

# Zavod za medicinsku biokemiju

---

**Mikac-Dević, Dušanka**

*Source / Izvornik:* **Anali Kliničke bolnice "Dr. M. Stojanović", 1985, 24, 125 - 138**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:220:007359>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-22**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Sestre milosrdnice University  
Hospital Center - KBCSM Repository](#)

ANALI KLINIČKE BOLNICE »DR M. STOJANOVIĆ«

Vol. 24, Posebno izdanje, br. 2

KLINIČKA BOLNICA  
»DR MLADEN STOJANOVIĆ«  
ZAGREB 1845-1985

Zagreb, 1985.

## ZAVOD ZA MEDICINSKU BIOKEMIJU

Dušanka Mikac-Dević

Za početak razvitka kliničke kemije (medicinske biokemije) u nas se mogu uzeti dvadesete godine ovog stoljeća. Međutim, vrijedno je naglasiti, da prva stručna knjiga u našoj zemlji o kliničkoj kemiji izlazi 1877. g, pod naslovom »Kvalitativne analize mokraće«, a napisao ju je *dr J. Đurić*, doktor kemije i farmacije u Beču. On, iste godine, u svojoj apoteci u Beogradu, otvara kliničko-kemijski laboratorij.

Klinička se kemija u nas počela razvijati u vojnim institucijama. Tako u dvadesetim godinama, u vojno-higijenskim zavodima, postoje laboratoriji za bromatologiju i ispitivanje sanitetskog materijala, u kojima su se vršile i neke osnovne analize iz medicinske biokemije. Tridesetih godina, postoje klinički laboratoriji u vojnim bolnicama u Beogradu, Zagrebu i Sarajevu, zajedno s bromatologijom, kao samostalne jedinice tih bolnica. Direktori ovih laboratorija su se educirali u Francuskoj, a bili su po osnovnom obrazovanju farmaceuti.

Nešto kasnije, bilježe se počeci kliničke kemije u civilnim bolnicama i laboratorijima klinika. U civilnim bolnicama, ovi su laboratoriji bili u domeni liječnika, uglavnom internista, i u sastavu odjela za internu medicinu. U civilnim higijenskim zavodima u laboratorijima za bromatologiju i ispitivanje voda, vršile su se i neke kliničke kemijske analize. U civilnim bolnicama, te su se službe počele osnivati između tridesetih i četrdesetih godina. Prvi kliničko-kemijski laboratorij, kao samostalni odjel, osnovan je 1936, u *Bolnici Merkur u Zagrebu*, a vodio ga je *dr Ruždić*, doktor kemije.

Prije 2. svjetskog rata, u medicinskim fakultetima u Zagrebu i Beogradu, studenti medicine i farmacije su kao neobvezatni predmet slušali predavanja o analizi mokraće i želučanog soka i to na katedri *prof. Bubanovića*, odnosno *prof. Trpinca*.

Prije rata nije bilo posebne edukacije za laboratorijske tehničare i ostalo osoblje. Taj je posao radilo priučeno osoblje.

Puni razvoj kliničke kemije počinje u svijetu a i u nas nakon drugog svjetskog rata.

I u sadašnjoj *Kliničkoj bolnici »Dr M. Stojanović«*, ova se struka osniva između dvaju ratova. 1938. godine, šef *Internog odjela dr L. Teller*, preuređuje i dograđuje tadašnji *Interni odjel* (ulazeći u Bolnicu lijeva zgrada sadašnje *Klinike za unutarnje bolesti*) i dio I kata ove nadgradnje uređuje se za laboratorij. Dvije sobe, ukupno oko 30m<sup>2</sup>, određene su za kemijski, a dvije manje prostorije za hematološki laboratorij. To je osnovna jezgra iz koje je izrastao sadašnji *Zavod za medicinsku biokemiju (Reiner<sup>1</sup>)*. Međutim, u Bolnici se i prije toga kliničkom

kemijom bavio *prim. dr M. Žepić*, koji je, 1934. godine, kad je postao šef *Odjela za tuberkulozu*, uredio uz laboratorij za ispitivanje sputuma i kemijski laboratorij, na III katu svojeg odjela (današnja desna zgrada *Klinike za unutarnje bolesti*). U tom se laboratoriju nalazio i prvi instrument za kvantitativna određivanja, vizualni fotometar »*Pulfrich*«, koji je kasnije bio prenesen u *Kemijski laboratorij* i dugi niz godina bio jedini aparat za optička mjerenja. *Prim. dr M. Žepić* je cijeli svoj radni vijek pokazivao interes za razvoj laboratorija u Bolnici i njegova sklonost prema toj struci odražuje se i u tomu, da je, u času kad je prostorna skučenost kemijskog laboratorija sprečavala daljnji razvoj, ponudio da se dio laboratorija smjesti u prostoriji, u kojoj su se vršila ispitivanja sputuma, u *Plućnom odjelu*.

U *Kemijskom su laboratoriju* radile redovnice, a Laboratorij je vodio šef *Internog odjela*. Za šefa *Internog odjela* je 1941. g. došao *prof. dr M. Krmpotić*, a 1946. g. *prof. dr D. Sučić*. U dokumentaciji Laboratorija, nađeni su dopisi koje je u ime Laboratorija potpisao *Pravdić*, dipl. farmaceut, ali se ne zna je li on određeno vremensko razdoblje bio stalno zaposlen, ili je povremeno radio u laboratoriju.

Sačuvan je Izvještaj o radu laboratorija iz 1947. g. Bile su izvršene ukupno 9 653 analize, a od toga je na jednostavne pretrage mokraćne, želučanog soka i stolice otpadalo 7 885 uzoraka, tj. 81% svih analiza.

1947. g. redovnice su napustile Bolnicu, a tada su otišle iz Bolnice i dvije redovnice — kemičarke, koje su radile u *Kemijskom laboratoriju*. Jedna je od njih bila *Marija Prosenjak*. U Laboratoriju se zapošljavaju dva laboranta a za šefa Laboratorija je bio imenovan *dr G. Luketić*, tada specijalizant *Internog odjela*.

*Prof. dr Sučić*, uočivši da moderna medicina ne može bez dobrog laboratorija, nastojao je brzo nadomjestiti odlazak redovnica (*Reiner*<sup>1</sup>). 1. 11. 1948. godine prima se za šefa Laboratorija dipl. kemičar *inž. Mirna Mikac*, koja je cijeli svoj radni vijek posvetila unapređivanju te struke u Bolnici. Uz nju su tada radila dva laboranta. U to vrijeme, u laboratoriju nije bilo ni jedne knjige pa su se stručne informacije prenosile usmenom predajom.

Izvještaj iz 1949. g. pokazuje da se rad proširio i ukupni je broj analiza iznosio 16 225. Mijenja se i odnos analiza krvi prema jednostavnim pretragama želučanog soka, mokraćne, sputuma i fecesa, tako da je kvantitativnih analiza krvi bilo 8 000, tj. 49% ukupnih pretraga.

Iste su se godine osnivali odjelni laboratoriji za analizu mokraćne i želučanog soka. Razlog osnivanja ovih odjelnih laboratorija je bio, da se *Kemijski laboratorij* odtereti jednostavnih analiza i tako ima bolje uvjete za razvoj složenijih i osjetljivijih analiza krvnog seruma (*Krstić*<sup>2</sup>).

Već 1949. godine, traži se mogućnost proširenja prostornih površina *Laboratorija*, što se postiže preseljivanjem *Hematološkog laboratorija* na III kat iste zgrade, a nakon odlaska *prof. dra Krmpotića*, cijeli I kat nadogradnje *Internog odjela* iz 1938. g. pripada *Biokemijskom laboratoriju*. Intenzivno se proširuje dijapazon analiza krvnog seruma. Krivulja broja analiza ima svake godine strmí uspon.

Aparatura se povećava nabavom *Zeissovog* spektrofotometra, koji, za razliku od *Pulfrich* fotometra, daje egzaktno očitavanje optičke gustoće, a umjesto nekoliko obojenih filtera, valna dužina se može podesiti u razmaku od 1  $\mu$ . Plameni fo-

tometar je ovaj laboratorij nabavio prvi u zemlji, 1957. g, i već su tada kirurzi, pri težim operativnim zahvatima, pratili promjene koncentracije elektrolita u serumu. *Astrup* aparat je bio nabavljen još 1964. godine i služio je za praćenje acidobazne ravnoteže, najprije u *Internom odjelu*, a zatim u pedijatriji i kirurgiji.

1962. godine, *prim. dr Žepić* je pristao, da se u dio *Laboratorija Plućnog odjela*, na III kat, presele analize urina i glukoze u krvi.

Nekako u isto vrijeme Laboratorij proširuje svoj djelokrug rada, intenzivnim radom na uvođenju analiza hormona (17-ketosteroidi, estrogeni, gonadotropini, kateholamini i drugi).

Prostor cijelog III kata *Plućnog odjela* daje se 1963. godine za potrebe kemijskog laboratorija. Iako je to proširenje predstavljalo dobitak, organizacijski se Laboratorij nije mogao srediti, jer je bio lociran na tri mjesta (u I katu lijevog krila i oba III kata zgrade *Klinike za unutarnje bolesti*). Komuniciranje unutar Laboratorija, u dvije zgrade, tada bez dizala, predstavljalo je veliku poteškoću.

Intenzivni razvoj kliničke kemije u svijetu zahtijevao je od laboratorija ne samo praćenje razvoja nego i primjenu ovih dostignuća u vlastitoj sredini. Časopis koji donosi radove iz ovih struka, počima se redovito primati već 1952. godine (*J. Lab. Clin. Med.*), a neposredno nakon pojave novih časopisa te vrsti u svijetu, Laboratorij se pretplaćuje na te časopise i već 1969. godine, prima redovito 9 internacionalnih časopisa, koji publiciraju originalne radove.

Visoko kvalificirani radnici se dalje educiraju. Član Laboratorija, 1957. g. brani svoju doktorsku disertaciju u novosagrađenoj *Predavaonici Medicinskog fakulteta* u Bolnici. To je bila prva obrana doktorata znanosti u Bolnici. *Profesor Šerčer* je svečano otvorio ovu obranu kratkim govorom.

Medicinskoj biokemiji se odobrava specijalizacija 1961. godine i ispitu odmah pristupa jedan od članova Laboratorija. Već prve godine nakon osnutka poslijediplomskog studija iz ove discipline, upisuju se na taj studij dva kemičara Zavoda (*Inž. M. Bobić i mr. H. Schönwald*). Od 1965. do 1967. radnik Zavoda boravi na usavršavanju dvije godine u SAD. Ovaj boravak iskorišćuje i za studijsko putovanje, na kojem posjećuje najrenomiranije centre za kliničku kemiju u SAD pa, nakon povratka, stečeno znanje i iskustvo nastoji primijeniti u vlastitoj sredini.

Kontrola kvalitete rada postavlja se već 1964. godine na razini kakvu je tada zacrtala *Internacionalna federacija kliničkih kemičara*. U tu svrhu priprema se »pool« serum, mjeri točnost i preciznost analizira poznati uzorak i radi grafički prikaz svakodnevnog kretanja rezultata »pool« seruma za svaku pojedinu analizu. Tako organiziranu kontrolu kvalitete rada naš laboratorij uvodi kao jedan od prvih laboratorija u zemlji.

Laboratorij se organizira 1964. godine u 4 podjedinice i to za analize 1. hormona (*mr. H. Schönwald*), 2. elektrolita (*inž. M. Plavljanić*), 3. glukoza i analize odvajanja elektroforezom (*inž. M. Babić*), te 4. funkcionalni testovi i enzimi (*mr. Z. Drezga*). Na čelu ovih laboratorija stoje diplomirani biokemičari. Tada u Laboratoriju radi ukupno 5 biokemičara.

Osnivanjem *Odjela kliničkih laboratorija*, 1965. godine, centralizira se laboratorijska služba u Bolnici. Odjel ima 4 odsjeka, od kojih je jedan biokemijski laboratorij. Odjelni laboratoriji organizacijski ulaze u *Odjel kliničkih laboratorija*, ali im smještaj i dalje ostaje u dogovarajućim klinikama.

Iako je sva laboratorijska služba, stvaranjem *Odjela kliničkih laboratorija*, bila centralizirana, zbog neadekvatnog prostora se rad i dalje odvijao na istim lokacijama, raštrkan na mnogo mjesta. Odlukom *Savjeta Bolnice*, u veljači 1967. godine, dodjeljuje se I kat *Zavoda za rehabilitaciju*, za biokemiju, hematologiju i mikrobiologiju, ali do realizacije toga nikad nije došlo, jer je već iduće godine ovom prostoru bila data druga namjena. Za biokemiju se *Razvojnim programom izgradnje Bolnice*, usvajanjem »Plana II« predviđa prostor u prizemlju iste zgrade.

Diskontinuirani analizatori su prvi puta bili izloženi u Evropi 1968. godine, i model s te izložbe je kupila Bolnica već iste godine. Početak automatizacije u Laboratoriju u korak je s trendom razvoja u svijetu. Analizator takvog tipa je bio prvi u našoj zemlji.

*Odjel kliničkih laboratorija* je bio rasformiran 1960. godine. Uskoro zatim, *Laboratorij za analize hormona* je prešao u sastav *Endokrinološkog odjela Interne klinike*, a i preostali se dio vraća u sastav *Interne klinike*. Laboratoriji locirani uz druge klinike vezuju se ponovno organizacijski uz te klinike.

Dežurstvo je bilo uvedeno 1954. godine, s jednim dežurnim tehničarom. 1965. je trebalo uvesti posebno radno mjesto za hitne analize u radnom vremenu. 1967. g. je bilo uvedeno i dežurstvo biokemičara, koji vodi ekipu. 1971. godine, formirana je posebna jedinica, kao dio *Odsjeka za rad na hitnim analizama* u 24 sata. Radnici se smjenjuju u intervalima od 12 sati i stalno rade u toj jedinici, koju vodi specijalist medicinske biokemije (*Mikac-Dević i Drezga*<sup>3</sup>).

1970. g. osjeća se potreba za formiranjem *Laboratorija za imunokemiju*, iz kojeg kasnije nastaje odsjek *Zavoda*, kao jedan od prvih ove vrsti u nas.

*Biokemijski laboratorij*, sada u sklopu *Klinike za unutarnje bolesti Bolnice*, 1973. godine prerasta u samostalnu organizacijsku jedinicu Bolnice i nosi naziv: »*Zavod za medicinsku biokemiju*«.

Natječajem se odobrava iz *Fonda za znanstveni rad SR Hrvatske*, 1973. godine, zajam u visini pola svote potrebne za adaptaciju predviđenog prostora za *Zavod za medicinsku biokemiju*. Prilazi se odmah adaptaciji i već u proljeće 1975. napušta se sav prostor u obim zgradama *Klinike za unutarnje bolesti* i prelazi u nove prostorije, koje obuhvaćaju cijelo prizemlje i dio podruma *Zavoda za rehabilitaciju*. *Zavod* time dobiva ukupno oko 1000 m<sup>2</sup> površine. Pozicija nove lokacije u samom centru kliničkih zgrada, te smještaj na jednoj lokaciji i dovoljna površina prostora, pružaju mogućnost razvoja ove struke, u stručnom, nastavnom i znanstvenom smislu.

1975. g. *Komisija za ujednačenje kriterija stručnih organizacijskih jedinica Bolnice* usvaja 5 odsjeka u *Zavodu* i utvrđuje da je za voditelja potreban specijalistički ispit iz medicinske biokemije.

1981. g. *Zavod* se oprema diskontinuiranim automatima za kinetička mjerenja. To omogućuje da se svlada povećani opseg rada, posebno kinetičke analize aktivnosti enzima i izoenzima. Nabava ovih aparata omogućuje i proširenje stručne aktivnosti, pa se uvodi praćenje koncentracije lijekova u krvi u vrijeme kliničkog tretmana bolesnika (inž. D. Papić-Futač).

Danas u *Zavodu* radi 58 radnika. *Zavodom* rukovodi znanstveni savjetnik i redoviti profesor *Medicinskog fakulteta*. Od 11 radnika visoke stručne spreme jedan je doktor znanosti, 4 su magistri znanosti i istovremeno specijalisti medicin-

ske biokemije. Osim toga, u Zavodu ima 20 viših tehničara i 38 zdravstvenih tehničara, 1 medicinska sestra i 7 pomoćnih radnika, a organizacijski ima 6 odsjeka, koje vode medicinski biokemičari.

1. Odsjek funkcionalnih testova (mr Z. Drezga),
2. Odsjek elektrolita, plinova i metala u tragovima (mr M. Marković),
3. Odsjek ekskreta i sekreta, lipida i elektroforetske separacije spojeva (mr C. Tomanić),
4. Odsjek enzima i ugljikohidrata (mr. sci. inž. H. Stanković),
5. Odsjek imunokemije i hitne službe (mr. sci. D. Mikac-Dević).
6. Odsjek za razvoj i uvođenje novih metoda (prof. dr sci. D. Mikac-Dević).

## RAZVOJ NASTAVNE AKTIVNOSTI KLINIČKE KEMIJE U BOLNICI

Razvoj nastavne aktivnosti u sadašnjem Zavodu za medicinsku biokemiju započinje održavanjem predavanja i vježbi za zdravstvene tehničare, u školskoj godini 1950/1951, za predmet Klinička kemija. Vježbe su se održavale neposredno nakon predavanja i to u poslijepodnevnim satima, jer je tada, nakon redovitog rada, Laboratorij mogao preuzeti ovu dužnost.

Za studente medicine započinje nastava 1964. godine, održavanjem vježbi iz jednostavnih analiza mokraće. Vježbe su bile 2 puta tjedno po 2 sata. Za studente su bili izabrani uzorci mokraće iz biološkog materijala, koje je laboratorij analizirao. Već 1965. g. proširuje se rad sa studentima medicine i uvode se seminari, i to 3 puta po 2 sata po studentu.

Nakon otvaranja poslijediplomskog studija »Kliničko-laboratorijska dijagnostika« u Medicinskom fakultetu, 1962. g, Zavod u tom poslijediplomskom studiju aktivno sudjeluje, održavanjem dijela predavanja predmeta Klinička kemija.

Nakon smještaja Zavoda u sadašnji prostor (1975. g). Zavod ima 2 predavaonice, jednu za oko 40 slušatelja, a drugu za 15—20 slušatelja, koja je ujedno i biblioteka Zavoda.

Zavod, 1977. godine, preuzima vođenje laboratorijskog smjera Više škole za medicinske sestre i zdravstvene tehničare. Član Zavoda je nosilac predmeta Klinička kemija, a predavanja se održavaju u Predavaonici Zavoda. Studenti borave u manjim grupama u Zavodu i na praktičnom radu.

U suradnji s Klinikom za unutarnje bolesti Bolnice, 1977. godine, osuvremenjuju se seminari iz kliničke kemije za studente medicine. Za područje interne medicine, koje studenti slušaju, paralelno se iz kliničke kemije obradi laboratorijska dijagnostika.

Zavod preuzima 1977. godine organizaciju i stručno vođenje poslijediplomskog studija Medicinskog fakulteta »Kliničko-laboratorijska dijagnostika« i organizira nastavu u skladu s preporukom Internacionalne federacije za kliničku kemiju. Predavanja se održavaju poslije podne, a ujutro se, prema razrađenom dnevnom programu, radi u Zavodu pod vodstvom šefa Odsjeka na principu mentorstva. Tako organizirani poslijediplomski studij, s detaljno razrađenim programom laboratorijskog rada u prva dva semestra, dobiva visoka internacionalna pri-

znanja (*Mikac-Dević i Ruždić<sup>4</sup>, IUPAC<sup>5</sup>*). Ovaj se studij održava svake godine, a okuplja kandidate iz svih krajeva i naše zemlje. *Biblioteka Zavoda je mjesto održavanja tog studija.*



*Osoblje Zavoda za medicinsku biokemiju. U sredini prof. dr inž. D. Mikac-Dević, predstojnica Zavoda.*

Laboratorij iz kliničke kemije (fizikalne metode) za studente VI stupnja Medicinskog fakulteta (*mr sci. inž. S. Jović*) osniva se 1984. godine.

#### RAZVOJ ZNANSTVENE AKTIVNOSTI KLINIČKE KEMIJE U BOLNICI

Iako Zavod još pedesetih godina nije imao ni jedne stručne knjige, a kamoli znanstvenih časopisa, već 1954. g. iz Zavoda izlaze prve publikacije, u domaćim, a također i renomiranijim internacionalnim časopisima<sup>6 7 8 9 10</sup>

Zavod je nosilac znanstvenih projekata neprekidno od 1967. do danas, koje je financirao *Savezni*, a zatim *Republički Fond za znanstveni rad*, odnosno danas *SIZ V*. Znatni dio opreme, koja omogućuje znanstvenu aktivnost, dobio je uz pomoć kredita *Fonda za znanstveni rad (1970. godine 7 000 000 d)*. Za sredstva za adaptaciju, prema propozicijama »*Bilten 13*« (1972—1976. godina), natjecao se i udjelom u visini od 50% sredstava (50% je dala *Klinička bolnica »Dr M. Stojanović«*), čime je bila omogućena adaptacija oko 1000 m<sup>2</sup> prostora Zavoda. Takav



prostorni smještaj je jedna od osnova koje su omogućile nastavni i znanstveni rad. Zavod je stalno (do restrikcije nabave literature) dobivao 7 najrenomiranijih internacionalnih časopisa iz kliničke kemije, jednu sekundarnu publikaciju i nekoliko internacionalnih godišnjaka.

Radovi članova Zavoda iznose se na internacionalnim kongresima (Prag 1967, Geneva 1972, Toronto 1975, Monte Carlo 1977, Beč 1982, Budimpešta 1983).

Znatan broj radova Zavoda štampan je u međunarodnim časopisima, a neki su od njih pobudili internacionalni interes. Nakon objavljivanja nove metode za određivanje cinka u serumu i urinu, glavni urednik internacionalnog godišnjaka »*Advances in Clinical Chemistry*« predlaže autoru da napiše pregledni članak o metodologiji određivanja cinka i ulozi cinka u biokemijskim procesima<sup>11</sup>. Nakon iznošenja rada na *Internationalnom kongresu za kliničku kemiju u Torontu*, rad je štampan u *Clin. Chim. Acta*<sup>12</sup>, a predsjedavajući je pozvao autora u *Sveučilište države Connecticut, Medicinski centar Farmington*, u posjet u svojstvu visiting profesora. Rad o metodi za određivanje nikla u serumu i urinu elektrotermalnim atomskim spektrofotometrijom<sup>13</sup> osnova je na kojoj je kasnije u *Komisiji za toksikologiju Iternacionalne Unije za čistu i primijenjenu kemiju* objavljena referentna metoda za određivanje nikla<sup>14</sup>. Promjena u analitičkom određivanju nikla nakon objave metode autora Zavoda<sup>13</sup>, jedan je od razloga intenzivnog razvoja ovog područja u svijetu<sup>15</sup>.

Uvođenje mladih kadrova u znanstveni rad provodi se izradom radova za stjecanje znanstvenih zvanja. Tako je uz mentorstvo radnika Zavoda obranjen 1 doktorat znanosti, 11 magisterija znanosti, a nekoliko doktorata i magisterija je u izradi.

U Zavodu je publiciran 81 rad, od toga 44 znanstvena rada, 25 radova publicirano je u internacionalnim časopisima, a 28 radova na stranom jeziku (njemački, engleski).

*Internationalna Unija za čistu i primijenjenu kemiju* je najviše stručno tijelo svih grana kemije, koje su grupirane u odjele. Ima 7 odjela i jedan od njih je *Odjel za kliničku kemiju*, s ukupno 8 biranih članova. Predlaganje i biranje članova podliježe vrlo strogim kriterijima. Jedan član *Zavoda za medicinsku biokemiju* je jedan od 8 biranih članova, za razdoblje od 1981. do 1985. Ovaj podatak dovoljno govori o visokoj stručnoj, nastavnoj i znanstvenoj razini Zavoda i njegovom ugledu u svijetu.

Klinička kemija je znanstvena disciplina, relativno mlada u odnosu na druge medicinske specijalnosti, ali razvoj, koji je započeo oko 1848. g. u svijetu a i u nas, intenzivan je i brz. Danas klinička kemija (u nas se zove i medicinska biokemija), od ukupne laboratorijske dijagnostike, obuhvaća oko 70% analiza. Njezino značenje, u preventivi, dijagnostici i tretmanu bolesnika veoma je veliko.

## ORGANIZACIJSKA SHEMA ZAVODA ZA MEDICINSKU BIOKEMIJU

Predstojnik Zavoda:

prof. dr D. Mikac-Dević

Glavni tehničar Zavoda:

Ana Brkljačić

Odsjek funkcionalnih testova

šef: *mr Zdenka Drezga*  
glavni tehničar *Gordana Martinić*  
klinički kemičar: *inž. Nada Vukelić*

Odsjek sekreta, ekskreta, lipida i elektroforetske separacije spojeva

šef: *mr Cveta Tomanić*  
glavni tehničar: *Mirko Bošnjak*  
klinički kemičar: *inž. Branka Milanović*

Odsjek elektrolita, plinova u krvi i metala u tragovima

šef: *mr sci. inž. Mladen Marković*  
glavni tehničar: *Ljerka Tomić*

Odsjek enzima i ugljikohidrata

šef: *mr sci. inž. Helena Stanković*  
glavni tehničar: *Mirjana Paić-Majdić*  
klinički kemičar: *Dalja Papić*  
kemičar: *inž. Branka Miletić*

Odsjek imunokemije i hitne službe

šef: *mr sci. inž. Ana Zubčić*  
glavni tehničar: *Renata Milinović*

Odsjek za razvoj i uvođenje novih metoda

šef: *prof. dr sci. D. Mikac-Dević*  
klinički kemičari: *mr sci. inž. Marija Babić, mr sci. inž. Slobodanka Jović*

*Odsjek funkcionalnih testova*

*Šef Odsjeka: mr Z. Drezga*

Ovdje se analize ne grupiraju prema kemijskoj konstituciji, već s obzirom na organ kojeg se funkcija ispituje. Jetra su organ za koji je laboratorijska dijagnostika najrazvijenija. Osim uobičajenih analiza, kao: bilirubin (direktni i indirektni), fibrinogen, bromsulfoftalein, analiziraju se lipoprotein X, ukupne žučne kiseline i amonijak u krvi. Bogata dijagnostika aktivnosti enzima za jetru određuje se u *Odsjeku enzima*.

Za funkciju bubrega radi se urea, kreatinin, klirens testovi i ukupni proteini.

Ovdje ulazi i dio analiza funkcije pankreasa, i to test opterećenja ksilozom i amilaza kreatinin.

Testira se i amiloidoza i još jedan neproteinski dušikov spoj — mokraćna kiselina. Analiziraju se hemoglobini, s promjenom u hem-dijelu molekule, met- i sulf-hemoglobin.

U ovom odsjeku je ukupan broj analiza najveći i zbog toga je i primjena automata najintenzivnija. Od starih modela tu je kontinuirani *Technicon MT II* autoanalizator, diskontinuirani *Polimak s 90* uzoraka te novi tip analizatora *VP-Abbott*.

U ovom odsjeku, kao što je to pravilo u cijelom Zavodu, veliki dio reagensa se priprema, a ne kupuju se gotovi preparati, čime se postiže ušteda dinarskih i deviznih sredstava. Ovdje se se pripremaju bazične otopine za cijeli Zavod.

## *Odsjek sekreta, ekskreta, lipida i elektroforetske separacije spojeva*

*Šef Odsjeka: mr C. Tomanić*

Područje rada u ovom odsjeku može se, s obzirom na problematiku, podijeliti na tri dijela.

U prvom su dijelu analize mokraćne, koje potječu još od prvih početaka laboratorijske dijagnostike. Sediment i ostale karakteristike urina su redovit zahtjev ako postoji sumnja na promjene u urotaktu i u mnogim drugim stanjima organizma. U toj skupini nalazimo dalje određivanje koncentracije fizioloških i patoloških sastojaka mokraćne, kao što su ukupne bjelancevine, porfirini, melanin, glukoza, žučne boje, metaboliti vitamina, PSP test. Sve analize koje se rade u Zavodu, a uzorak nije serum ili mokraćna, uključene su u ovaj odsjek. Tu su analize pankreatičkog soka, kao sekretinski test, bikarbonati, neki enzimi, analize u želučanom soku, kvalitativne analize stolice, analize žučnih ili mokraćnih kamenaca.

Drugi dio čine određivanja lipidnih supstancija u serumu. Razvoj u ovom dijelu pokazuje nagli porast, od vremena u kojem se došlo do spoznaje da su lipidne supstancije vrlo važni faktori kardio-vaskularnih bolesti. U to vrijeme prelazimo iz mukotrpnog i dugotrajnog gravimetrijskog na fotometrijsko određivanje ukupnih lipida u serumu. Zamjenjujemo elektroforezu lipoproteina na papiru s elektroforezom na acetatnoj celulozi, uvodimo određivanje triglicerida i tipizaciju lipoproteina. Osim ukupnog holesterola, određujemo i holesterinske frakcije. (HDL i LDL). Određujemo slobodne masne kiseline i fosfolipide, što nam sve zajedno omogućuje uvid u lipidni status organizma. Automatizacijom u Zavodu omogućeno je brže i preciznije određivanje pojedinih lipidnih spojeva.

Treći dio čine elektroforetska određivanja. Krajem šezdesetih godina su i nama postale pristupačne novije tehnike elektroforeze, koje iziskuju novu i suvremenu opremu, od kada za elektroforezu do denzitometra. Tako smo mogli napustiti dugotrajnu elektroforezu na papiru, koja je osim toga i ograničena u mogućnostima razdvajanja proteina. Od tada razvijamo elektroforezu na acetatnoj celulozi, koja brzo i precizno razdvaja proteine i lipoproteine. Tu tehniku primjenjujemo i za razdvajanje hemoglobina i izoenzima laktat dehidrogenaze u svakodnevnom rutinskom radu.

Postoji niz analiza, koje su vezane za ovaj odsjek, a manje su učestale. Ova spada određivanje slobodnog hemoglobina, B<sub>6</sub> vitamina i druge analize. Ovaj se odsjek brine za skupljanje »pool« seruma, ka i za njegovu doradu i distribuciju. »Pool« serum je svakodnevni element kontrole analitičkog rada u Zavodu.

Kako čitav Zavod, tako i ovaj odsjek surađuje u edukaciji na raznim stupnjevima, od prvih sati praktičnog rada u laboratoriju, do izrade diplomskih radova.

Na području koje pokriva, Odsjek prati razvoj struke i, prema postojećim materijalnim mogućnostima, uvodi nove analize i postupke.

## *Odsjek elektrolita, plinova u krvi i metala u tragovima*

*Šef Odsjeka: mr sci. inž. M. Marković*

U ovom je odsjeku razvoj bio usmjeren na izmjenu postupaka, uvođenjem osjetljivijih i bržih analitičkih metoda.

Kalij i natrij, određuje se ne samo plamenom fotometrijom, nego i pomoću selektivnih elektroda, koje, zbog svoje specifičnosti, omogućuju u nekim uvjetima preciznije mjerenje. Primjena selektivnih elektroda u kliničkoj kemiji je sve šira. Samo se na taj način može odrediti ionski kalcij. Na *Station* aparatu, uz kalij, natrij, i klor se analizira selektivnom elektrodom, a na istom se aparatu analiziraju i bikarbonati, tako da se istovremeno dobiju četiri parametra iz jednog uzorka seruma. Određivanje kalija u eritrocitima daje bolji uvid u koncentraciju kalija, nego analiza iz seruma.

Za fosfor je klasični postupak zamijenjen mnogo osjetljivijom spektrofotometrijskom metodom, upotrebom rodamina B, za koju je analizu dovoljno samo 10  $\mu$ l seruma. Nakon uvođenja kolorimetrijskog postupka za analizu kalcija, određivanje se provodi na *VP-Abbott* analizatoru. Nedavno je uvedeno određivanje litija u serumu plamenom fotometrijom.

Danas se acidobazni status određuje na usavršenom *Astrup* aparatu tvrtke *AVL* tip 940, koji je potpuno automatiziran. Iz 0,05 ml uzorka dobije se osam parametara. *AVL* daje i parcijalni pritisak kisika i saturaciju kisika u postocima. U vrijeme katetarizacije srca, na oksimetru-AOC se određuje saturacija krvi kisikom.

Treće područje aktivnosti su analize metala u tragovima, koje se moglo početi razvijati, tek nakon što je 1970. godine Zavod dobio atomski apsorpcijski fotometar s grafitnom kivetom, tvrtke *Perkin-Elmer*. Na njemu se rutinski određuje bakar i cink u serumu i urinu. Osim toga, na ovom su aparatu postavljeni i riješeni mnogi znanstveni zadaci, koji su rezultirali postignućem znanstvenog zvanja magisterija ili doktorata i objavljeni su u znanstvenim časopisima.

Mnoge metode, koje se ovdje primjenjuju za rutinski rad, originalne su i objavljene metode radnika Zavoda.

Treba naglasiti, da je sva aparatura, osim aparata za mjerenje acidobazne ravnoteže, istrošena i zastarjela i bez zamjene instrumentima današnjeg dometa, neće moći ići u korak s razvojem struke na tom području.

### *Odsjek enzima i ugljikohidrata*

*Šef Odsjeka: mr sci. inž. H. Stanković*

Iako su neke analize aktivnosti enzima, u svrhu liječenja bolesnika, već odavno svakodnevni rutinski rad Zavoda, intenzivni razvoj započinje nakon otkrića da transaminaze daju osjetljiv i rani parametar za praćenje oštećenja jetre ili srčanog mišića. Prve su analize bile spektrofotometrijske, dok se u daljnjem napretku kliničke kemije ova određivanja vrše mnogo preciznijim i osjetljivijim postupcima kinetičkog mjerenja. Prvi je aparat za kinetičko mjerenje bio *LKB 8600* enzimometar, a najučestalije analize te vrsti su kreatin kinaza, mliječna kiselina dehidrogenaza, alanin amino transferaza i aspartat amino transferaza te fosfataze. Danas se kinetička mjerenja provode na diskontinuiranim aparatima tvrtke *Abbott*, koji osim ostalog, imaju i tu prednost, da troše vrlo malu količinu reagensa (0,25 ml po analizi), što znači veliku uštedu troškova. Nabava ovih aparata omogućila je da se svlada broj analiza, koji je u stalnom porastu.

Osim navedenih enzima, određuje se aktivnost gamaglutamil transferaze, sorbit dehidrogenaze, leucin amino peptidaze, piruvat kinaze, lipaze, holinestera-

ze, 5-neukleotidaze, glutamat dehidrogenaze, glukoza-6-fosfat dehidrogenaze i drugih.

U ovom odsjeku izvode se analize glukoze u krvi, kao i testovi opterećenja. Metoda je enzimska i stoga vrlo osjetljiva.

Slijedeće područje rada ovog odsjeka su analize lijekova u krvi, kojih se koncentracija određuje u kliničkom tretmanu bolesnika. Analize lijekova se izvode na autoanalizatoru *VP-Abbott*. Danas se prati koncentracija metotreksata, digoksin, tobramicina, prokainamida, gentamicina, fenobarbitala, N-acetil-prokainamida, teofilina, kvinidina, antiepileptika i drugih. Na ovom području radi i unapređuje ga inž. D. Papić-Futač.

U ovaj odsjek ulaze i analize amnionske tekućine, koje postaju sve interesantnije u praćenju patološke trudnoće. U tu svrhu vrše se mjerenja *Lileyve* krivulje, analize bilirubina, kreatinina, glukoze i proteina plodne vode. Za zrelost pluća čeda važan je lecitin-stingomijelin, odnos koji se dobiva kromatografskom separacijom na tankom sloju. Sada se ispituju i evaluiraju rezultati određivanja ukupnih fosfolipida, umjesto L/S odnosa, što bi omogućilo da se dobije rezultat u svega nekoliko sati.

U sastavu se nalaze i administrativni radnici Zavoda. Tajnik Zavoda je inž. Miletić.

U ovaj odsjek ulazi i poliklinički trakt za obradu ambulantnih bolesnika i za sistemske preglede određenih skupina populacije.

### *Odsjek imunokemije i hitne službe*

*Šef Odsjeka: mr. sci. inž. A. Zubčić*

Kad se 1970. godine započelo sa imunokemijom, mogli su se elektroforezom samo kvalitativno diferencirati pojedini proteini.

1972. godine je uvedeno kvalitativno određivanje imunoglobulina (IgG, IgA, IgM) i C<sub>3</sub> komplementna. Ubrzo nakon toga slijedili su zahtjevi za određivanje pojedinih proteina: transferina, ceruloplazmina, alfa<sub>2</sub> - makroglobulina, haptoglobulina i alfa<sub>1</sub> - antitripsina.

1974. g. počinje suradnja s tvrtkom *Behring Werke* i proširenje broja pretraga: C<sub>4</sub> komplement, IgE, imuno elektroforeza urina, zatim identificiranje pojedinih monoklonalnih frakcija, za bolje razjašnjenje plazmocitoma (laki lanci tipa kapa i lambda, IgE, IgD).

1975. je napuštena radikalna imunodifuzija na komercijalnim pločama i razrađuje se tehnika elektroimunodifuzije (elektroimunosej) po *Laurellu*. Ta se imunokemijska metoda smatra referentnom za kvantitativno određivanje pojedinih proteinskih frakcija. Izrađene su i vlastite referentne vrijednosti za slijedeće proteine: IgG, IgA, IgM, C<sub>3</sub> komplement, transferin, ceruloplazmin, alfa<sub>2</sub> - makroglobulin i haptoglobulin.

1976. se počima elektroimunodifuzijom određivati alfa<sub>1</sub> - fetoprotein, kao prvi opisani tumorski marker.

CEA slijedi 1978, kad je već tehnika elektroimunoseja ušla u upotrebu. IgE i alfa<sub>1</sub> - fetoprotein također se rade tehnikom EIA, čime je omogućeno kvantitativno određivanje i najnižih vrijednosti.

Hepatitis B antigen se počeo raditi 1974. godine, metodom hemaglutinacije. Kad su otkriveni ostali markeri hepatitisa B antigena, omogućeno je kompletno

razjašnjenje i diferencijacija uzroka hepatitisa. Tako smo 1980. godine dobili *Quantum I*, aparat za određivanje markera tehnikom enzimmunoeseja i od tada se radi hepatitis B antigen, hepatitis E antigen, anti HBc i anti HBs.

1979. je omogućeno brzo kvantitativno određivanje imunoglobulina laser tehnikom na *Boehring-laser* nefelometru. Ovu metodu primjenjujemo i za usporedno određivanje nekih proteina.

Da bismo razjasnili autoimuna stanja, sada određujemo cirkulirajuće imuno komplekse. Primjenjujemo metodu taloženja polietilen glikolom i u talogu metodom elektroimunodifuzije kvantitativno mjerimo IgG, IgA i IgM.

### *Odsjek za razvoj i uvođenje novih metoda*

*Šef Odsjeka: prof. dr sci. M. Mikac-Dević*

Jedan od prvih zadataka u ovom odsjeku bila je analitika hemoglobina. Još 1954. godine, mjereno je methemoglobin metodom diferencijalne spektrofotometrije. Nakon otkrića abnormalnosti hemoglobina u globinskom dijelu molekule, registrirala se abnormalnost najprije elektroforezom na papiru, a zatim na škrobnom gelu, te separacije HbA<sub>1</sub> frakcije na škrobnom bloku. Nakon primjene celuloznog acetata, kao nosioca u elektroforezi, ova određivanja prelaze u *Odsjek za elektroforetska odvajanja*.

Područje rada ovog odsjeka su izoenzimi. Tehnike za odvajanje izoenzima još su u fazi intenzivnog usavršavanja i traže se metode koje bi dale mogućnost brzog i pouzdanog odvajanja frakcija. Krajnji cilj ovog područja je dobra separacija u odnosu na porijeklo izoenzima u serumu, jer je tada rezultat dijagnostički najvredniji. Radom na ovom području započeli smo 1962. godine, enzimom dehidrogenaza mlječne kiseline, gdje se dobilo pet frakcija, najprije elektroforezom na agar gelu. Prateći nova saznanja o tomu, danas se izoenzimi separiraju na celuloznom acetatu, frakcije čine vidljivima pomoću tetrazolijevih soli i nakon denzitometrijskog mjerenja izračunava se aktivnost izoenzima. Ova tehnika daje dobro odvajanje i mogućnost kvantitativnog mjerenja izoenzima LDH. Alkalna fosfataza se nalazi u serumu iz više organa pa se javljaju radovi o mogućnosti otkrivanja izvora visoke aktivnosti ovog enzima u krvnom serumu. U tu svrhu najprije smo uveli metodu inhibicije i toplinske inaktivacije. Zatim su se izoenzimi identificirali na škrobnom gelu. Metoda je više puta usavršavana pa iako se danas frakcije određuju kvantitativno, ove analize, zbog stalnog usavršavanja, i dalje ulaze u rad ovog odsjeka. Prije dvije godine smo počeli odvajati izoenzime alkalne fosfataze, metodom elektrofokusiranja. Izvanredne mogućnosti separacije proteina elektrofokusiranjem, obećavaju mogućnost boljeg odvajanja i registriranja većeg broja frakcija izoenzima alkalne fosfataze. Za enzim kreatin kinazu osobito je važna identifikacija srčanog izoenzima. Određivanje se provodi odvajanjem na koloni, zatim elektroforetskom separacijom i fluorometrijskim mjerenjem frakcija, kao i najnovijom metodom imunoinhibicije. Enzim gama-glumatil-transferaza je vrlo osjetljiv pokazatelj promjena na nekoliko organa pa smo primijenili nekoliko metoda za ovu separaciju. Tehnike koje su ispitane ne vrše strogo odvajanje izoenzima u odnosu na organ. Tek kad se dobiju frakcije, strogo odvojene u odnosu na organ iz kojega dolaze, određivanja postaju korisna za klinički rad. Područje izoenzima obrađuje *mr sci. inž. M. Babić*.

Određivanja koja se traže povremeno, ili zahtijevaju pri izvođenju posebnu pažnju, također se rade u ovom odsjeku. Tu se analiziraju ukupni dušik u mokraći, ukupne alfa-amino kiseline u serumu i mokraći, hidrosiprolin, a izvodi se i peroksid hemolizirajući test za eritrocite.

Nakon otkrića da glikohemoglobin daje parametar prikladan u kontroli oboljelih od šećerne bolesti, klinike traže uvođenje ove analize. Nakon postavljanja metode, rad se nastavlja, jer se na ovom polju mnogo istražuje, nalaze se specifičniji i osjetljiviji postupci. Danas se u nas HbA<sub>1</sub>C određuje metodom elektrofokusiranja. Na glikoziliranom hemoglobinu radi *mr sci. inž. S. Jović*.

Sve više metala u tragovima uključuje se u esencijalne, jer su metode određivanja toliko osjetljive, da se koncentracija metala može odrediti i u fiziološkoj koncentraciji, a pad ili povišenje karakteristično je za određenu bolest. Sada se ispituje bi li selenij bio osjetljiv tumor marker. Međutim, ovdje daljnji rad ovisi o adekvatnoj opremi, jer i najbolji analitičar ne može dobiti vrijedan rezultat ako radi zastarjelom i neadekvatnom aparaturom. Ovaj zadatak povjeren je *inž. N. Vukelić*.

Jedan od kontinuiranih zadataka je i na području lipida i lipoproteina. Parametrima koji se sada određuju i uvode nove analize želi se vidjeti osjetljivost tih parametara za ocjenu fiziološkog ili patološkog stanja u organizmu, zatim ispitati osjetljivost tih parametara u osoba s povećanom tjelesnom težinom. Na ovom zadatku radi *mr C. Tomanić*.

Imunopostupci s markiranim enzimima se razvijaju u pravcu fluoroimunometoda, kemo- i bio-luminiscencije. Ove su metode vrlo visoke osjetljivosti i daju mogućnost određivanja supstancija precizno i u vrlo niskim koncentracijama, što za pojedina stanja organizma otvara nove mogućnosti laboratorijske dijagnostike. Napredak na ovim zadacima ovisit će o adekvatnoj opremi.

Postavlja se metoda za određivanje porfirina u urinu i provjerava osjetljivost ovog parametra u stanjima oštećenja jetrenog parenhima. Na ovome radi *mr Z. Drezga*.

U ovom odsjeku se pripremaju za rutinska određivanja nove analize, koje zahtijeva razvoj kliničke kemije, ili njihovo uvođenje zahtijevaju pojedine klinike Bolnice.

Konačni cilj svakog zadatka ovog odsjeka je tražiti i naći novi osjetljivi parametar za oštećenu funkciju organa ili organizma.

## LITERATURA

1. REINER, I.: Historijski razvoj klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Općoj bolnici »Dr M. Stojanović« u Zagrebu, Anali Bolnice »Dr M. Stojanović«, 7:13 1969
2. KRSTIĆ S.: Milan Zepić, In memoriam, Lij. Vj., 98:671, 1976
3. MIKAC-DEVIĆ, D., DREZGA, Z.: Hitna služba, Zdravstvo 8:1055, 1977
4. MIKAC-DEVIĆ, D., RUŽDIC, I.: Programme of Two-year Post-graduate Course in Clinical Chemistry at the Medical School University of Zagreb, Yugoslavia, J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 19:772, 1981
5. IUPAC General Assembly, Lyngby, Denmark, Division of Clinical Chemistry, Commission of Teaching of Clinical Chemistry, August 18, 1983
6. MIKAC-DEVIĆ, D., KELER-BAČOKA, M.: Photometrische Mikroamylasebestimmung in Blut serum und Harn, Act Med. Iug., 8:62, 1954
7. KARAS, V., MIKAC-DEVIĆ, D., BERKEŠ, I.: Ispitivanje unutarnjih izljeva: transudata, eksudata, Farm. glas., 10:111, 1954
8. BERKEŠ, I., MIKAC-DEVIĆ, D., KARAS, V.: Papierelektrophoretische Untersuchung der durch die Rivalta-Reaktion klassifizierten

- inneren Ergüsse, Hoppe-Seyler s Z. phisiol. Chem., 294:142, 1954
9. KELER-BAČOKA, M., MIKAC-DEVIĆ, D.: Sublimate Test for Determination of Gamma Globulin Fractions in Serum, Acta Med. Scand., 149:237, 1954
  10. MIKAC-DEVIĆ, D.: A New Spectrophotometric Method for Determination of Zinc in Serum and Urine, Clin Chim. Acta, 23:499, 1969
  11. MIKAC-DEVIĆ, D.: Methodology of Zinc Determination and the Role of Zinc in Biochemical Processes, Adv. Clin. Chem., 13:271, 1970
  12. STANKOVIĆ, H., MIKAC-DEVIĆ, D.: Zinc and Copper in Human, Semen Clin. Chim. Acta, 20:123, 1977
  13. MIKAC-DEVIĆ, D., SUNDERMAN, Jr. F. W., NOMOTO, S.: Furidioxime Method for Nickel Analysis in Serum and Urine by Elektrothermal Atomic Absorption Spectrometry, Clin. Chem., 23:948, 1977
  14. BROWN, S., NOMOTO, S., STOEPLER, M., SUNDERMAN, F. W. Jr.: IUPAC Reference Method for Analysis of Nickel in Serum and Urine by Elektrothermal Atomic Absorption Spectrometry, Pure Appl. Chem., 53:773, 1981
  15. SUNDERMAN, F. W. Jr.: A Commentary on the 1978 Kristiansand Conference on Nickel Toxicology, Ann. Clin. Lab. Sci., 8:491, 1978
  16. REINER, I.: Povodom 75 godišnjice Internog odjela u Bolnici »Dr. M. Stojanović«, Anali Bolnice »Dr M. Stojanović«, 9:11. 1970