

KONTROLA KVALITETE KLINIČKIH
I TOKSIKOLOŠKIH ANALIZA — PREDLOŽENI
MODEL JUGOSLAVENSKOG PROGRAMA
KONTROLE KVALITETE ZA OLOVO I KADMIJ
U KRVI

S. TELIŠMAN

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb

(Primljeno 17. II 1983.)

Istaknuta je nužnost osiguranja kvalitete kliničkih i toksikoloških analiza bioloških uzoraka i prikazane su osnovne karakteristike različitih modela programa kontrole kvalitete. Na osnovi iskustva, stečenog sudjelovanjem u različitim međunarodnim programima kontrole kvalitete (britanskom nacionalnom programu i programu zemalja Evropske zajednice za olovo u krvi, programu za olovo i kadmij u krvi koji su zajednički organizirali Ekološki program Ujedinjenih naroda i Svjetska zdravstvena organizacija, te u programu za protoporfirin u krvi u SAD), predložen je model programa kontrole kvalitete analiza Pb i Cd u krvi u Jugoslaviji. Taj model uključuje periodičko odašiljanje, najmanje svaka 2 mjeseca, po 2 uzorka krvi poznate »točne« koncentracije Pb i Cd (uzorci za »unutarnju« kontrolu kvalitete) uz po 2 uzorka krvi u kojima koncentracija Pb i Cd nije poznata laboratorijima koji sudjeluju u programu (uzorci za »vanjsku« kontrolu kvalitete). Najmanje svakih 6 mjeseci potrebno je odaslati po 2 uzorka krvi za »unutarnju« kontrolu, uz po 6 uzoraka krvi za »vanjsku« kontrolu kvalitete (obuhvativši raspon koncentracija 100—800 $\mu\text{g/l}$ za Pb, a 1—20 $\mu\text{g/l}$ za Cd u krvi). Sve uzorke treba odmah analizirati u laboratorijima, a rezultate poslati na ocjenu u instituciju koja koordinira program najkasnije 10 dana nakon primitka uzoraka. Očekuje se da će relativne prednosti ovakvog kombiniranog pristupa (zasnovanog na različitim modelima programa kontrole kvalitete) dati optimalne informacije o trenutačnim i o dugotrajnim varijacijama preciznosti i točnosti. Smatra se nužnim da se analize Pb i Cd u krvi mogu provoditi samo u laboratorijima koji prihvatljivost svojih rezultata trebaju dokazati sudjelovanjem u programima kontrole kvalitete. Institucija koja koordinira i organizira takav program (uključujući pripremu i odašiljanje uzoraka, evaluaciju rezultata usporedbom s referentnim »točnim« vrijednostima, te davanje prijedloga za poboljšanje analiza) treba stalno biti uključena u jedan ili više internacionalnih programa kontrole kvalitete određenih analiza i

treba imati visokostručan kadar, odgovarajuću (skupu) opremu i iskustvo u tim analizama. Potreba za organiziranjem takvog programa u Jugoslaviji je nužna u provedbi preporuka Svjetske zdravstvene organizacije o zdravstveno zasnovanim graničnim vrijednostima u profesionalnoj ekspoziciji olovu i kadmiju (WHO, 1980).

Biološko nadziranje ekspozicije toksičnim agensima je uobičajena praksa u zdravstvenoj zaštiti radnika, a kliničko-toksikološke analize su osnova suvremene diferencijalnodijagnostičke ocjene stupnja i učinaka ekspozicije određenom toksičnom agensu. Za razliku od kvalitativnog odnosa karakterističnih laboratorijskih pokazatelja i učinaka na zdravlje uzrokovanih ekspozicijom određenom toksičnom agensu, kvantitativni odnos bioloških indikatora ekspozicije i stupnja učinaka na zdravlje za veliku većinu otrova nije još dovoljno poznat. Osnovna prepreka boljem poznavanju ovog odnosa je nemogućnost usporedbe rezultata dobivenih u različitim laboratorijima, zbog uobičajene upotrebe vlastitih (tj. u različitim laboratorijima drugačijih) »normalnih« vrijednosti koje su direktan pokazatelj nedovoljne specifičnosti i/ili točnosti upotrebljivanih metoda. Osnovni preduvjet optimalne upotrebe vlastitih i tuđih iskustava (dobivenih istraživanjem ovog odnosa i objavljenih u mnogobrojnim znanstvenim radovima) jest primjena metodologije koja je u dovoljnoj mjeri *precizna* i *točna* da bi vlastiti rezultati bili usporedivi ne samo na međulaboratorijskoj, gradskoj ili nacionalnoj, već i na internacionalnoj razini.

Osnovna karakteristika bioloških uzoraka je prisutnost mnogobrojnih komponenata, a često i kratkotrajna stabilnost (tj. podložnost brzim kvalitativnim i kvantitativnim promjenama koje mogu interferirati) u uvjetima *in vitro*. Kako su mnoge metode za određivanje toksičnih agenasa ili njihovih metabolita u biološkom materijalu podložne značajnim analitičkim varijacijama (zbog nedovoljne specifičnosti uzrokovane prisutnošću interferirajućih komponenata i/ili koncentracija koje su blizu granice detekcije pojedinih metoda), uobičajena je praksa da se takve analize podvrgavaju programima kontrole kvalitete (1). Drugim riječima, nije dovoljno da određeni laboratorij proglasi svoje analize vjerodostojnim, već to mora potvrditi sudjelovanjem u organiziranim programima kontrole kvalitete. Takvi programi (nacionalni i internacionalni) uključuju periodičku distribuciju bioloških uzoraka nepoznate koncentracije ispitivane komponente, a laboratoriji koji sudjeluju u programu trebaju u određenom roku poslati svoje rezultate analize tih uzoraka. Iako je anonimnost laboratorija obično sačuvana šifrom, uobičajeno je da se na temelju obrade dobivenih rezultata stalno izmjenjuju iskustva i usavršava postupak. Treba spomenuti da nacionalni programi kontrole kvalitete, nakon određenog perioda neprihvatljivih rezultata, mogu uskratiti kvalificiranost (tj. praktički zabraniti) određene analize u po-

jedinim laboratorijima. Takve su mjere nužna posljedica činjenice da se suvremena zdravstvena zaštita radnika, kao i ekološki eksponiranog stanovništva, treba zasnivati na zdravstvenim standardima izraženim pomoću *bioloških graničnih vrijednosti* karakterističnih indikatora za određene toksične agense (2—6).

Naša iskustva (7—15) temelje se na sudjelovanju u ovim međunarodnim programima kontrole kvalitete: britanskom nacionalnom programu (British National External Quality Assessment Scheme) i programu zemalja Evropske zajednice (Quality Control Programme of the Commission of the European Communities) za olovo u krvi, programu za olovo i kadmij u krvi (UNEP/WHO Quality Control) koji su zajednički organizirali Ekološki program Ujedinjenih naroda i Svjetska zdravstvena organizacija za potrebe projekta »Procjena ekspozicije čovjeka olovu i kadmiju pomoću biološkog monitoringa« (16), te u programu za protoporfirin u krvi u SAD (Centers for Disease Control, Atlanta, U.S.A., Erythrocyte Protoporphyrin Proficiency Testing). Pored navedenih, i ostali programi kontrole kvalitete (17—25) mogu se u načelu podijeliti na *privremene* (relativno kratkotrajne) prigodne programe kojima je svrha da daju informaciju o trenutačnoj preciznosti i točnosti pojedinih analiza, te na *dugotrajne* (stalne) programe kojima je svrha kontinuirano praćenje kvalitete određenih analiza u pojedinim laboratorijima. Dugotrajni programi kontrole kvalitete mogu se grubo podijeliti na dva osnovna modela, koji uključuju periodičku distribuciju (najčešće u vremenskim intervalima od najviše mjesec dana):

A) po 1—3 uzorka biološkog materijala *nepoznate* koncentracije određenog toksičnog agensa ili metabolita, koji služe za tzv. »vanjsku« kontrolu kvalitete analiza u laboratorijima (npr. program nacionalne kontrole kvalitete za olovo u krvi u Velikoj Britaniji, te za protoporfirin u krvi u SAD).

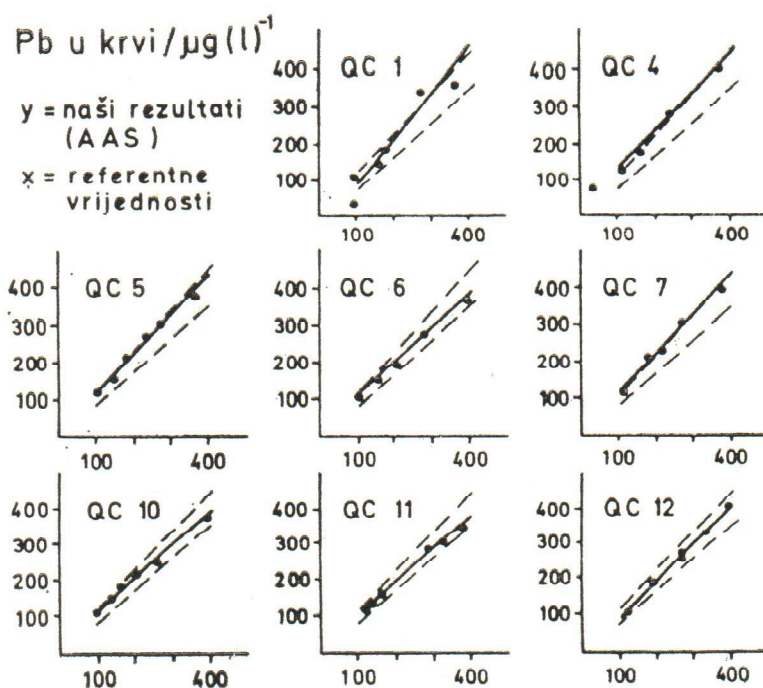
B) po 5—6 uzoraka biološkog materijala *nepoznate* koncentracije određene supstancije (uzorci za »vanjsku« kontrolu kvalitete) uz po 2 uzorka *poznate* »točne« koncentracije istog agensa (uzorci za tzv. »unutarnju« kontrolu kvalitete), koji služe za kontrolu vlastitih radnih baždarnih krivulja u svakom laboratoriju i obično sadrže jednu nisku i jednu visoku koncentraciju, pokrivajući očekivani raspon koncentracija za ekološku ili profesionalnu ekspoziciju, ovisno o namjeni određenog programa [npr. program kontrole kvalitete za olovo u krvi u zemljama Evropske zajednice (22, 23), te za olovo i kadmij u krvi u projektu Svjetske zdravstvene organizacije (16)].

Na potrebu za uključivanjem uzoraka za »unutarnju« kontrolu kvalitete (26) upozorava činjenica da su pojedine analize biološkog materijala podložne izrazitim sistematskim pogreškama, uzrokovanim različitom ili promjenjivom osjetljivošću pojedinih tehnika, kao i značajnom mogućnošću kontaminacije s obzirom na vrlo niske koncentracije odre-

đenog agensa u biološkom uzorku [npr. značajan učinak organskog medija, različitih antikoagulansa ili ostalih prisutnih komponenata unesene prilikom pretpripreme uzorka krvi za analizu metala tehnikom elektrotermalne atomske apsorpcijske spektrofotometrije (27)]. Utvrđeno je, naime, da i u »najkompetentnijim« nacionalnim laboratorijima s velikim iskustvom u određenim analizama preciznost i točnost rezultata ne zadovoljava. Kako je »pravu« (točnu) koncentraciju vrlo teško odrediti, uobičajena je upotreba referentnih »točnih« (dogovorno prihvaćenih) vrijednosti, najčešće dobivenih pomoću medijana ili srednje vrijednosti rezultata u nekoliko najkompetentnijih laboratorija na internacionalnoj razini. Na taj se način željelo postići da rezultati različitih laboratorija, ako već ne mogu biti u apsolutnom smislu točni, budu barem usporedivi (3, 16).

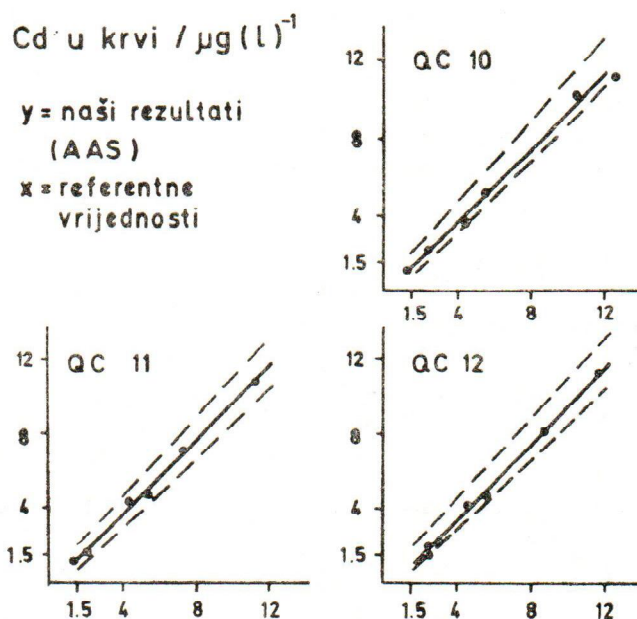
Navedeni modeli programa kontrole kvalitete imaju relativne prednosti i mane, koje su prvenstveno uvjetovane organizacijskim problemima, materijalnim troškovima, optimalnom količinom dobivenih informacija i specifičnim zahtjevima koji su karakteristični za određene analize. Prednost modela A su relativno najmanje organizacijske poteškoće (nema neposredne potrebe za uključivanjem referentnih laboratorija koji bi sudjelovali u određivanju referentnih »točnih« vrijednosti) i materijalni troškovi (iako *ne* zanemarivi, npr. sudjelovanje u britanskom programu za olovo u krvi iznosi 60 Lsg. godišnje). Relativna mana ovog modela je minimum dobivenih informacija, koje se praktički svode na procjenu trenutačne preciznosti analize u određenom laboratoriju u odnosu na ostale laboratorije koji sudjeluju u tom programu. Kako kvaliteta analiza u većini laboratorija može biti relativno loša, a rezultati različitih laboratorija mogu pokazivati veliki rasap, dobivene informacije daju slab uvid u stvarnu preciznost i točnost analiza pojedinog laboratorija. Prednost modela B je bolji uvid u moguće radne (dnevne) sistematske pogreške pomoću većeg broja uzoraka za »vanjsku« kontrolu kvalitete, koji pokrivaju više različitih nivoa koncentracije ispitivanog agensa u relativno širokom području, iako se u pravilu povremeno uključuju po 2—3 ista uzorka koji direktno upućuju na stvarnu preciznost analize u laboratorijima. Evaluacija rezultata dobivenih u pojedinim laboratorijima pomoću usporedbe s referentnim »točnim« vrijednostima obično je zasnovana na unaprijed dogovorenim kriterijima o »prihvatljivosti«, tj. o dopuštenom odstupanju serije rezultata u *grupnom* ali i u *pojedinačnom* smislu. Takvi kriteriji mogu biti izraženi npr. dopuštenim postotkom do izvjesne mjere netočnih rezultata, jednakomjerno zastupljenih u odnosu na različite razine pozitivnih i negativnih odstupanja (22). Drugi, relativno pregledniji način je izračunavanje regresijskog pravca i koeficijenta korelacije između rezultata dobivenih u pojedinim laboratorijima i referentnih »točnih« vrijednosti (16). Za ilustraciju takvog pristupa mogu poslužiti naši rezultati kontrole kvalitete analiza olova i kadmija u krvi u programu Svjetske zdrav-

stvene organizacije (slika 1 i 2; rezultati našeg laboratorija (y) u odnosu na referentne »točne« vrijednosti (x), puna linija označava izračunati pravac regresije a »prihvatljivi« interval je omeđen crtkanim linijama). Detalji o pripremi bioloških uzoraka za kontrolu kvalitete, definiranju kriterija o »prihvatljivosti« rezultata, određivanju referentnih »točnih« vrijednosti, te upotrijebljene metode za analizu Pb i Cd u krvi i re-



Sl. 1. Rezultati kontrole kvalitete analiza Pb u krvi ($\mu\text{g/l}$) direktnom metodom elektrotermalne AAS (rezultati QC—1 QC—4, QC—5 i QC—7 n i s u bili »prihvatljivi«) (16)

zultati kontrole kvalitete nacionalnih laboratorija koji su sudjelovali u programu, opširno su navedeni u publikaciji (16). Treba napomenuti da su kriteriji gore navedenog programa bili relativno strogi. Tako su npr. »neprihvatljivi« rezultati zabilježeni ne samo u odabranim nacionalnim laboratorijima Belgije, Japana i SAD, već i u laboratoriju koordinirajuće institucije u Švedskoj (organizator tog programa, koji je sudjelovao najvećim udjelom u određivanju referentnih »točnih« vrijednosti) (16).



Sl. 2. Rezultati kontrole kvalitete analiza Cd u krvi ($\mu\text{g/l}$) metodom elektrotermalne AAS, pomoću pretpripreme uzorka dušičnom kiselinom (rezultati su bili »prihvatljivi«) (16)

ZAKLJUČAK I PREPORUKE

U skladu s činjenicom da je Svjetska zdravstvena organizacija preporučila da se zdravstvena kontrola radnika eksponiranih olovu i kadmiju treba zasnivati na određivanju ovih metala u krvi radnika, te je u tu svrhu preporučila odgovarajuće biološke granične vrijednosti ekspozicije (6), očita je potreba za organiziranjem programa kontrole kvalitete ovih analiza u Jugoslaviji. Na temelju gore navedenih podataka i iskustva stečenog u takvim programima, u jugoslavenskim uvjetima se smatra optimalnim model programa kontrole kvalitete za Pb i Cd u krvi koji uključuje:

a) periodičko odašiljanje, najmanje svaka 2 mjeseca, po 2 uzorka krvi poznate »točne« koncentracije Pb i Cd (uzorci za »unutarnju« kontrolu kvalitete) uz po 2 uzorka krvi u kojima koncentracija Pb i Cd nije poznata laboratorijima koji sudjeluju u programu (uzorci za »vanjsku« kontrolu kvalitete)

b) periodičko odašiljanje, najmanje svakih 6 mjeseci, po 2 uzorka krvi za »unutarnju« kontrolu, uz po 6 uzoraka krvi za »vanjsku« kontrolu kvalitete (obuhvativši raspon koncentracija 100—800 $\mu\text{g/l}$ za Pb, a 1—20 $\mu\text{g/l}$ za Cd u krvi).

Sve uzorke treba odmah analizirati u laboratorijima, a rezultate poslati na ocjenu u instituciju koja koordinira program najkasnije 10 dana nakon primitka uzoraka.

Očekuje se da će relativne prednosti ovakvog kombiniranog pristupa (zasnovanog na različitim modelima programa kontrole kvalitete) dati najviše optimalnih informacija, uz najmanje organizacijskih i finansijskih problema, o trenutačnim i o dugotrajnim varijacijama preciznosti i točnosti u određenom laboratoriju. Smatra se nužnim da se analize Pb i Cd u krvi mogu provoditi samo u laboratorijima koji prihvatljivost svojih rezultata trebaju dokazati sudjelovanjem u programima kontrole kvalitete. Institucija koja koordinira i organizira takav program (uključujući pripremu i odašiljanje uzoraka, evaluaciju rezultata usporedbom s referentnim »točnim« vrijednostima, te davanje prijedloga za poboljšanje analiza) treba stalno biti uključena u jedan ili više internacionalnih programa kontrole kvalitete određenih analiza i treba imati visokostručan kadar, odgovarajuću (skupu) opremu i iskustvo u tim analizama. Potreba za organiziranjem takvog programa u Jugoslaviji je nužna u provedbi preporuka Svjetske zdravstvene organizacije o zdravstveno zasnovanim graničnim vrijednostima u profesionalnoj ekspoziciji olovu i kadmiju (6).

Literatura

1. Büttner, J., Borth, R., Boutwell, J. H., Broughton, P. M. G., Bowyer, R. C.: Provisional recommendation on quality control in clinical chemistry. Part External quality control, International Federation of Clinical Chemistry, Committee on Standards, Expert Panel on Nomenclature and Principles of Quality Control in Clinical Chemistry. Clin. Chem., 24 (1978) 1213.
2. Zielhuis, R. L.: Second International Workshop Permissible Levels for Occupational Exposure to Inorganic Lead. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 39 (1977) 59.
3. Commission of the European Communities: Council directive of 29 March on biological screening of the population for lead, Official Journal of the European Communities No. 1, 105 (1977) 10.
4. Zielhuis, R. L.: Biological monitoring. Guest lecture given at the 26th Nordic Symposium on Industrial Hygiene, Helsinki, October 1977. Scand. J. Work Environ. Health, 4 (1978) 1.
5. Telišman, S.: Opći aspekti biološkog monitoringa i relativna vrijednost bioloških indikatora za profesionalnu i ekološku ekspoziciju anorganskom olovu. Arh. hig. rada toksikol., 30 (1979) 49.
6. World Health Organization: Recommended health-based limits in occupational exposure to heavy metals, Report of the WHO Study Group, WHO, Geneva 1980.
7. Telišman, S., Prpić-Majić, D.: The relative applicability of PbB, ALAD and EP in the assessment of external exposure and health effect of inorganic

- lead, Proceedings International Conference Management & Control of Heavy Metals in the Environment, London 1979, CEP Consultants Ltd., Edinburgh 1979, str. 62.
8. Prpić-Majić, D., Matijević, B., Karačić, V., Keršanc, A.: Biological monitoring of children living in the vicinity of a lead smelting plant. U: Mechanism of toxicity and hazard evaluation. Ur. Holmstedt, B., Lauwerys, R., Mercier, M., Roberfroid, M., Elsevier — North Holland Biomedical Press, Amsterdam 1980, str. 603.
 9. Telišman, S., Karačić, V., Meczner, J., Prpić-Majić, D.: Interference of inadequate oxygenation in hematofluorometer zinc-protoporphyrin readings. U: Mechanisms of toxicity and hazard evaluation. Ur. Holmstedt, B., Lauwerys, R., Mercier, M., Roberfroid, M., Elsevier — North Holland Biomedical Press, Amsterdam 1980, str. 591.
 10. Karačić, V., Prpić-Majić, D., Telišman, S.: The relationship between zinc protoporphyrin (ZPP) and »free« erythrocyte protoporphyrin (FEP) in lead-exposed individuals. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 47 (1980) 165.
 11. Telišman, S., Beritić, T., Prpić-Majić, D.: The relevance of biological indicators characteristic for increased lead absorption in relation to peripheral neuropathy, Proceedings International Conference Heavy Metals in the Environment, Amsterdam 1981, CEP Consultants Ltd., Edinburgh 1981, str. 569.
 12. Telišman, S., Keršanc, A., Prpić-Majić, D.: The relevance of arguments for excluding ALAD from the recommended biological limit values in occupational exposure to inorganic lead (WHO 1980). Int. Arch. Occup. Environ. Health, 50 (1982) 397.
 13. Prpić-Majić, D., Meczner, J., Telišman, S., Keršanc, A.: Biochemical follow-up of an environmental lead problem after engineering pollution controls of the emission source, Proceedings 6th World Congress on Air Quality, Paris 1983, vol. 2, Sepic, Paris 1983, str. 99.
 14. Telišman, S., Prpić-Majić, D., Beritić, T.: Inorganic lead and mentally retarded children, Proceedings International Conference Heavy Metals in the Environment, Heidelberg 1983, CEP Consultants Ltd., Edinburgh 1983, u tisku.
 15. Telišman, S., Prpić-Majić, D., Beritić, T.: PbB and ALAD in mentally retarded and normal children. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 52 (1983), str. 605.
 16. Vahter, M. (ur.): Assessment of human exposure to lead and cadmium through biological monitoring, National Swedish Institute of Environmental Medicine and Department of Environmental Hygiene Karolinska Institute, Stockholm 1982.
 17. Keppler, J. F., Maxfield, M. E., Moss, W. D., Tietjen, G., Linch, A. L.: Interlaboratory evaluation of the reliability of blood lead analyses. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 31 (1970) 412.
 18. Berlin, A., del Castilho, P., Smeets, J.: European intercomparison programmes, Proceedings International Symposium Environmental Health Aspects of Lead, Amsterdam 1972, Commission of the European Communities (C. E. C.), Luxembourg 1973, str. 1033.
 19. Berlin, A., Lauwerys, R., Buchet, J. P., Roels, H., del Castilho, P., Smeets, J.: Intercomparison programme on the analysis of lead, cadmium and mercury in biological fluids, Proceedings International Symposium Recent Advances in the Assessment of the Health Effects of Environmental Pollution, Paris 1974, Commission of the European Communities (C. E. C.) Luxembourg 1975, str. 2185.
 20. Lauwerys, R., Buchet, J. P., Roels, H., Berlin, A., Smeets, J.: Intercomparison programme of lead, mercury and cadmium analysis in blood, urine and aqueous solutions. Clin. Chem., 21 (1975) 551.

21. *Herber, R. F. M., Tonks, D. B., Stöppler, M.*: Evaluation of the first round robin exercise of cadmium in whole blood by IUPAC, Division of Clinical Chemistry, Commission on Toxicology, Subcommittee of Environmental and Occupational Toxicology of Cadmium, Amsterdam Toronto Jülich. 1980, Report.
22. *Yeoman, B., Berlin, A.*: Considerations of quality control and analytical methods with special reference to metals and biological fluids (based on experiences within the European Community), Working paper to the UNEP/WHO pilot project on human exposure. Planning meeting on quality control, Geneva, 26 February-2 March 1979, World Health Organization, Geneva 1979.
23. *Yeoman, W. B.*: Internal and external quality control with special reference to lead, cadmium, mercury and arsenic. U: Ispra Courses, Analytical Techniques for Heavy Metals in Biological Fluids, Ispra 1981, Commission of the European Communities (C. E. C.), Joint Research Centre, Ispra (Italy) 1981, HMB/81/9.
24. *Hunter, W. J., Morris, C.*: Quality assurance of toxicological data, Proceedings of the International Colloquium, Luxembourg 1979, Commission of the European Communities, Bruxelles — Luxembourg 1982.
25. *Berlin, A., Mattiello, G., Allain, P., Ward, M., Sabbioni, E., Lai, M.*: Aluminium in dialysis fluids and related analytical problems, Proceedings International Conference Heavy Metals in the Environment, Heidelberg 1983, CEP Consultants Ltd., Edinburgh 1983, str. 434.
26. *Yeoman, W. B.*: An approach to quality control in blood lead assays. U: Ispra Courses, Analytical Techniques for Heavy Metals in Biological Fluids, Ispra 1978, Commission of the European Communities (C. E. C.) Joint Research Centre, Ispra (Italy) 1978, HMB/78/14.
27. *Pickford, C.*: Analysis of heavy metals in blood - comparison of some methods. U: Ispra Courses, Analytical Techniques for Heavy Metals in Biological Fluids, Ispra 1978, Commission of the European Communities (C. E. C.) Joint Research Centre, Ispra (Italy) 1978, HMB/78/16.

Summary

QUALITY CONTROL (QC) OF CLINICAL AND TOXICOLOGICAL ANALYSES — RECOMMENDED MODEL FOR THE YUGOSLAV QC PROGRAMME ON LEAD AND CADMIUM IN BLOOD

The necessity for quality assurance of the clinical and toxicological analyses of biological specimens is emphasized, and the basic characteristics of different models for the quality control (QC) programmes are discussed. Based on the experience gained by participating in various international QC programmes (British National External Quality Assessment Scheme, and QC Programme of the Commission of the European Communities for blood lead; UNEP/WHO QC for blood lead and cadmium; Centers for Disease Control, U. S. A., Proficiency Testing Program for protoporphyrin in blood), the model for the QC programme on blood Pb and Cd analyses in Yugoslavia is recommended. This model includes periodical distribution, at least every two months, of two blood samples with known »true« concentrations of Pb and Cd (»Internal Quality Control« — IQC samples) together with two blood samples with Pb and Cd concentrations unknown for the participating laboratories (»External Quality Control« — EQC samples). At least every six months the distribution of two IQC samples together with six EQC samples (covering

the concentration range of 100—800 $\mu\text{g/l}$ for Pb, and 1—20 $\mu\text{g/l}$ for Cd in blood) is considered the most appropriate. All samples should be immediately analysed in the participating laboratories, and the results sent for evaluation to the coordinating institution within 10 days of receiving the samples. The relative advantage of such a combined approach (based on different QC models) is expected to give optimal information on both current and long-term variations in precision as well as accuracy. It is considered indispensable that blood Pb and Cd analyses should be performed only in laboratories with an acceptable performance verified by participation in the QC programmes. The coordinating institution, organizing the QC programme (including preparation and distribution of biological samples, evaluation of results by comparison with the reference »true« values, and providing suggestions on improvement of analyses), should invariably be included in one or more international QC programmes for the specified analyses, and should have highly skilled personnel, adequate (expensive) equipment and experience for such analyses. The necessity of organizing such a programme in Yugoslavia is essential for application of the WHO recommendations on health-based limits in occupational exposure to lead and cadmium (WHO, 1980).

*Institute for Medical
Research and Occupational
Health, Zagreb*

*Received for publication
February 17, 1983.*