



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

# Έλεγχος και Διασφάλιση Ποιότητας

Ενότητα 8: Εκτίμηση αβεβαιότητας αναλυτικών μεθόδων με  
τη μεθοδολογία NORDTEST – Σύγκριση με τη μεθοδολογία  
GUM-EURACHEM

Κουμπάρης Μιχαήλ

Τμήμα Χημείας

Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας

# ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Τα αποτελέσματα των μετρήσεων είναι πληροφορίες.
- Χωρίς τη γνώση του τρόπου λήψεώς τους και της αβεβαιότητάς τους είναι απλώς «φήμες».
- **Αβεβαιότητα (Uncertainty)**: «Μια παράμετρος που σχετίζεται με το αποτέλεσμα μιας μέτρησης και χαρακτηρίζει τη διασπορά των τιμών που μπορούν λογικά να αποδοθούν στη μετρούμενη παράμετρο (measurand)».



# ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΑ – ΑΜΦΙΒΟΛΙΑ?

- Η αβεβαιότητα δεν προσδίδει αμφιβολία για το κύρος μιας μέτρησης.
- Αντίθετα, η γνώση της αβεβαιότητας προσδίδει αυξημένη εμπιστοσύνη για το κύρος του αποτελέσματος μιας μέτρησης.



# Αβεβαιότητα - Σφάλμα

- Η αβεβαιότητα δεν πρέπει να συγχέεται με την έννοια του σφάλματος (error).
- Το σφάλμα είναι η διαφορά της μετρούμενης τιμής από την αληθινή τιμή.
- Η αβεβαιότητα περιγράφει το εύρος των τιμών της μετρούμενης παραμέτρου.
- Το σφάλμα μπορεί να υπολογισθεί και να διορθωθεί.
- Ένα διορθωμένο αποτέλεσμα στερείται σφάλματος, αλλά η αβεβαιότητά του δεν εξαλείφεται.



# Σπουδαιότητα Αβεβαιότητας

- Πολλές σημαντικές αποφάσεις βασίζονται στα αποτελέσματα της Χημικής Ποσοτικής Ανάλυσης.
- Παραδείγματα:
  - Υπολογισμός απόδοσης
  - Έλεγχος υλικών ως προς προδιαγραφές ή νομοθετικά όρια
  - Υπολογισμός χρηματικής αξίας
- Όταν οι αποφάσεις βασίζονται σε αναλυτικά αποτελέσματα, είναι σημαντικό να υπάρχει κάποια ένδειξη της ποιότητας των αποτελεσμάτων, δηλαδή στο βαθμό που μπορεί να βασισθεί κάποιος σε αυτά για τον υπόψη σκοπό.

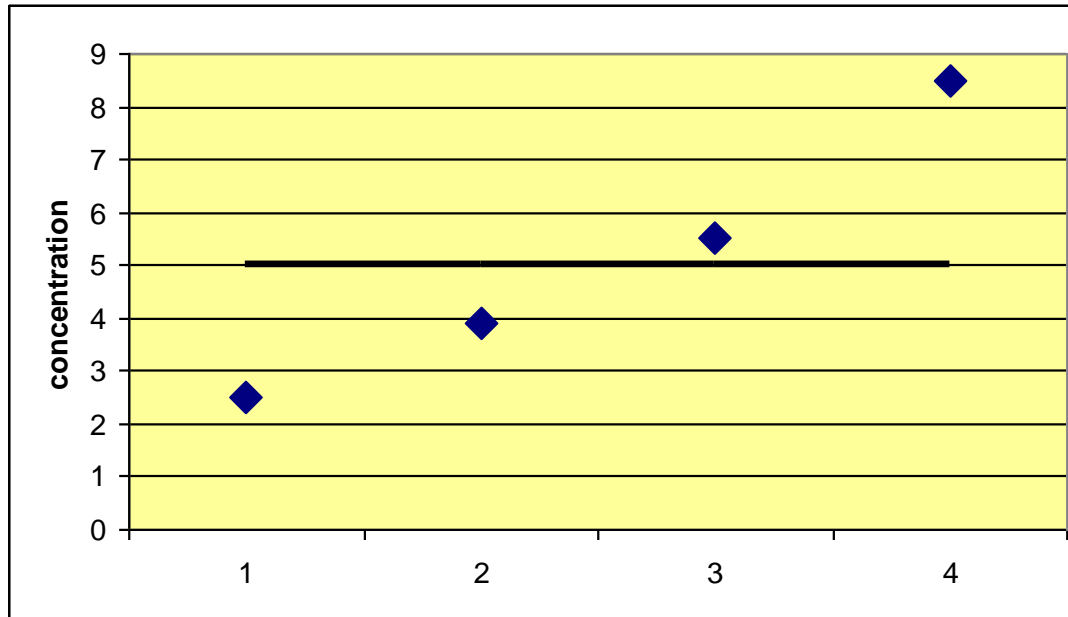


# Αβεβαιότητα και Όρια (Limits)

- Η αβεβαιότητα ( $U$ ) είναι σημαντική όταν τα αποτελέσματα ( $X$ ) είναι κοντά (πάνω ή κάτω) στις τιμές ορίων ( $L$ ).
- Ξεκάθαρες καταστάσεις:
  - $(X - U) > L$
  - $(X + U) < L$
- Αμφίβολες καταστάσεις:
  - $X > L > (X - U)$
  - $X < L < (X + U)$



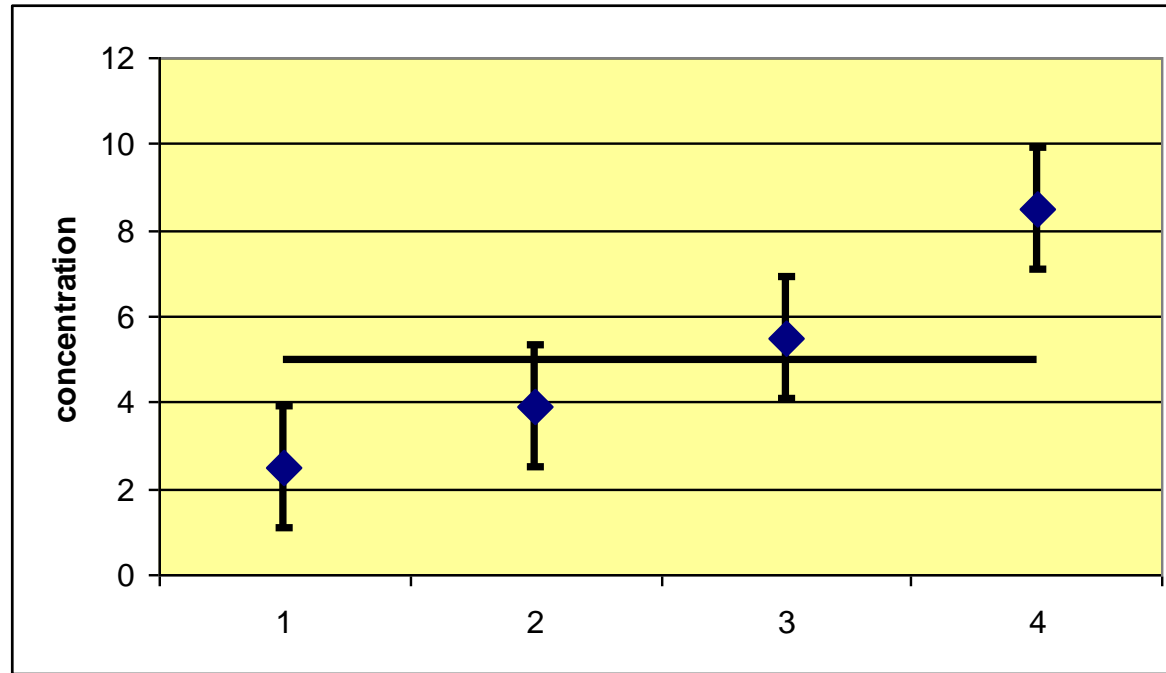
# Uncertainty and Limits



- We have four different results and a limit
- The situation seems to be clear



# Uncertainty and Limits



- Now we have results with uncertainty
- Is the situation different now?





# Απαιτήσεις προτύπου ISO 17025 για Αβεβαιότητα (1)

- 5.4.6.2: Τα Εργαστήρια δοκιμών πρέπει να έχουν και πρέπει να εφαρμόζουν διαδικασία για τον υπολογισμό αβεβαιότητας των μετρήσεων.
- «Αξιόπιστος υπολογισμός πρέπει να βασίζεται στη γνώση της συμπεριφοράς της μεθόδου και του σκοπού της μέτρησης και πρέπει να γίνεται χρήση προηγούμενης εμπειρίας και των δεδομένων επικύρωσης».



# Απαιτήσεις προτύπου ISO 17025 για Αβεβαιότητα (2)

- 5.4.6.3: Κατά τον υπολογισμό της αβεβαιότητας της μέτρησης, όλες οι συνιστώσες της αβεβαιότητας που είναι σημαντικές για τη δεδομένη κατάσταση, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη χρησιμοποιώντας κατάλληλες μεθόδους ανάλυσης.



# Απαιτήσεις προτύπου ISO 17025 για Εκθέσεις Αποτελεσμάτων

- 5.10.3.1: Οι Εκθέσεις Αποτελεσμάτων, όπου είναι απαραίτητο για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των δοκιμών, περιλαμβάνουν τα παρακάτω:
- C) Όπου είναι εφαρμόσιμο, μια δήλωση για την υπολογισθείσα αβεβαιότητα της μέτρησης.

Πληροφορία για την αβεβαιότητα στην έκθεση αποτελεσμάτων απαιτείται όταν:

- είναι σχετική με την εγκυρότητα ή την εφαρμογή των αποτελεσμάτων της δοκιμής
- το απαιτεί οδηγία του πελάτη
- η αβεβαιότητα επηρεάζει τη συμμόρφωση σε όριο προδιαγραφής



# Απαιτήσεις Προτύπου ISO 17025 (1)

- Μεθοδολογία για την εκτίμηση της αβεβαιότητας αναλυτικών μεθόδων περιγράφεται στον οδηγό GUM:

«Guide To The Expression Of Uncertainty In Measurements.ISO (1993)

(Reprinted 1995: Reissued as ISO Guide 98-3 (2008),

<http://www.bipm.org>



# Απαιτήσεις Προτύπου ISO 17025 (2)

- Στην περίπτωση των χημικών μετρήσεων εξειδικεύεται σε σχετική οδηγία της EURACHEM  
EURACHEM:

Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement.  
Laboratory of the Government Chemist, London  
(1995), Second Edition (2000), Third Edition (2012).

<http://www.eurachem.org>.



# ΤΥΠΙΚΗ ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΑ (Standard Uncertainty)

- ◆ Όταν η αβεβαιότητα εκφράζεται ως τυπική απόκλιση, μια συνιστώσα αβεβαιότητας είναι γνωστή ως τυπική αβεβαιότητα  $u(y)$  ή απλώς  $u$ .



# Συνδυασμένη Τυπική Αβεβαιότητα

## Combined Standard Uncertainty

- Για ένα αποτέλεσμα μέτρησης  $y$ , η ολική αβεβαιότητα, γνωστή ως Συνδυασμένη Τυπική Αβεβαιότητα  $u_c(y)$ , είναι μια υπολογιζόμενη τυπική απόκλιση ίση με την θετική τετραγωνική ρίζα της ολικής διασποράς (variance) που λαμβάνεται με συνδυασμό όλων των συνιστωσών αβεβαιότητας, βάσει του νόμου διαδόσεως σφάλματος.

$$u_c(y) = \sqrt{u_1(y)^2 + u_2(y)^2 + \dots + u_n(y)^2}$$



# Διευρυμένη Αβεβαιότητα

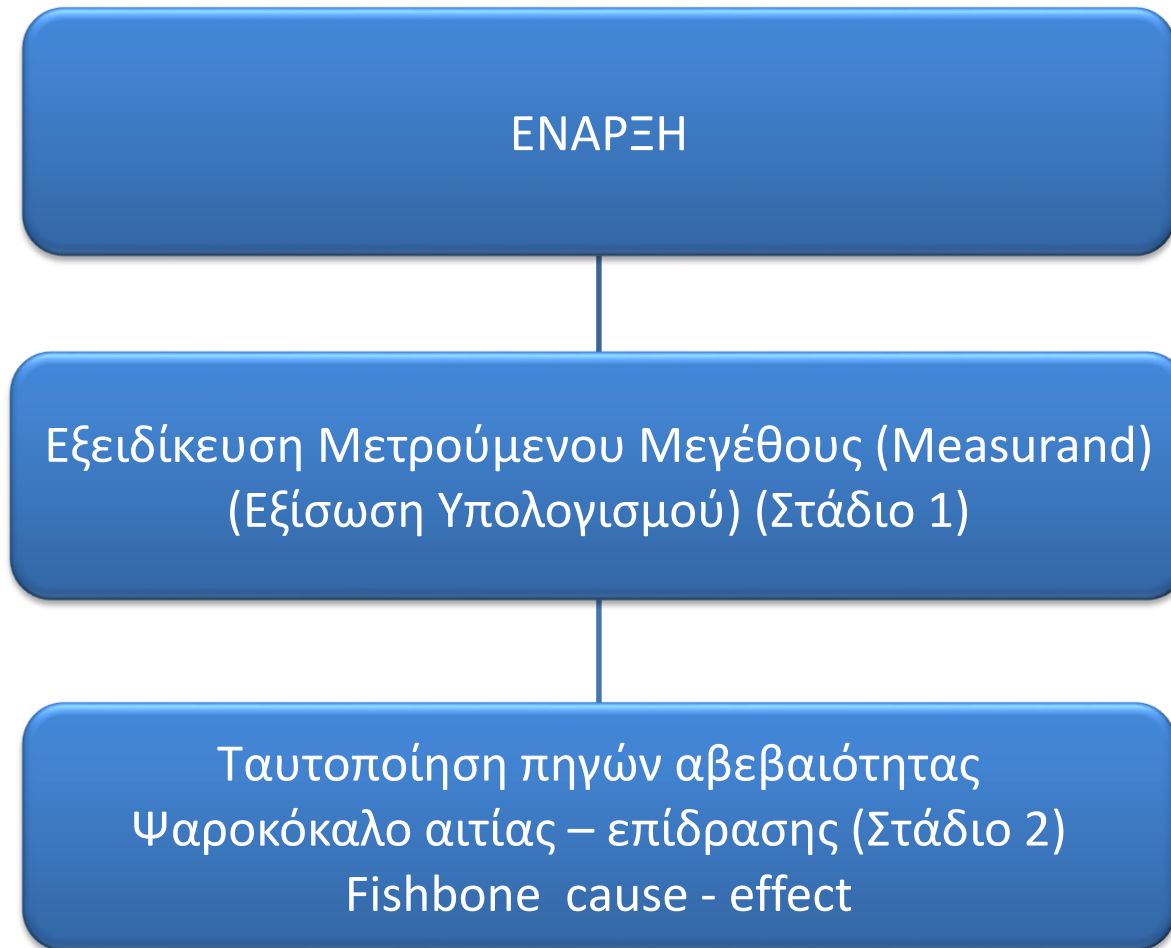
## Expanded Uncertainty (U)

- Για τους περισσότερους σκοπούς στην Αναλυτική Επιστήμη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια Διευρυμένη Αβεβαιότητα U.
- Η Διευρυμένη Αβεβαιότητα παρέχει ένα διάστημα, εντός του οποίου πιστεύεται ότι βρίσκεται η τιμή της μετρούμενης παραμέτρου με ένα αυξημένο επίπεδο εμπιστοσύνης.
- Η U λαμβάνεται με πολλαπλασιασμό της συνδυασμένης τυπικής αβεβαιότητας  $u_c(y)$ , με ένα συντελεστή κάλυψης k.
- Η επιλογή του συντελεστή k βασίζεται στο επιθυμητό επίπεδο εμπιστοσύνης.
- Για επίπεδο εμπιστοσύνης περίπου 95%,  $k = 2$ .





# Διαδικασία Υπολογισμού Αβεβαιότητας (1)

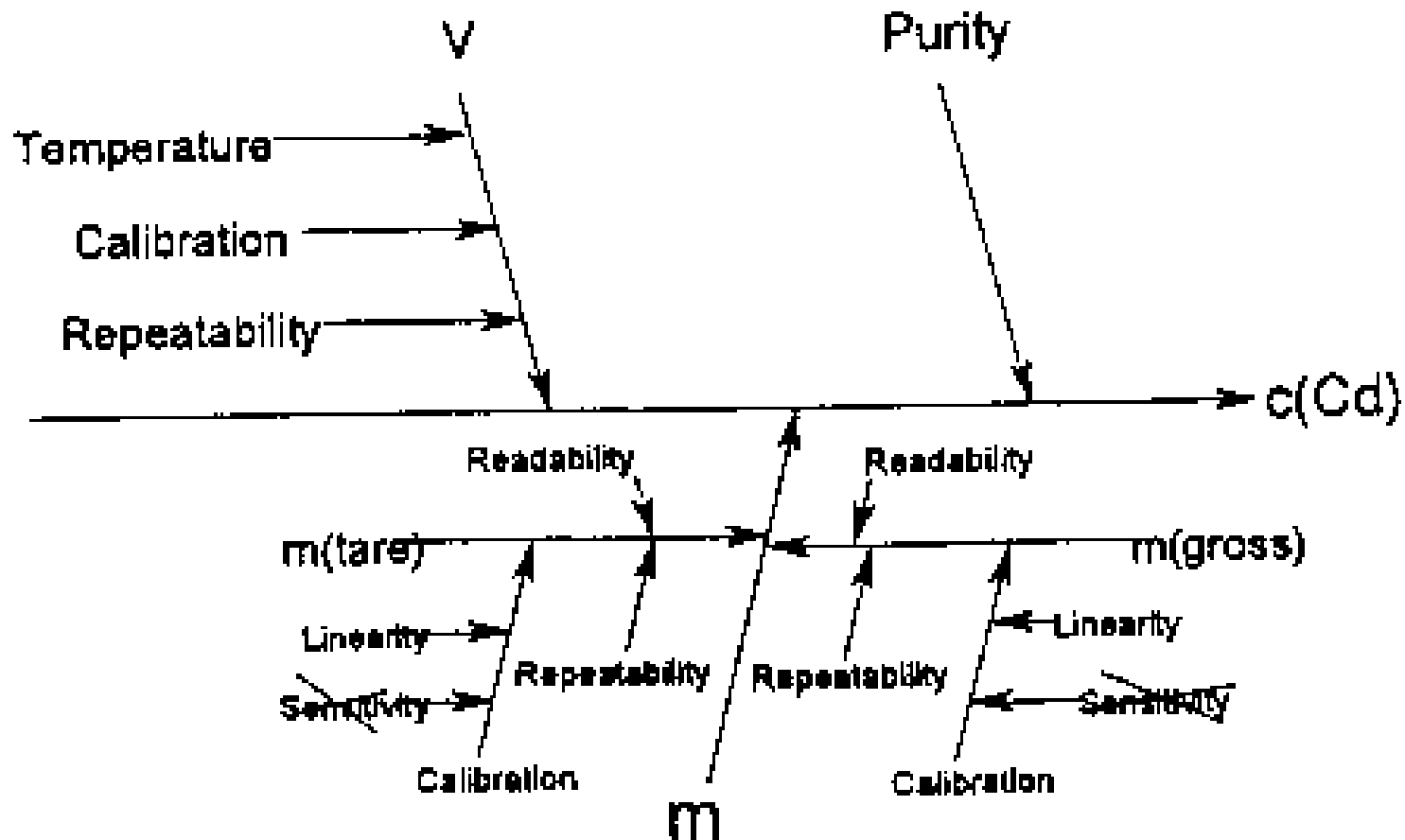


# Μεθοδολογία GUM

- Εξέταση όλων των συνιστωσών που επηρεάζουν το αποτέλεσμα  
(component-by-component approach / bottom-up approach)
- Χρησιμοποιεί το διάγραμμα «αιτίας – επίδρασης» (fishbone diagram) για οπτική βοήθεια



# Διάγραμμα για τον υπολογισμό αβεβαιότητας προτύπου διαλύματος βαθμονόμησης Cd



# Μεθοδολογία – Αξιολόγηση κατά GUM (1)

- Στατιστική ανάλυση σειράς παρατηρήσεων (Τύπος Α αξιολόγησης της αβεβαιότητας)
- Άλλοι τρόποι πλην στατιστικής (Τύπος Β αξιολόγησης)
- Χρησιμοποιούνται:
  - δεδομένα επαναληψιμότητας (τύπου Α αξιολόγηση)
  - δεδομένα από πιστοποιητικά προτύπων και εξοπλισμού (τύπου Β αξιολόγηση)



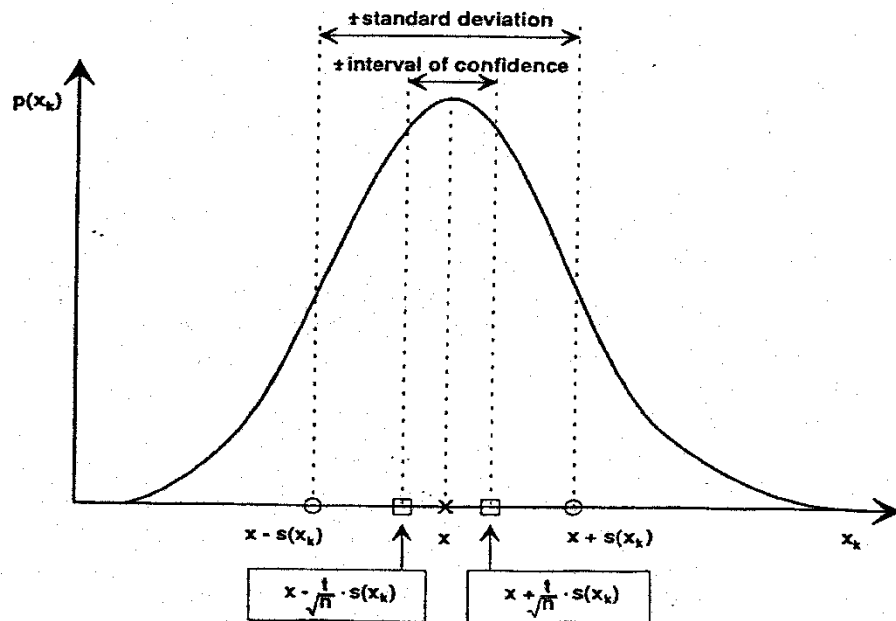
## Μεθοδολογία – Αξιολόγηση κατά GUM (2)

- Κατά τον υπολογισμό της τυπικής αβεβαιότητας ( $u_c$ ) από δεδομένα ανοχών (tolerance) ή ορίων (limits) που αναφέρονται σε πιστοποιητικά και εξοπλισμό πρέπει να είναι γνωστός ο τύπος της κατανομής:
  - ορθογώνια
  - τριγωνική
  - κανονική



# Κανονική Κατανομή

Όταν η τιμή έχει προκύψει από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και δηλώνεται η αβεβαιότητα της και το επίπεδο εμπιστοσύνης (συνήθως 95%):



$$u = U/1,96 \text{ (95\%)}$$

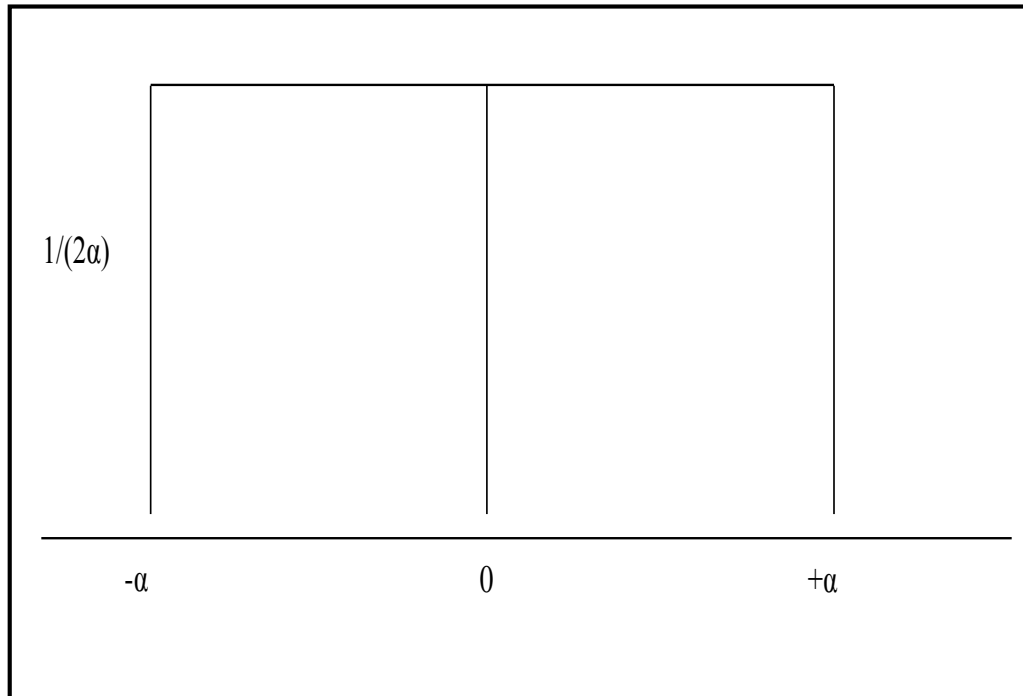
ή συνήθως:

$$u = U/2$$



# Τετραγωνική Κατανομή

Όταν δηλώνονται όρια ( $\pm\alpha$ ) χωρίς να δηλώνεται το επίπεδο εμπιστοσύνης, ούτε να έχουμε γνώση της κατανομής:

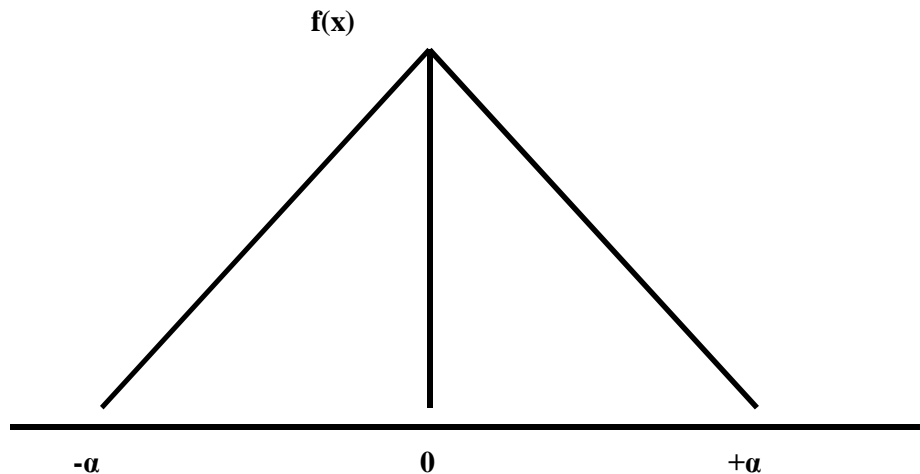


$$u = \frac{\alpha}{\sqrt{3}}$$



# Τριγωνική Κατανομή

Όταν δηλώνονται όρια ( $\pm\alpha$ ) χωρίς να δηλώνεται το επίπεδο εμπιστοσύνης, ούτε έχουμε γνώση της κατανομής, αλλά οι πιθανότερες τιμές βρίσκονται κοντά στη μέση τιμή παρά στα όρια:



$$u = \frac{\alpha}{\sqrt{6}}$$





# Δυσκολίες Εφαρμογής Διαδικασίας GUM

- Διαδικασία αρκετά επίπονη για τον καθορισμό / διερεύνηση κάθε συνιστώσας αβεβαιότητας και τον προσδιορισμό της τυπικής αβεβαιότητάς της.
- Δικαιολογημένη η ρήση «τίποτα δεν είναι περισσότερο αβέβαιο από ό,τι η αβεβαιότητα για τον υπολογισμό αβεβαιότητας».
- Τα Εργαστήρια δεν έχουν χρόνο (και μερικές φορές την τεχνική ικανότητα) για να κάνουν τόσο εκτεταμένους υπολογισμούς για κάθε παράμετρο που αναλύεται στο Εργαστήριο.



# Εναλλακτική Μεθοδολογία Υπολογισμού Αβεβαιότητας NORDEST (1)

- Για την απλοποίηση των επίπονων σταδίων της εκτίμησης της αβεβαιότητας κατά GUM προτάθηκαν και άλλες μεθοδολογίες (NORDEST).
- Χρησιμοποιούνται μελέτες από εσωτερική ανάπτυξη και επικύρωση αναλυτικών μεθόδων.
- Κατά τις μελέτες αυτές προσδιορίζονται τα χαρακτηριστικά ποιότητας των αναλυτικών μεθόδων.



# Εναλλακτική Μεθοδολογία Υπολογισμού Αβεβαιότητας NORDEST (2)

- Ο υπολογισμός της αβεβαιότητας χρησιμοποιεί:
  - Την καλύτερη εκτιμήτρια της **ολικής πιστότητας (overall precision)**.
  - Τη βέλτιστη διαθέσιμη εκτιμήτρια του **ολικού συστηματικού (overall bias)** και της αβεβαιότητάς του.
  - Την ποσοτικοποίηση κάθε άλλης συνιστώσας αβεβαιότητας που δεν καλύπτεται από τις δύο προηγούμενες.



# Εναλλακτική Μεθοδολογία Υπολογισμού Αβεβαιότητας NORDEST (3)

- Βασίζεται στο ότι το ολικό σφάλμα κατά την εφαρμογή μιας μεθόδου σε ένα δείγμα είναι συνδυασμός των παρακάτω σφαλμάτων:
  1. Συστηματικό σφάλμα μεθόδου (method bias)
  2. Συστηματικό σφάλμα εργαστηρίου (laboratory bias)
  3. Τυχαίο σφάλμα από δείγμα σε δείγμα (run error)
  4. Τυχαίο σφάλμα επαναληψιμότητας (reproducibility error)



# Εναλλακτική Μεθοδολογία Υπολογισμού Αβεβαιότητας NORDEST (4)

Περιγράφεται λεπτομερώς σε διάφορα έγγραφα:

- Οδηγό NORDEST Technical Report 537: Handbook for calculation of measurements uncertainty in environmental laboratories. NORDEST 2003 ([www.nordest.org](http://www.nordest.org)).
  - Εκδόθηκε για τα περιβαλλοντικά εργαστήρια, αλλά έχει γενικότερη εφαρμογή σε κάθε εργαστήριο.
- EUROLAB Technical Report 1/2007, Measurement uncertainty revisited: Alternative approaches to uncertainty evaluation. EUROLAB (2007).  
<http://eurolab.org>



# ΜΕΛΕΤΗ ΠΙΣΤΟΤΗΤΑΣ (Precision) (1)

- Πρέπει να μελετηθεί σε όσο το δυνατόν μακρύτερη χρονική περίοδο.
- Να σχεδιασθεί έτσι, ώστε να συμπεριληφθεί η φυσική διακύμανση όλων των παραγόντων που επηρεάζουν το αποτέλεσμα.
- Ως έκφραση της πιστότητας χρησιμοποιείται η **ενδοεργαστηριακή αναπαραγωγιμότητα  $S_R$**  (γνωστή και ως ενδιάμεση πιστότητα, intermediate precision).



## ΜΕΛΕΤΗ ΠΙΣΤΟΤΗΤΑΣ (Precision) (2)

- Αυτή μπορεί να υπολογισθεί από:
  - Την τυπική απόκλιση αποτελεσμάτων για ένα τυπικό δείγμα που έχει αναλυθεί:
    - σε ένα μεγάλο χρονικό διάστημα,
    - χρησιμοποιώντας, εάν είναι δυνατόν,
      - διαφορετικούς αναλυτές και εξοπλισμό,
      - διαφορετικές παρτίδες αντιδραστηρίων και προτύπων,
      - διαφορετικές καμπύλες αναφοράς, όπου χρειάζεται.



## ΜΕΛΕΤΗ ΠΙΣΤΟΤΗΤΑΣ (Precision) (3)

- Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται από τις αναλύσεις των δειγμάτων εσωτερικού ελέγχου ποιότητας (δείγματα QC), παρέχουν αυτή την πληροφορία.
- Τα δείγματα αυτά πρέπει να είναι πραγματικά δείγματα με μητρικό υλικό που προσομοιάζει με τα άγνωστα και όχι καθαρά διαλύματα.
- Η τιμή  $S_R$  που λαμβάνεται χρησιμοποιείται ως έχει και δεν διαιρείται δια  $\sqrt{N}$ , όπου  $N$  ο αριθμός των μετρήσεων (ένα σύνηθες λάθος σε αρκετά εργαστήρια).





# ΜΕΛΕΤΗ ΠΙΣΤΟΤΗΤΑΣ (Precision) (4)

- Την τυπική απόκλιση που λαμβάνεται από επαναλαμβανόμενες αναλύσεις (replicate analyses) σε καθένα από αρκετά δείγματα.
  - Οι επαναλαμβανόμενες αναλύσεις πρέπει να γίνονται σε ουσιαστικά διαφορετικούς χρόνους για να ληφθεί η εκτιμήτρια της ενδιάμεσης πιστότητας.
  - Οι εντός φουρνιάς (within-batch) επαναλαμβανόμενες αναλύσεις εκτιμούν την επαναληψιμότητα (repeatability) μόνο.



# ΜΕΛΕΤΗ ΠΙΣΤΟΤΗΤΑΣ (Precision) (5)

- Από τυπικό πολυ-παραγοντικό σχεδιασμό “one –way ANOVA” για να ληφθούν ξεχωριστές εκτιμήτριες της διακύμανσης (variance) για κάθε παράγοντα:
  - Διαφορετικοί αναλυτές,
  - Διαφορετικά όργανα
  - Διαφορετικός χρόνος.
- Στην περίπτωση αυτή η  $S_R$  η ενδιάμεση πιστότητα (ενδοεργαστηριακή αναπαραγωγικότητα) υπολογίζεται από την :
  - $S_r^2$  (εντός ομάδων διασπορά (within groups variance ή within group MS))
  - $S_g^2$  (μεταξύ ομάδων διασπορά (between groups variance), τα μεγέθη των

$$S_R = \sqrt{S_r^2 + S_g^2}$$



# ΜΕΛΕΤΗ ΠΙΣΤΟΤΗΤΑΣ (Precision) (6)

- Η πιστότητα συνήθως ποικίλλει σημαντικά με το επίπεδο συγκέντρωσης / περιεκτικότητας (όπως συνακόλουθα και η αβεβαιότητα).
- Συχνά η παρατηρούμενη τυπική απόκλιση αυξάνει σημαντικά και συστηματικά με τη συγκέντρωση του αναλύτη.
- Υπολογίζεται η πιστότητα (και η αβεβαιότητα) σε τρία τουλάχιστον επίπεδα ή η αβεβαιότητα ρυθμίζεται κάθε φορά από την πιστότητα που μπορεί να εφαρμοσθεί στο συγκεκριμένο αποτέλεσμα.



# ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ (Bias) (1)

1. Ανάλυση Υλικού Αναφοράς (CRM)
2. Πειράματα Ανάκτησης
3. Δεδομένα από διεργαστηριακά σχήματα ελέγχου ικανότητας (Proficiency Testing, PTs)



# ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ(Bias) (2)

## Ανάλυση Υλικού Αναφοράς (CRM) (1)

- Το ολικό συστηματικό σφάλμα (overall bias) προσδιορίζεται καλύτερα από επαναλαμβανόμενες (σε συνθήκες επαναληψιμότητας) ενός ή περισσότερων υλικών αναφοράς CRM, χρησιμοποιώντας την πλήρη διαδικασία.



# ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ(Bias) (3)

## Ανάλυση Υλικού Αναφοράς (CRM) (2)

- Εάν το συστηματικό σφάλμα είναι μη σημαντικό, τότε η αβεβαιότητα που σχετίζεται με το "bias"  $u(bias)$  είναι απλά ο συνδυασμός του bias, της αβεβαιότητας που σχετίζεται με την ανάλυση του CRM και της τυπικής αβεβαιότητας της τιμής του CRM

$$u(bias) = \sqrt{(bias)^2 + \left(\frac{S_{bias}}{\sqrt{N}}\right)^2 + u(C_{ref})^2}$$



# ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ(Bias) (4)

## Ανάλυση Υλικού Αναφοράς (CRM) (3)

- Το “bias” που προσδιορίζεται με τον τρόπο αυτό συνδυάζει:
  - Συστηματικό σφάλμα που οφείλεται στο εργαστήριο
  - Ενδογενές συστηματικό σφάλμα της μεθόδου



# ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ(Bias) (5)

## Ανάλυση Υλικού Αναφοράς (CRM) (4)

- Η συνιστώσα (bias) πρέπει:
  - Να μην είναι σημαντική (συγκρινόμενη με την ενδοεργαστηριακή αναπαραγωγισιμότητα ( $S_R$ )),
  - Να έχει τυχαία προέλευση
  - Να μην είναι πραγματικό συστηματικό σφάλμα.
- Στη διαφορετική περίπτωση υπάρξεως σημαντικού συστηματικού σφάλματος, το «bias» δεν χρησιμοποιείται και πιθανόν να χρειάζεται και διόρθωση του αποτελέσματος ή να αναφέρεται στην έκθεση μαζί με την αβεβαιότητα.





# ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ(Bias) (6)

## Ανάλυση Υλικού Αναφοράς (CRM) (5)

- Είναι μια γενική απαίτηση του GUM ότι πρέπει να γίνονται διορθώσεις για όλα τα αναγνωρισμένα και σημαντικά συστηματικά σφάλματα.



# ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ(Bias) (7)

## Ανάλυση Υλικού Αναφοράς (CRM) (6)

- Το χρησιμοποιούμενο CRM πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικό του ελεγχόμενου δείγματος της δοκιμής.
- Σε αντίθετη περίπτωση πρέπει να ληφθούν υπόψη επιπλέον παράγοντες, όπως διαφορές στη σύσταση και ομοιογένεια.
- Πρέπει να ληφθεί υπόψη η επίδραση της συγκέντρωσης / περιεκτικότητας στο “bias”.
  - π.χ. οι απώλειες κατά την εκχύλιση διαφέρουν μεταξύ χαμηλού και υψηλού επιπέδου του αναλύτη.



# ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ (Bias) (8)

## Πειράματα Ανάκτησης (1)

- Το ολικό bias μπορεί να προσδιορισθεί από πειράματα ανάκτησης με παρασκευή ενός ενισχυμένου δείγματος (spiked sample) από λευκό δείγμα (blank) και ένα πυκνό πρότυπο διάλυμα αναλύτη.
- Το ενισχυμένο δείγμα αναλύεται N φορές με εφαρμογή ολόκληρης της διαδικασίας και υπολογίζονται οι συνιστώσες (bias) και  $S_{\text{bias}}/\sqrt{N}$ .



# ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ(Bias) (9)

## Πειράματα Ανάκτησης (2)

- Για τον προσδιορισμό του  $u(C_{ref})$  πρέπει να ληφθούν υπόψη όλες οι συνιστώσες αβεβαιότητας για την παρασκευή του ενισχυμένου δείγματος και του πυκνού προτύπου διαλύματος του αναλύτη, όπως προβλέπεται από το GUM:
  - αβεβαιότητα καθαρότητας προτύπου,
  - αβεβαιότητα ζυγού,
  - αβεβαιότητα ογκομετρικών φιαλών,
  - αβεβαιότητα πιπετών.



# ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ(Bias) (10)

## Πειράματα Ανάκτησης (3)

- Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή διαφορετική συμπεριφορά του προστιθέμενου αναλύτη και του φυσικού αναλύτη στο δείγμα και να αξιολογείται η εφαρμοσιμότητά της.
- Η «συμπεριφορά» που πρέπει να εξετασθεί είναι:
  - φύση του μητρικού υλικού,
  - επίπεδο προσθήκης,
  - χρόνος εξισορρόπησης μετά την προσθήκη,
  - μορφή του αναλύτη στο δείγμα, κλπ.



# ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ(Bias) (11)

Δεδομένα από Διεργαστηριακά Σχήματα Ελέγχου Ικανότητας (1)

- Το ολικό σφάλμα (μεθόδου και εργαστηρίου) μπορεί να προσδιορισθεί από τα αποτελέσματα της συμμετοχής σε ένα διεργαστηριακό σχήμα και ως (bias) λαμβάνεται η σχετική διαφορά των τιμών που δίνει το εργαστήριο και της τιμής «target» του διεργαστηριακού δείγματος.
- Η  $u(C_{ref})$  υπολογίζεται από την αβεβαιότητα υπολογισμού της τιμής «target».



# ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ(Bias) (12)

## Δεδομένα από Διεργαστηριακά Σχήματα Ελέγχου Ικανότητας (2)

- Τα διεργαστηριακά δείγματα είναι συνήθως πραγματικά δείγματα και προσομοιάζουν καλύτερα προς τα ελεγχόμενα από ό,τι τα CRM.
- Το μειονέκτημα της μεθοδολογίας αυτής είναι η έλλειψη τιμής αναφοράς, διότι συνήθως η τιμή «target» υπολογίζεται από όλες τις αποδεκτές τιμές των εργαστηρίων. Είναι όμως αποδεκτή για πρακτικούς σκοπούς όταν δεν υπάρχει διαθέσιμο CRM και είναι αδύνατη η παρασκευή ενισχυμένου δείγματος.



# ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ(Bias) (13)

## Δεδομένα από Διεργαστηριακά Σχήματα Ελέγχου Ικανότητας (3)

- Για την εφαρμογή αυτής της μεθοδολογίας πρέπει να πληρούνται οι παρακάτω όροι:
  1. Τα διεργαστηριακά δείγματα να είναι αρκούντως αντιπροσωπευτικά με τα δείγματα ρουτίνας (τύπος μητρικού υλικού, περιοχή συγκεντρώσεων).
  2. Η τιμή «target» ή «assigned value» να έχει κατάλληλη αβεβαιότητα ( $u(C_{ref})$ ).
  3. Να υπάρχει ένας ικανοποιητικός αριθμός συμμετοχών του Εργαστηρίου, π.χ. 6 συμμετοχές σε ένα κατάλληλο χρονικό διάστημα.
  4. Όταν χρησιμοποιείται ως τιμή αναφοράς η «consensus value», πρέπει ο αριθμός των συμμετεχόντων εργαστηρίων για το χαρακτηρισμό του διεργαστηριακού δείγματος να είναι ικανοποιητικός.





# ΛΟΙΠΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- Η επίδραση λοιπών παραγόντων που δεν έχουν καλυφθεί πρέπει να προσδιορίζεται ξεχωριστά, είτε πειραματικά ή με πρόβλεψη από την καθιερωμένη θεωρία.
- Η αβεβαιότητα που σχετίζεται με αυτούς τους παράγοντες πρέπει να προσδιορίζεται, να καταγράφεται και να συνδυάζεται με τις υπόλοιπες συνιστώσες.
- Συνήθως ένας καλός πειραματικός σχεδιασμός για τον προσδιορισμό της ενδοεργαστηριακής αναπαραγωγιμότητας με την πλήρη εφαρμογή όλων των σταδίων της μεθόδου δεν αφήνει άλλους παράγοντες προς μελέτη.



# ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗΣ ΚΑΙ ΔΙΕΥΡΥΜΕΝΗΣ ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΑΣ(1)

Μετά από τον προσδιορισμό της ενδοεργαστηριακής αναπαραγωγιμότητας  $S_R$  ( $u(R_w)$ ) και της αβεβαιότητας «bias» υπολογίζεται η συνδυασμένη αβεβαιότητα  $u_c$ :

$$u_c = \sqrt{u(R_w)^2 + u(bias)^2}$$



# ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗΣ ΚΑΙ ΔΙΕΥΡΥΜΕΝΗΣ ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΑΣ(2)

- Η διευρυμένη αβεβαιότητα (Expanded Uncertainty, U) δίδεται από τη σχέση:

$$U = k \times u_c$$

- Όπου k ο συντελεστής κάλυψης ίσος με  $1,96 \approx 2$  για στάθμη εμπιστοσύνης 95%.



# ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗΣ ΚΑΙ ΔΙΕΥΡΥΜΕΝΗΣ ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΑΣ(3)

- Όταν η Συνδυασμένη Αβεβαιότητα  $u_c$  κυριαρχείται από μόνο μια συνιστώσα με λιγότερο από 6 βαθμούς ελευθερίας  
( $\nu=7-1 = 6$ ), συνιστάται ο συντελεστής κάλυψης  $k$ , να μην είναι 2, αλλά να τεθεί ίσος με την τιμή Student's  $t$  δύο άκρων

$\nu$ :	1	2	3	4	5	6
$k$ :	12,7	4,3	3,2	2,8	2,6	2,5



# ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗΣ ΚΑΙ ΔΙΕΥΡΥΜΕΝΗΣ ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΑΣ(4)

- Εάν η απαίτηση για αβεβαιότητα είναι χαμηλή (π.χ. κλινικά εργαστήρια), τότε

$$u_c = S_R \text{ και } U = 2 \cdot S_R$$

- Αυτό μπορεί να υποεκτιμήσει την αβεβαιότητα λόγω ανομοιογένειας του δείγματος ή διαφορών του μητρικού υλικού.



# ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ NORDEST ΚΑΙ GUM (1)

- Η μεθοδολογία NORDEST χρησιμοποιεί δεδομένα ενδοεργαστηριακής αναπαραγωγιμότητας και την αβεβαιότητα  $u_{bias}$ , η οποία υπολογίζεται από δεδομένα προσδιορισμού του συστηματικού σφάλματος (bias) και των αβεβαιοτήτων που συνοδεύουν τον προσδιορισμό του bias και της τιμής αναφοράς.
- Αντίθετα η μεθοδολογία GUM απαιτεί τη διερεύνηση όλων των συνιστωσών, περιλαμβανομένων και των αβεβαιοτήτων του εξοπλισμού και των προτύπων που χρησιμοποιούνται.
- Η μεθοδολογία NORDEST είναι απλούστερη και ταχύτερη.



## ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ NORDEST ΚΑΙ GUM (2)

- Στη μεθοδολογία NORDEST δεν απαιτείται διερεύνηση των αβεβαιοτήτων του εξοπλισμού.
- Θεωρώντας ότι ο εξοπλισμός είναι διακριβωμένος / ελεγμένος και ανταποκρίνεται στις προδιαγραφές, η συμμετοχή του στην ολική αβεβαιότητα καλύπτεται από τον προσδιορισμό του «bias» (συστηματικό σφάλμα εργαστηρίου).



## ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ NORDEST ΚΑΙ GUM (3)

- Στη μεθοδολογία NORDEST δεν απαιτείται διερεύνηση των αβεβαιοτήτων των προτύπων ουσιών που χρησιμοποιούνται γιατί καλύπτεται από τον προσδιορισμό του «bias» (συστηματικό σφάλμα μεθόδου / εργαστηρίου).





## ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ NORDEST ΚΑΙ GUM (4)

- Στη μεθοδολογία NORDEST απαιτείται η χρήση «προτύπων» για τον προσδιορισμό του bias (CRM, ενισχυμένα δείγματα, διεργαστηριακά δείγματα).
- Αυτό δεν είναι πάντοτε δυνατόν και πολλές φορές τα «πρότυπα» διαφέρουν από τα δείγματα ρουτίνας.
- Αυτή η αδυναμία δεν υπάρχει στη μεθοδολογία GUM.
- Η συνιστώσα αβεβαιότητας «bias» αξιοποιείται στη μεθοδολογία NORDEST μόνο εφόσον δεν είναι σημαντική συγκρινόμενη με την  $S_R$ .



## ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ NORDEST ΚΑΙ GUM (5)

- Στη μεθοδολογία NORDEST για τον υπολογισμό της  $S_R$  πρέπει να γίνεται προσεκτικός σχεδιασμός και σε βάθος χρόνου για να συμπεριληφθούν οι επιδράσεις όλων των παραγόντων.
- Αντίθετα η μεθοδολογία GUM μπορεί να εφαρμοσθεί χωρίς χρονική καθυστέρηση.



## ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ NORDEST ΚΑΙ GUM (6)

- Η αβεβαιότητα που υπολογίζεται με τη μεθοδολογία NORDEST είναι ελαφρά μεγαλύτερη από την αβεβαιότητα κατά GUM γιατί περιλαμβάνει τη συνιστώσα «bias», αλλά είναι πλέον ρεαλιστική γιατί περιλαμβάνει και το συστηματικό σφάλμα μεθόδου.



# Υπολογισμός $u(\text{bias})$ από ανάλυση CRM

Πρωτόκολλο: Το CRM με πιστοποιημένη τιμή αναφοράς  $11,5 \pm 0,5$  mg/Kg (95% διάστημα εμπιστοσύνης) αναλύθηκε 12 φορές και βρέθηκε μένη τιμή 11,9 mg/Kg και σχετική τυπική απόκλιση 2,2%.

Να υπολογισθεί η αβεβαιότητα της συνιστώσας bias.

$$u(\text{bias}) = \sqrt{(\text{bias})^2 + \left(\frac{S_{\text{bias}}}{\sqrt{N}}\right)^2 + u(C_{\text{ref}})^2}$$

$$\text{Bias} = [(11,9-11,5)/11,5] \times 100 = 3,48\%$$

$$S_{\text{bias}} = 2,2\%$$

$$N = 12$$

$$U(C_{\text{ref}}) = \pm 0,5/2 = 0,25$$

$$\text{Σχετική } u(C_{\text{ref}}) = (0,25/11,5) \times 100 = 2,17\%$$

$$u(\text{bias}) = \sqrt{(3,48\%)^2 + \left(\frac{2,2\%}{\sqrt{12}}\right)^2 + 2,17\%^2} = 4,2\%$$



Τέλος

# Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Σημειώματα

# Σημείωμα Ιστορικού Εκδόσεων Έργου

Το παρόν έργο αποτελεί την έκδοση 1.0.

Έχουν προηγηθεί οι κάτωθι εκδόσεις:

- Έκδοση διαθέσιμη [εδώ](#).





# Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών, Κουμπάρης Μιχαήλ 2015. Κουμπάρης Μιχαήλ. «Έλεγχος και Διασφάλιση Ποιότητας». Έκδοση: 1.0. Αθήνα 2015.

Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση:

<http://opencourses.uoa.gr/courses/CHEM103/>



# Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.



# Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

