апо-

текара који су се специјализовали за биљне лекове, и од „доктора“ који су примењивали чаролије. Пошто је црква сматрала да Бог шаље болест и да ће покајање излечити све болести, многи људи су веровали да ће их ходочашће тј. одлазак у Свету Земљу излечити.

Током средњег века није било већег напредовања у терапији инфекција али постоје детаљни описи успешног лечења гонококног уретритиса. У циљу санирања отворених рана без компликација примењивали су иситњену бакарну руду, неке врсте креде, хладну воду, сирће или вино као стиптик. Сунђер или вунене тканине искуване су у меду, вино или сирћету и коришћени као адстрингенци и за чишћење рана.

Крајем десетог века нове ере исламска медицина, која је сачувала знање и искуство старе Грчке и Рима, показује утицај на европску медицину. Откриће дестилације и кристализације постаје значајно на пољу хемије и припремања лекова. Наука о фармацији доживљава почетак и процват [7].

Прва медицинска школа отвара се у Салерну [53] која негује грчко-римске медицинске принципе. Ускоро лечењем могу да се баве само они који су прошли обуку у школама. Црква и даље контролише лечење недозвољавајући хируршке интервенције на људском телу. То је препуштено берберима и другим више или мање приученим особама. У четрнаестом веку оживљава Галенов принцип обраде ране са којим се смањује могућност гнојења. То се назива и Шолијаков (*Chauliac, Guy de*) начин лечења дефинисан у пет принципа: уклањање страног тела, приближавање ивица ране, спајање ивица, чување ране и борба са компликацијама. Међу народом, обични људи, тешко су успевали да зауставе гнојење, али заустављање крвављења компресијом, сунђерима или вуном натопљеном хемостиптицима (сирће, вино), па чак и лигатуре биле су примењиване. Појединци су користили буђав хлеб за облагање ране као и стављање плесни са коњских амова. Септична стања су лечена медицинским пијавицама (*Hirudo medicinalis*) и венесекцијама.

У Средњем веку познавање биљака и њихово коришћење у медицини било је препуштено калуђерима и другим свештеним лицима који су живели по манастирима. У њиховом окружењу биле су баште где се гајило биље, од којих су припремани лековити напитци или облоге. Појединци су своје искуство стављали у књиге које су касније представљале зачетке фармакопеје [53].

Пошто је Католичка црква заговарала принцип да је болест дата од Бога и да је патња део живота, није се пуно посвећивало пажње телесном здрављу. То је и резултирало великим морталитетом у вулнерабилним категоријама као што су породиље, новорођенчад и мала деца. Велик проблем који је произашао из лоших социо-економских услова живота и непознавање основних хигијенских постулата били су основа и за епидемије контагиозних болести. Куга је харала током Средњег века у неколико наврата а у 14. веку преполовила је становништво Европе. Само они који су имали могућности користили су купке од ружине водице и сирћета, и били окружени испарењима ароматичних биљака.

У ратовима који су вођени знала се употреба угинулих животиња и људи у извориштима пијаће воде што је такође проузроковало масовна тровања међу становништвом и војском.

Стагнација медицинског знања трајала је до 17. и 18. века. У раном 19. веку, још увек без знања да уринарну инфекцију проузрокују микроорганизми и даље се примењује конзервативни третман: „пуштање крви“ које је било директно или коришћењем пијавица, отварање гнојних абсцеса и растерећење ретенције. Али, почињу да се користе средства као *hexamin*, *mercurochrome*, *hexyresorcinol* и друго [36].

Средњовековна Србија

Средњи век у Србији обухвата период од краја 7. до средине 14. века. Медицина у Средњовековној Србији почиње Карејским типиком Св. Саве, 1199 [57,58] и завршава се средином 18. века докторском дисертацијом др Јована Апостоловића 1757. године [59,60].

У средњовековној Србији медицина је под утицајем народне медицине, као и утицајима који долазе из Византије, Италије и Француске. Али, као и свуда у свету присутни су и враџбине и гатање. Српски владари, властела и градови, уколико нису располагали лекаrima из локалне средине доводили су их из византијских или из приморских градова. Медицини се посвећивала пажња у манастирима који су били културни центри, где су превођене грчке књиге и где су се образовали лекари [61–63]. Медицински приручници сачињени су од прерађених списа античке и арапске медицине. Највећу улогу у настајању српске медицине имали су калуђери који су преводили византијске списе. У преношењу знања тадашње европске медицине значајну улогу су имали лекари италијанског порекла који су живели и радили у Србији, посебно у Котору [64,65].

У Житију Стефана Лазаревића (1374–1427), које је написао његов савременик Константин Костенечки, забележено је да је током битке код Ангоре 1402. године задобио велику рану на доњем делу десне потколенице која је стално влажила. Локалне промене су биле јако дубоке и поред свих ангажованих лекара и видара рана није хтела да зарасте. Деспот је тада писао у Дубровник и замолио Градско веће да дозволе њиховом лекару да дође у Крушевац јер више није могао да јаше, а ходао је уз велике болове са штапом. После неколико месеци стигао је дубровачки лекар „*medicus insignis* дубровачке општине, Данијел де Пасинис, магистар хирургије са Универзитета у Верони и дугогодишњи телобрижник властеле и пука републике Рагузе (*Raguse*)“. Лекар је чистим рукама радио свакодневну тоалету ране медицинским растворима и стављао као облог завоје натопљене алојом. Рана је зарасла после неколико месеци [65].

До прве половине 18. века Срби су се лечили према записима у Хиландарском медицинском кодексу. У списима о простим лековима

говори се о алоји, пореклу, врстама и начину припремања у медицинске сврхе. Постојали су још неки записи – преводи латинских списа – који престављају приручнике тј. „лекаруше или лекарице“ [64]. Са пропашћу српске државе која је настала турским освајањем прекида се развој српске средњевековне медицине, обнавља се народна медицина – етномедицина.

Ускоро, у Европи почињу да се дешавају ренесансне промене, јављају се нова размишљања о цркви, Богу и болестима. Медицина постаје инспирација многим умовима тог доба и почињу открића која коренито мењају свет:

- Семлвајс (Simmelweiss, 1818–1865) је утврдио узрок бабиње грознице,
- Луј Пастер открива спрептококе у лохијама бабињара,
- Луј Пастер открива бактерије 1869. а Роберт Кох (Robert Koch) 1878. бактерије сматра одговорним за инфекцију ране [67],
- Јосеф Листер (Joseph Lister) уводи принципе антисепсе у хирургију употребљавајући карболну киселину [68–70].

Прва запажања о пеницилину забележио је француски студент медицине Ернест Душен (Ernest Duchesne) 1896. године. Касније, 1928. године енглески бактериолог Александар Флеминг (Alexander Fleming, 1881–1955) регистровао је уништавање лабораторијске културе стафилокока (*Staphylococcus*) у посудама где се појавила плаво-зелена плесан (*Penicillium notatum*). Даља испитивања су довела до револуционарног открића првог антибиотика пеницилина (*Penicillin*) када је кренула нова ера у терапијској медицини. Александар Флеминг је открио антибиотик пеницилин 1928. године [71–73].

А у Србији у првој половини двадесетог века још увек се користе народни лекови, јер сиромашно становништво ретко има новаца за одлазак доктору. За дезинфекцију спољашњих рана користе се жестока алкохолна пића (ракије), а на инфламиране површине ставља кришка парадајза или црног лука. У апотекама се продаје „црна маст“ [64] за спонтано отварање чирева на кожи. За локалну терапију користе се разне микстуре уља са лековитим биљкама. У исхрани се користи црни и бели лук у великим количинама, као и вино после јела. У зимским месецима, када је велика могућност развијања респираторних инфекција, скоро свакодневно одрасли пију кувано црно вино са доста шећера, цимета и каранфилића (дејство описано у Табели 1.). Окончањем Другог светског рада, у новонасталој ФНРЈ, медицина постаје општеприхваћена социјална категорија, сви становници су под обавезном здравственом заштитом, антибиотици произведени у фармацеутским фирмама постају доступни свима.

Табела 1. Приказ биљака према латинском и домаћем називу, састојцима и начину деловања на микроорганизме, као и примена у народној медицини [74].

Латинско име (народно име)	Састојци	Деловање	Народна медицина
<i>Achillea millefolium</i> (Столисни)	танини, флавоноиди	антимикробно	Лек за ране
<i>Allium sativum</i> (Бели лук)	алицин, етерично уље, алиум пептиди, флавоноиди	антибактеријско антигљивично	побољшање општег стања
<i>Alpinia officinarum</i> Hance (Галант)	флавоноиди, етерична уља	антибактеријско	побољшање општег стања
<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (Медвјетка)	хидрокинон, арбутин, танини, монотропеин	антибактеријско	упале мокраћних путева
<i>Cetraria islandica</i> (Исландски лишај)	лихенска киселина	антимикробно	Лек за ране
<i>Cinnamomum verum</i> (Џиметовац)	танини, етерична уља, фенилпропан, терпени	антимикробно	Лек за кашаљ лек за кашаљ
<i>Larix decidua</i> (Ариш)	етерично уље	антисептично	инфекције дисајних путева
<i>Lavandula Angustifolia</i> (Лаванда)	Танини	антисептично антибактеријско	
<i>Matricaria recutita</i> (Камилица)	етерична уља апигенин, матрицин	бактерицидно	Лек за ране
<i>Mentha piperita</i> (Нана)	етерично уље, танини, фенолна киселина, ментол	антибактеријско, антифунгално, антисептично	уље за ране
<i>Pimpinella anisum</i> (Анис)	анетол, етерична уља	антибактеријско	упала уха
<i>Plantago lanceolata</i> (Усколисни трпуровац)	Танини	антибактеријско	Лек за ране
<i>Quercus robur</i> (Храст)	танини, флавоноиди	антивирусно	болести ока и коже
<i>Salvia officinalis</i> (Кадуља)	танини, етерична уља, тритерпени, стероиди	антибактеријско, антивирусно, фунгицидно	упала уста и ждрела
<i>Styrax benzoin</i> (Дивуза)	бензојева киселина, конинферилбензоат	антимикробно антисептик	кожне упале
<i>Syzygium aromaticum</i> (Мирисни клинчићевац)	етерично уље, еугенол	антимикробно антивирусно	упале слузнице
<i>Thymus serpyllum</i> (Мајчина душица)	етерично уље, тимол карвакрол	антимикробно дезинфекција	упале дис. органа
<i>Thymus vulgaris</i> (Тимјан)	тимол, карвакрол, танини, флавоноиди	Антибактеријско Дезинфекција	упале слузнице, дезинфекција мокраће

Речник

*Antimicrobial*¹ – То су супстанце које делују на све типове микроорганизама – бактерије (антибактеријско дејство), вирусе (антивирално дејство), гљивице (антифунгално дејство) и протозое (антипротозоално дејство).

*Antibacterial*² – Овај назив означава једну супстанцу или смешу више њих које убијају бактерије или смањују њихов број; према биолошком деловању деле се на бактерицидне (убија бактерије) и бактериостатске (смањује број бактерија или њихову виталност) супстанце.

*Antibiotic*³ – Назив потиче од Селман Ваксмана (Selman Waksman), 1942. и описује супстанцу коју производи један микроорганизам као антагонист раста другом и то у великим растворима. Постоје природни, полусинтетски и синтетски антибиотици⁴.

Литература

1. The History of the Germ Theory. The British Medical Journal 1888;1(1415): 312.
2. Stevens DL. Antimicrobial agents for complicated skin-structure infections: noninferiority margins, placebo-controlled trials, and the complexity of clinical trials. Clin Infect Dis 2009;49:392-4.
3. Majno G. The healing hand: man and wound in the ancient world. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1975.
4. Hudler GW. Magical mushrooms, mystical molds. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1998.
5. Kavalat L. Mushrooms, molds, and miracles. New York, NY: John daz, 1965.
6. Spellberg B. Skin and Soft-Tissue Infections: Modern Evolution of an Ancient Problem. Edit.commentary CID, 2010;51:904-6.
7. Forrest RD. Early history of wound treatment. J Royal Soc Medicine 1982;75:198-205.
8. Gomes S, Dias LG, Moreira LL, Rodrigues P, Estevinho L. Psychochemical, microbiological and antimicrobial properties of commercial honeys from Portugal. Food and Chemical Toxicology 2009;1-5.
9. Jull AB, et al. Honey as a topical treatment for wounds. Walker N, Nashed C. Cahrairie Database Syst Rev. 2013 Feb 28;2.
10. Molan PC. Using Honey in Wound Care. Int J Clin Aromatherapy 2006;3(2):21-4.
11. White R. Benefits of honey wound management. Nursing Standard 2005;20(10):57-64.

1 Dorland's Medical Dictionary, Elsevier Philadelphia 2010.

2 Dorland's Medical Dictionary, Elsevier Philadelphia 2010.

3 Waksman SA. What Is an Antibiotic or an Antibiotic Substance? Mycologia 1947;39:565-9.

4 Von Nussbaum F, Brands M, Hinzen B, Weigand S, Häbich D. Medicinal Chemistry of Antibacterial Natural Products – Exodus or Revival? Angewandte Chemie International Edition 2006;45(31):5072-129.

12. Wahdan HAL. Causes of the antimicrobial activity of honey. *Infection* 1998; 1998;26(1):30-5.
13. White JW, Subers MH, Schepartz AI. The identification of inhibine, the antibacterial factor in honey, as hydrogen peroxide and its origin in honey glucose – oxidase system. *Biochimica et biophysica acta* 1963;73:57-70.
14. Cooper R,. Honey in wound care: antibacterial properties. *GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär*.207;2(2).
15. Jeffry AE, Echazarretta CM. Medical uses of honey. *Rev Biomed*. 1996;7:43-9.
16. Diah AKP, Sundoro A, Sudjatkiko G. Antibacterial Activity of Indonesian Local Honey Against Strains of *P.Aeruginosa*, *S.Aureus* and MRSA. *J Plastic Reconstriksi* 2012;1(2):177-81).
17. Kalam AA, Hoekstra MH, Joris HJ, Karim RB. Honey-Medicated Dressing: Transformation of an Ancient Remedy Into Modern Therapy. *Ann Plastic Surgery* 2003;50(2):143-8.
18. Groppo F, Ramacciato J, Motta R,Ferraresi P, Sartoratto A. Antimicrobial activity of garlic against oral streptococci. *Int. J. Dent. Hyg.* 2007;5 (2): 109–115.
19. Buhner SH. Herbal antibiotics. 2nd ed. Storey Publishing North Adams,2012.
20. Fakoor M, Pipelzadeh MH. A Study on the healing effect of honey on infected open fracture wounds. *Pac J Med Sci* 2007;23(3):327-9.
21. Tsao Sm, Hsu Cc, Yin Mc. Garlic extract and two diallyl sulphides inhibit methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in BALB/cA mice.*J Antimicrobial Chemotherapy* 2003;52:974-80.
22. Duke JA. *Phytochemical Constituents of GRAS Herba and Other Economic Plants*. CRS Press Boca Raton, FL. 1992.
23. Garlic – The First Antibiotic. www.Staph-Infection-Resources.com
24. Forrest RD. Development of wound therapy from the Dark Ages to the present. *JR Soc Med* 1982;75(4):268-73.
25. Cooper R. A review of the evidence for the use of topical antimicrobial agents in wound care. *World Wide Wounds*. 2004.
26. Sipos P, Gyory H, Hagymasi K, Ondrejka P&Blazovicz A. Special wound healing methods used in ancient Egypt and mythological background. *World J Surg* 2004;28(2):211-6.
27. Dunton C, Kothari S, Smith L, Steel D. A history of materials and practices for wound management. *Wound Practice and Research* 2012;20(4):174-87.
28. Nunn JF. *Ancient Egyptian Medicine*. The British Museum Press London 2006;p.74.
29. Haas LF. Papyrus of Ebers and Smith. *J Neurology and Neurosurgical Psichiatriy* 1999;67:578.
30. Bassett E, Keith M, Armelagos GJ, Martin D, Villanueva A. Tetracycline Labeled Human Bone from Prehistoric Sudanese Nubia (A.D.350). *Science* 1980;209:1532-34.
31. Aminov RI. A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges. *Front Microbiol* 2010;1:134.
32. Nelson ML, Dinardo A, Hochberg J, Armelagos GJ. Brief Communication: Mass spectroscopic characterization of

- tetracycline in the skeletal remains of an ancient population from Sudanese Nubia. *Am J Phys Antropol* 2010; 143:151-4.
33. Pregnancy and Childbirth. (<http://www.womenintheancientworld.com/pregnancy>)
 34. Brier B. *Ancient Egyptian Magic*. Quill Press New York 1981.
 35. Lichtheim M. *Ancient Egyptian Literature, Vol III* page.199:Papyrus Ipsinger.
 36. Nickel JC. Management of urinary tract infections: historical perspectives and current strategies: Part 1 – Before antibiotics. *J Urol* 2005;173(1): 21-6.
 37. Lindblad WJ. Consideration for Determining if a Natural Products is an Effective Wound-Healing Agent. *Intern J Lower Extremity Wounds* 2008;7(2):75-81.
 38. Wainwright M. Moulds in ancient and more recent medicine. *Mycologist* 1989;3(1):21-3.
 39. de Rapper S, Van Vuuren SF, Kamatou GPP, Viljoen AM, Dagne E. The additive and synergistic antimicrobial effects of select frankincense and myrrh oils – a combination from the pharaonic pharmacopoeia. *Letters in Applied Microbiology*, 2012; 54:352-8.
 40. Broughton II G,&Burris D. *War and Medicine: A Brief History of the Military's Contribution to Wound Care Through World War I*. In: Sen CK (ed.). *Adv Wound Care: Mary Ann Liebert Inc*, 2010, p.640.
 41. Santos GH. Chest trauma during the battle of Troy: ancient warfare and chest trauma. *Ann Thorac Surg* 2000;69(4):1285-7.
 42. Lattimore R. *The Iliad*, translation. Chicago and London. The University of Chicago Press; 1951.
 43. Чоловић Р. Лечење рана у старој Грчкој. *Acta Chir Jugosla* 2001;48(2):7-8).
 44. Majno G. *The healing hand: man and wound in the ancient world*. 1st paperback edn. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1991.
 45. Temkin O. *Greek Medicine as Science and Craft*. Isis: the University of Chicago Press on behalf of The History of Science Society, 1953:213-25.
 46. Драча П. Историјски преглед старог и средњег века. У: Драча П. Развој гинекологије и акушерства у Војводини до 2000. године. Медицински факултет Нови Сад, 2008, 65-80.
 47. Collins D. *Magic in the Ancient Greek World* <http://wine-tasting-reviews.com/wine-blog/wine-culture-philosoph..>
 48. Rivlin RS. Historical perspective on the use of garlic. *J Nutr* 2001;131(3S):951S-4S.
 49. Vogel WH, Berke A. *Brief history of vision and ocular medicine*. 2009; Kugler Publications, p.97.
 50. Porth C. *Essentials of pathophysiology; concepts of altered health states*. Hagerstown M:Lippincott Williams&Wilkins;2007:p.270.
 51. Dunn PM. Soranus of Ephesus, circa AD 98-138 and perinatal care in Roman times. *Archives disease Childhood* 1996;73:F51-F52.
 52. French V. *Midwives and Maternity Care in the Roman World*. Helios, New Series: Rescuing Creusa: New Methodological Approach to Women in Antiquity, 1986; 13(2):69-84.

53. Hajar R. The Air of History (Part III). *Heart Views* 2012;4(13):158-62.
54. Kopp J, Wang GY, Horch RE, Pallua N, Ge SD. Ancient tradicional Chinese medicine in burn treatment: a historical review. *Burns* 2003; 29:473-78.
55. Fu X, Wang Z&Sheng Z. Advances in wound healing research in China: from antiquity to present. *Wound Repair Regen* 2001;9(1):2-10.
56. Dogra SC. Antimicrobial agents used in ancient India. *Indian J History Science* 1987;22(2):164-9.
57. Доментијан: Живот Светога Саве и живот Светог Симеуна. Стара Српска књижевност у 24 књиге, Просвета/СКЗ Београд 1988, књига четврта, стр. 339.
58. Теодосије: Житија. Стара српска књижевост у 24 књиге, Просвета/СКЗ Београд 1988, књига пета, свеска прва, стр.323.
59. Базала В. Пролегомекон историји здравствене културе народа Југославије; *Acta chirurgica*, 1961, str. 27.
60. Рељин И. Средњевековна медицина у Србији. Пројекат Растко: <http://www.rastko.rs/rastko/delo/14016>
61. Драча П. Српска средњевековна медицина. У: Драча П. Развој гинекологије и акушерства у Војводини до 2000. године. Медицински факултет Нови Сад, 2008, 98-110.
62. Гавриловић В. Здравствена култура у средњевековној Србији. СА Праксис 1969.
63. Лаловић А. Српска медицина у средњем веку. Сажети радова – Историја медицине. XXII Тимочки медицински дани, саж бр. 109.
64. Хиландарски Медицински Кодекс Н. 517. Катић Р. Уредник, Народна библиотека Србије Београд 1989.
65. Моравчевић Н. Витез у доба зла Деспот Стефан Високи. Београд Архипелаг; 2010: с.59,305.
66. Gorgieva GS. Kidney disease in medieval Serbian manuscripts from the Chilandar monastery (Mount Athos, Greece). *J Nephrol* 2006;19(Suppl 10):S30-7.
67. Holtom PD, Patzakis MJ. Newer Methods of Antimicrobial Delivery for bone and Joint Infection. *AAOS Instructional Course Lectures* 2003;52:745-9.
68. Fisher RB. Joseph Lister, 1827-1912) London McDonald and Jane's 1977.
69. Smart A, Khan WS. Is the commonly told story of Lister's antiseptics a whiggish one? *Healthcare Innovators* 2012;22(3):100-2.
70. Smith PW, Watkins K, Hewlett A. Infection control through the ages. *Am J Infection Control*. 2012;40:35-42.
71. Fleming A. Classics in infectious diseases: on the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae* by Alexander Fleming, Reprinted from the *British Journal of Experimental Pathology* (1929;10:226-36) *Rev Infect Dis* 1980;2(1):129-39.
72. Sykes R. Penicillin from discovery to product. *Bull World Health Organ* 2001;79(8):778-9.
73. Florey HW. Use of Micro-organisms for therapeutic purposes. *Br Med J* 1945;2(4427):635-42.
74. Schaffner W, Häfelfinger B. Ljekovito bilje. *Kompendij. Leo-commerce Rijeka*, 1999