



**KİMYASAL VE FİZİKSEL ANALİZLERDE
METOT VALİDASYONU/VERİFİKASYONU
REHBERİ**

KİMYASAL VE FİZİKSEL ANALİZLERDE METOT VALİDASYONU/VERİFİKASYONU REHBERİ



Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü

Nisan 2018



ÖNSÖZ

Gıda, gıda ile temas eden madde ve malzemeler ile yemlerin resmi kontrolleri sonucunda elde edilen bulgulardan, muayene ve analiz raporları, objektif ve bilimsel özellikte olduğundan denetim ve kontrol sürecinin en önemli aşamalarından birini oluşturmakta ve muayene ve analiz raporları sonuçlarına göre tereddüte yer vermeyecek şekilde idari ve adli işlemler gerçekleştirilebilmektedir. Ayrıca, ürün ve üretim sürecinin geliştirilmesi, son ürün kontrolü, araştırma çalışmaları, gıda güvenilirliği kalite sistemlerinin doğrulama çalışmaları ve tedarikçilerin ürün kontrolleri aşamalarında da laboratuvar analizleri önemli bir yere sahiptir. Bu yüzden laboratuvarlarda gerçekleştirilen analizlerin güvenilirliğinin sağlanması ve sürdürülmesi gerekmektedir.

Gıda kontrol laboratuvarlarında uluslararası kabul edilmiş standart metotlar kullanıldığında, laboratuvar tarafından ilgili metodun laboratuvarda uygulanabilirliği verifikasyon çalışması ile doğrulanır. Standart metot olmadığında ise ilgili metodun uluslararası bir protokole göre validasyon çalışmaları yapılarak dokümanite edilmelidir.

Fiziksel ve kimyasal analiz metotlarını uygulayan laboratuvarlarda bu metotların uygulanabilirlik çalışmalarının yapılması amacıyla uluslararası kabul görmüş prosedürler göz önünde bulundurularak, Genel Müdürlüğümüz ve Laboratuvar konu uzmanlarının özverili çalışmaları neticesinde hazırlanan bu rehber, validasyon ve/veya verifikasyon çalışmalarının yapılması ve bu çalışmaların kontrolünde ortak bir yaklaşım sağlayarak analiz sonuçlarının güvenilirliğine katkı sağlayacaktır. Uzmanların katılımıyla belirli zamanlarda tekrar toplantılar yapılacak ve gerekli durumlarda revize edilecek Rehber tekrar yayımlanacaktır.

Bu Verifikasyon Rehberinin hazırlanmasında yoğun çaba sarfeden konu uzmanlarına, Genel Müdürlüğümüz personeline ve bu konuda emeği geçenlere teşekkür ediyorum.

Muharrem SELÇUK
Gıda ve Kontrol Genel Müdürü



YÖNETİM KOMİTESİ

Dr. Neslihan ALPER	Genel Müdür Yardımcısı V.
Dr. Gülsen SÖYLEMEZ	Mühendis
Tevfik B. ALTUNKAYNAK	GTH Uzmanı

GÖREV ALANLAR VE KATKIDA BULUNANLAR ()*

Yaşar ALÇAGÖZ	Samsun Gıda Kontrol Laboratuvar Müdürlüğü
Şevda ALTAY	Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü
Tevfik Boğaçhan ALTUNKAYNAK	Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü (Tasarım)
Dr. Didem H. AKSAKAL	İstanbul Gıda Kontrol Laboratuvar Müdürlüğü
Dr. Gizem Işıl BEKTAŞ	Ulusal Gıda Referans Laboratuvar Müdürlüğü
Ahmet Aşkın ÇETİNKAYA	Mersin Gıda Kontrol Laboratuvar Müdürlüğü
Dr. Serap BİLGEN ÇINAR	Ankara Gıda Kontrol Laboratuvar Müdürlüğü
Tuncay ÇINAR	TÜRKLAB
Dr. Suna DOKUMACI	Ulusal Gıda Referans Laboratuvar Müdürlüğü
Nuh ERBİL	Ankara Gıda Kontrol Laboratuvar Müdürlüğü
Ufuk ERKİ	Antalya Gıda Kontrol Laboratuvar Müdürlüğü
Esra KAYHAN	Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü
Seda KAYRAN	Kocaeli Gıda Kontrol Laboratuvar Müdürlüğü
Devrim KILIÇ	Ulusal Gıda Referans Laboratuvar Müdürlüğü
Ahmet KILINÇ	Bursa Gıda ve Yem Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü
Seher KUYUCU	Adana Gıda Kontrol Laboratuvar Müdürlüğü
Dr. Gülsen SÖYLEMEZ	Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü (Tasarım)
Semra Y. ŞENER	Ulusal Gıda Referans Laboratuvar Müdürlüğü
Namık Özer ŞENOL	İntertek İstanbul Özel Gıda Kontrol Laboratuvarı
Mutlay ERGÜL UĞRAŞ	Ulusal Gıda Referans Laboratuvar Müdürlüğü

* Soyadına göre alfabetik dizin

İçindekiler

1.	AMAÇ.....	7
2.	KAPSAM.....	7
3.	TANIMLAR VE KISALTMALAR [16, 17].....	7
4.	KANTİTATİF ANALİZLERDE METOT VALİDASYON/VERİFİKASYON PARAMETRELERİ.....	11
4.1	Tam Validasyon	11
4.2	Verifikasyon	11
5.	VALİDASYON/VERİFİKASYON ÇALIŞMALARININ PLANLANMASI	13
5.1	Validasyon/Verifikasyon Çalışması Yapılacak Matriks Seçimi	14
5.2	Çalışmalarda Kullanılacak Materyaller	14
5.2.1	Kör Numune Seçimi ve Hazırlanması	14
5.2.2	Rutin Numuneler.....	14
5.2.3	Kirletilmiş Materyaller/Solüsyonlar.....	15
5.2.4	Referans Standart Maddeler/Sertifikalı Standart Maddeler	15
5.3	Validasyon/Verifikasyon Konsantrasyon Seviyelerinin Belirlenmesi	15
5.4	Validasyon/Verifikasyon Çalışmalarına Katılacak Personel Sayısının Belirlenmesi.....	16
5.5	Validasyon/Verifikasyon Planı	16
6.	KANTİTATİF ANALİZLERDE VALİDASYON/VERİFİKASYON PARAMETRELERİNİN UYGULANMASI.....	16
6.1	Tespit Limiti (LOD) ve Ölçüm Limiti (LOQ)	16
6.1.1	LOD Çalışması için Uygun Örnek Seçimi [1].....	17
6.1.2	LOD ve LOQ Hesaplama Yöntemleri	17
6.2	Çalışma Aralığı (Cihaz ve Metot Çalışma Aralığı) [1]	22
6.2.1	Cihaz Çalışma Aralığı	22
6.2.2	Metot Çalışma Aralığı (Lineer Aralık)	23
6.2.3	Cihaz ve Metot Çalışma Aralıklarının Değerlendirilmesi.....	24
6.3	Seçicilik (Selectivity) / Spesifiklik (Specificity)	25
6.4	Doğruluk (Accuracy).....	27
6.5	Kesinlik	27
6.6	.Tekrarlanabilirlik	27
6.7	Tekrar Üretilbilirlik	32
6.7.1	Tekrar Üretilbilirlik Limiti	33

6.7.2	Tekrar Üretilirliğin Değerlendirilmesi	33
6.7.3	Modifiye Horwitz Eşitliği.....	35
6.8	Gerçeklik.....	35
6.9	Metot Sağlamlığı (Ruggedness).....	40
7.	KALİTATİF ANALİZLERDE VALİDASYON/VERİFİKASYON PARAMETRELERİ	42
7.1	Hassasiyet (SE)	43
7.2	Doğruluk (RA)	44
7.3	Yanlış Negatif Oranı (FN).....	44
7.4	Özgüllük (SP).....	44
7.5	Yanlış Pozitif Oranı (FP)	45
7.6	Gözlenen ve Beklenen Sonuçların Uyumu.....	45
7.7	Minimum Tespit Sınırı (LOD).....	46
7.8	Validasyonun/Verifikasyonun Değerlendirilmesi	47
7.9	Validasyon/Verifikasyonun Raporunun Yazılması.....	47
8.	KİMYASAL ve FİZİKSEL ANALİZERDE YETKİNLİK VERME	48
8.1	Kimyasal Analizlerde Yetkinlik Verme	48
8.1.1	Kesinlik Çalışması ile Yetkinlik Verme	48
8.1.1.1	Tekrarlanabilirlik ve Tekrar Üretilirlik	48
8.1.2	Gerçeklik Çalışması ile Yetkinlik Verme.....	48
8.1.2.1	Sertifikalı Referans Madde.....	48
8.1.2.2	Geri Kazanım	48
8.1.3	Kalite Kontrol (QC) numunesi ile yetkinlik verme.....	49
8.1.3.1	Yeterlilik Testi Numunesi Kullanım.....	49
8.1.4	Yetkin Personel ile Karşılaştırma	49
8.2	Yetkilendirmenin Raporlandırılması.....	50
8.3	Personelin Cihaz Yeterliliği	50
8.4	Fiziksel Analizlerde Yetkinlik Verme	50
8.5	Kalitatif Analizlerde Yetkinlik Verme.....	50
9.	LABORATUVARIN VEYA CİHAZLARIN TAŞINMASI SONRASI YAPILACAK ÇALIŞMALAR.....	51
9.1	Cihazların Kontrolü	51
9.2	Hassasiyet	51

9.3	Gerçeklik.....	51
9.4	Çevresel Faktörlerin Kontrolü	52
10.	KALİTE KONTROL PLANLARI.....	52
11.	EKLER.....	53
11.1	EK:A-İSTATİSTİKSEL TESTLER	53
11.1.1	F Testi (İki Farklı Varyansın Karşılaştırılması).....	53
11.1.2	Cohran's Test	53
11.1.3	Grubbs' Testi.....	54
11.1.4	Dixon's Q Test.....	55
11.1.5	t-Testi.....	57
11.1.5.1	t-Testi (Geri Kazanımın 1'den Farkının Önemi Testi).....	57
11.1.5.2	t-Testi (İki Metotla/Cihazla vs. Yapılan Analiz Sonuçlarının Ortalamasının Karşılaştırılması).....	57
11.1.6	z Testi	58
11.1.7	ANOVA Testi	58
11.1.7.1	Elle Hesaplama	58
11.1.7.2	Office programı ile Hesaplama	59
11.1.8	Mandel's Uygunluk Testi (Kalibrasyon Grafiğinin Doğrusallık Kontrolü) [5]	61
11.1.9	Rezidüel Analizi [5]	61
11.1.10	Youden İstatistiği [13].....	63
11.1.11	Serbestlik Derecesi Bulma [13].....	65
11.2	İstatistiksel Tablolar	66
11.2.1	t Testi Tablosu.....	66
11.2.2	F Testi Tablosu (%95).....	70
11.2.3	Çift Yönlü Grubbs' Testi için Kritik Değerler Tablosu (En Büyük/En Küçük Tek Değer Testi).....	72
11.2.4	Çift Yönlü Grubbs' Testi için Kritik Değerler Tablosu (En Büyük/En Küçük İki Değer Testi).....	73
11.2.5	Dixon's Q Testi için Kritik Değerler Tablosu	75
12.	EK:B-VALİDASYON / VERİFİKASYON RAPORU ÖRNEĞİ	76
13.	KAYNAKLAR (REFERANSLAR)	77

1. AMAÇ

Bu dokümanın amacı, kimyasal (Katki, Kalıntı, Mineral, Toksin, Dioksin, Gıda İle Temas Eden Malzeme vb.) ve fiziksel analiz metotlarını uygulayan laboratuvarın yeterliliğini teyit ederken izleyeceği yöntemleri/çalışmaları; bu çalışmalar sonucunda elde edilen verilerin nasıl değerlendirileceğinin belirlenmesi ve bu verilerle ölçüm belirsizliğinin hesaplanıp raporlanmasına yol göstermektir. Bu rehber kapsamında parametreler ve deney deseni önerilirken uluslararası kabul görmüş rehberler göz önünde bulundurularak ve laboratuvarın TS EN ISO/IEC 17025 gereksinimlerini de karşılayacak şekilde istatistiki olarak gerekli bilgileri içerecek şekilde hazırlanmıştır.

2. KAPSAM

Bu doküman kimyasal (Katki, Kalıntı, Mineral, Toksin, Dioksin, Gıda İle Temas Eden Malzeme vb.) ve fiziksel kalitatif ve kantitatif analiz metotlarının teyit edilmesi için yapılan çalışmaları, oluşturulan deney desenini, hesaplamaları vs kapsamaktadır. Mikrobiyolojik, biyogüvenlik, pestisit, veteriner ilaç kalıntısı analizleri ve duyu analizler bu rehber kapsamında değildir.

3. TANIMLAR VE KISALTMALAR [16, 17]

Dixon's Q Test	Dixon's Q Test	Bir veri grubundaki uçdeğeri tespit eden istatistiksel bir testtir.
Doğruluk	Accuracy	Ölçülen büyüklük değeri ile ölçülenin gerçek büyüklük değeri arasındaki uyuşmanın yakınlığı
Ampirik Yöntem	Empirical Method	Ölçüm sonucunun direk metoda bağlı olduğu ve ölçüm sonucunun metotla beraber ifade edildiği yöntemler. Örneğin 130°C'de nem analizi; 900°C'de kül analizi vs. Ampirik metotların sapmasının sıfır olduğu kabul edilir. Sapma sadece laboratuvarın metot uygulamasından kaynaklanır.
Gerçeklik	Trueness	Sonsuz sayıda tekrarlanan ölçülen büyüklük değerlerinin ortalaması ile referans büyüklük değeri arasındaki

		uyuşmanın yakınlığı
Geri Alma (Geri kazanım)	Recovery	Numunede tespit edilen konsantrasyonun numunede var olan veya eklenen analit konsantrasyonuna oranıdır; çoğu zaman % olarak verilir.
Grubbs Testi	Grubbs Test	Bir veri grubundaki uçdeğeri tespit eden istatistiksel bir testtir.
Güven Aralığı	Confidence Interval	Analiz sonucunun \pm genişletilmiş belirsizlik formül ile hesaplandığı, değerlerin istenen güvenilirlik limiti ile belirlenmiş çoğunluğunu (örn. %95) içeren aralıktır.
Hata	Bias	Analiz sonuçları (ölçülen değer) ile kabul edilen referans değer (gerçek değer) arasındaki farktır.
Kalibrasyon	Calibration	Belli koşullarda ölçüm sisteminin gösterdiği değer ile ölçülen büyüklüğün gerçek değeri arasındaki bağıntıyı bulmak için yapılan işlemlerdir.
Kapsam Faktörü	Coverage Factor	İstenen güven aralığına göre seçilmiş bir çarpma faktörü.
Kesinlik	Precision	Uzlaşılan şartlar altında elde edilen bağımsız deney sonuçları arasındaki yakınlık derecesidir.
Çalışma Grubu Kararları		Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğünün, Gıda Kontrol Laboratuvarlarında metot birlikteliğini sağlamak amacıyla konularında uzman personellerden oluşan çalışma gruplarının aldığı kararlar
Laboratuvar Tarafından Geliştirilmiş Metot (İşletme İçi Metot)	In-house Method	Tamamiyle laboratuvarın deneyim ve bilgisiyle kendi geliştirdiği metotlardır. Standart metodun iş akışında yapılan majör değişikliklerle oluşturulan metottur.
Lineerlik (Doğrusallık)	Linearity	Metodun, analitin konsantrasyonu ile orantılı test sonuçlarını elde etme yeteneğidir.
Ölçüm Aralığı	Measuring Range	Metoda bağlı olarak ölçüm sonucunda hesaplama yapılabilecek alt ve üst limit aralığı.
Ölçüm Limiti	Limit of	Analitin, kabul edilebilir gerçeklik ve tekrarlanabilirlik

(LOQ)	Quantification	kesinliğinde güvenilir bir şekilde ölçülebildiği, en düşük konsantrasyon seviyesidir.
Tespit Limiti (LOD)	Limit of Detection	Analitin, analiz prosedürü uygulanarak makul bir kesinlikte tespit edilebilen en düşük konsantrasyonu veya miktarıdır.
Sağlamlık	Robustness, Ruggedness	Metot performans çalışması olup, metot içindeki çeşitli parametrelerde yapılan değişiklikler ile metodun standardize edilmesidir.
Seçicilik	Selectivity	Metodun diğer analitlerin, matrikslerin ve/veya potansiyel girişim yapan materyallerin varlığında hedef analiti ölçebilmesidir.
Spesifiklik (Özgünlük)	Specificity	Kalitatif: Belirli test şartları altında, analiti içermeyen ve teste negatif sonuç veren numunelerin tüm numunelere oranıdır. Kantitatif: Metodun örnekteki analiti diğer maddeler arasından ayırabilme yeteneğidir.
Standart Metot	Standard Methods	Ulusal veya uluslararası standardizasyon kuruluşları tarafından onaylanmış, kabul görmüş standart metotlardır (AOAC, ISO, TS, vb).
Tekrarüretilebilirlik (Laboratuvar içi)	Reproducibility (within-laboratory)	Uzun zaman aralıkları içinde, aynı veya farklı donanım kullanılarak, aynı veya farklı analist tarafından, aynı laboratuvarında, eş değer deney maddeleri üzerinde aynı metot ile elde edilen bağımsız deney sonuçlarının birbirine yakınlığıdır.
Tekrarlanabilirlik	Repeatability	Kısa zaman aralıkları içinde, aynı donanım kullanılarak, aynı analist tarafından, aynı laboratuvarında, eş değer deney maddeleri üzerinde aynı metot ile elde edilen bağımsız deney sonuçlarının birbirine yakınlığıdır.
Validasyon (Geçerli Kılma)	Validation	Ulusal/Uluslararası kabul görmüş standartlara göre, bir metodun veya ölçüm prosedürünün belirlenen amaçlara uygunluğunu ve performansını yazılı olarak ortaya koymak

		için yapılan test ve ölçme işlemleridir.
Verifikasyon (Doğrulama)	Verification	Geçerli kılınmış bir metodun kullanıma alınmadan önce metodu kullanacak laboratuvarın şartlarında çalışabilirliğinin, uygun performans kriterleri ile ispat edilmesi işlemidir.
Yanlış Negatif Oranı	False Negative	Kalitatif analizlerde testin analiti içeren numunelerde negatif sonuç verme olasılığıdır.
Yanlış Pozitif Oranı	False Positive	Kalitatif analizlerde analiti içermeyen numunelerde pozitif sonuç verme olasılığıdır.
MRL	Maximum Residue Levels/Limit	Yasal olarak izin verilen maksimum kalıntı düzeyleri
OQ/PV	Operational Qualification/ Performance Verification	Enstrümantal analiz cihazlarının izlenebilirliğini sağlamak amacıyla gerçekleştirilen, cihazın yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün, sistem uygunluğunun, kütüphanesinin, pik saflığının vs test edilmesini kapsayan doğrulama işlemleridir.
Minör Modifikasyon		Metodun prensipleri içerisinde yapılmış olan modifikasyonlara minör modifikasyon denir (pH, mobil faz, kolon uzunluğu, akış hızı, enjeksiyon hacmi, kolon çapı vb (Kaynak FDA)),
Majör Modifikasyon		Metodun prensibini değiştirecek şekilde ileri seviyede yapılmış olan modifikasyonlara ise majör modifikasyon denir

4. KANTİTATİF ANALİZLERDE METOT VALİDASYON/ VERİFİKASYON PARAMETRELERİ

4.1 Tam Validasyon

Kantitatif analizlerde laboratuvar tarafından yeni bir metot geliştirildiğinde aşağıdaki validasyon parametreleri uygulanır.

- Seçicilik (Selectivity) / Spesifiklik (Specificity)
- Tespit Limiti (Limit of Detection)
- Ölçüm Limiti (Limit of Quantification)
- Ölçüm Aralığı/Doğrusallık (Range/Linearity)
- Doğruluk
 - Kesinlik (Precision)
 - Tekrarlanabilirlik (Repeatability)
 - Tekrar Üretilirlik (Laboratuvarlar arası) (Reproducibility- Inter Laboratory)
 - Gerçeklik (Trueness)
 - Bias
 - Geri kazanım
- Sağlamlık (Robustness/Ruggedness)

4.2 Verifikasyon

Kantitatif analizlerde valide edilmiş ulusal veya uluslararası bir metodun laboratuvarında uygulanabilirliğinin görülmesi amacıyla aşağıdaki parametreler uygulanır.

- Tespit Limiti (Limit of Detection)
- Ölçüm Limiti (Limit of Quantification)
- Doğrusallık
- Doğruluk
 - Kesinlik (Precision)

- Tekrarlanabilirlik (Repeatability)
- Tekrar Üretilebilirlik (Laboratuvar içi) (Reproducibility-With in Laboratory)
- Gerçeklik (Trueness) (her analiz için mümkün olmayabilir)
 - Bias
 - Geri Kazanım

Tablo 2: Validasyon/verifikasyonu tamamlanmış metotlarda değişiklikler olduğunda uygulanacak parametreler

Validasyon ve Verifikasyon Parametreleri	Metotta Modifikasyonlar ⁽¹⁾	Yeni Bir Matriks /Grubu eklenmesi ⁽²⁾	Yeni Bir Cihaz ⁽³⁾	Yeni Personel ⁽⁴⁾
Seçicilik / Spesifiklik	-	-	-	-
Tespit Limiti (LOD)	-	X	X	-
Ölçüm Limiti (LOQ)	-	X	X	-
Ölçüm Aralığı/Doğrusallık	-	-	-	-
Kesinlik	-	X	X	X
Gerçeklik	X	X	X	X

Validasyondan/verifikasyondan sonra metotta minör modifikasyonlar yapılmış ise iki paralel gerçeklik çalışması yapılır, yapılan minör modifikasyonlar metodun LOD ve LOQ değerini etkiliyorsa LOD ve LOQ çalışması yenilenir.

Çalışma grubu kararlarında ve metodun kapsamında yer almayan matriks ve/veya ürün grubu analiz kapsamına ilave edilmek istenirse; yeni eklenecek matriks veya matriks gruplarında çalışma yapılarak elde edilen değerler metodun ve yasal mevzuatın kabul kriterleri ile karşılaştırılır. Eğer metodun ve yasal mevzuatın kabul kriterleri içerisinde yer alıyorsa yeni matriks veya grup çalışılabilir. Tablodaki parametreler dışında eğer yeni

eklenecek matriks veya matriks grubunda, girişim olabilecek matriksler varsa Seçicilik parametresi de uygulanır.

Yeni cihazın kullanıma alınmasında (validasyon/verifikasyona katılmamış mevcut cihaz dahil), validasyonda/verifikasyonda kullanılan cihazdaki en düşük değere sahip tespit limiti (LOD) veya ölçüm limiti (LOQ) olan matriks seçilerek tekrarlanabilirlik koşullarında madde 6.1 deki çalışmalardan biri yapılır. Tekrarlanabilirlik ve geri kazanım için ise en kötü (yüksek standart sapma ve düşük % geri kazanım) değere sahip olan matriks ve konsantrasyon seçilerek tekrarlanabilirlik/tekrarüretilebilirlik koşulları altında en az 6 tekrarlı analiz çalışması yapılır. Çalışmalarda elde edilen veriler metodun ve yasal mevzuatın kabul kriterleri içerisinde yer alıyorsa cihaz kullanıma alınır. Ayrıca yeni cihazla elde edilen veriler ilk validasyonda/verifikasyonda kullanılan cihazın verileri ile istatistiksel olarak (F-testi veya t-testi ile) karşılaştırılır. Karşılaştırma sonuçları kabul kriterleri içerisinde yer alıyorsa cihaz kullanıma alınır. Aksi durumda tüm çalışmalar tekrarlanarak yeni bir validasyon/verifikasyon raporu hazırlanır.

Validasyonu/verifikasyonu yapan dışında yeni personel (validasyon/verifikasyona katılmamış mevcut personel dahil) eklenmesi durumunda yeni personele, “Madde10. Kimyasal ve Fiziksel Analizlerde Yetkinlik Verme” bölümünde anlatıldığı gibi yetkinlik verilir.

5. VALIDASYON/VERİFİKASYON ÇALIŞMALARININ PLANLANMASI

Validasyon/Verifikasyon çalışması yapılacak metot için hangi matrikslerle, hangi konsantrasyon seviyelerinde, hangi personellerle, hangi validasyon/verifikasyon parametrelerinin çalışılacağı belirlenmelidir. Parametrelerin seçimi, metot kapsamı, yasal mevzuatlar (çalışma grubu kararları) dikkate alınarak yapılır. Deney deseni hem tekrarlanabilirlik, hem tekrar üretilirlik hem de gerçeklik çalışmalarını içerecek şekilde oluşturulabilir.

5.1 Validasyon/Verifikasyon Çalışması Yapılacak Matriks Seçimi

Validasyon/Verifikasyon çalışması yapılacak metot için hangi matrikslerle çalışılacağı belirlenmelidir. Metotta yer alan matriks göz önünde bulundurularak çalışılmak istenen matriksler seçilir. Matrikslerin seçimi, metot kapsamı, akreditasyon kapsamı, yasal mevzuatlar (çalışma grubu kararları) ve ürün/ürün grubunu temsil etmesi dikkate alınarak yapılır. Çalışma grubu kararlarında yer almayan analizler için matriks seçilirken; çalışma grubu kararlarında yer alan benzer metot ve analiz için belirlenmiş ürün grupları göz önüne alınır.

5.2 Çalışmalarda Kullanılacak Materyaller

5.2.1 Kör Numune Seçimi ve Hazırlanması

Numune Körü

Validasyon/Verifikasyon işlemlerinde belirli konsantrasyonda standart ilave etmek (spike yapmak) için, saf matriks (kör numune) gerekmektedir. Metodun analiz talimatına göre yeterli miktarda aranan analiti içermeyen numunenin homojenizasyonu yapılır ve rastgele seçilmiş farklı yerlerden en az 5 test örneği alınır, analiz edilir ve seçilmiş matriksin analit konsantrasyonu LOD seviyesi altında olduğu gösterilir.

Kimyasal Körü (Reagent Blank)

Analizin işlem basamakları sırasında kullanılan kimyasal maddelerin ölçüm sinyaline katkısı olup olmadığının araştırılması için kullanılır. Numune olmaksızın analiz basamaklarının ve kimyasallarının tümünün uygulandığı solüsyondur.

5.2.2 Rutin Numuneler

Rutin numuneler kesinlik için, girişimlerin belirlenmesi için daha gerçekçidirler. Validasyon/verifikasyon işlemlerinde doğal kirli numune kullanılacaksa, numune metodun analiz talimatına göre homojenize edilerek hazırlanır, farklı noktalardan en az 5 test numunesi alınarak analiz edilir, numunedeki analit konsantrasyonu belirlenir. Kirli matriksten tekrarlanabilirlik koşullarında ölçülmüş değer varsa, kesinlik hesabında kullanılabilir.

5.2.3 Kirletilmiş Materyaller/Solüsyonlar

Analiz edilmek istenen analitle kirletilen (analit ilave edilen) numune veya solüsyonlardır. Kirletilen materyalin içinde analitin var olması sebebiyle kirletme sırasında metodun çalışma aralığı dışına çıkılmamasına özen gösterilir.

5.2.4 Referans Standart Maddeler/Sertifikalı Standart Maddeler

Validasyon/Verifikasyon çalışması yapılacak metod için uygun olması durumunda; saflığı bilinen kimyasal maddeler (referans standartlar) ve/veya belli oranda analiti içerdiği bilinen sertifikalı referans maddeler kullanılabilir.

5.3 Validasyon/Verifikasyon Konsantrasyon Seviyelerinin Belirlenmesi

Metodun çalışma aralığı dikkate alınarak farklı konsantrasyon seviyeleri belirlenir. Bu seviyelerin düşük, orta veya yüksek olacak şekilde validasyon için (metotta ve mevzuatta aksi belirtilmemişse) 3; verifikasyon için 2 konsantrasyon seviyesinde olması önerilir. Numune veya analiz metodunun doğası gereği analiz için farklı seviye oluşturulamıyorsa (Örneğin; Kimyasal ve Fiziksel analizlerde) en az bir seviye değerinde numune ile çalışılmalıdır.

Çalışma aralığı seçilirken, rutin analizler sırasında karşılaşılması en olası konsantrasyon aralığının seçilmesine dikkat edilmelidir. Düşük seviye, metodun LOQ değeri veya raporlama limiti olabileceği gibi metodun hedeflediği en düşük konsantrasyon da olabilir. Rutin analizlerde metodun LOQ seviyesinde numune gelme ihtimali çok düşükse metodun en düşük seviyesini çok aşağı seviyelerde seçmenin anlamı yoktur. Böyle durumlarda analistin tecrübelerine göre öngördüğü bir düşük seviye de seçilebilir.

Çalışılan matrikse ve analize göre belirlenen, yasal limitler ya da muhtemel kabul edilen değere orta seviye denir. Örneğin çalışılacak konsantrasyon seviyeleri MRL seviyesinin kendisi, MRL/5 ve 1,5MRL veya MRL/10 ve 2 MRL olarak seçilebilir. Metodun ve mevzuatın gereksinimine göre aksi bir durum varsa bu durum validasyon/verifikasyon planı ve raporunda belirtilir. Kirletme yapılamayan numunelerde validasyon/verifikasyon rutin numunelerle de yapılabilir. Bu durumda en çok analiz edilen numune grubu ve/veya farklı analit seviyelerindeki rutin numuneler kullanılır.

5.4 Validasyon/Verifikasyon Çalışmalarına Katılacak Personel Sayısının Belirlenmesi

Validasyon/Verifikasyon çalışmasına katılacak personel sayısı en az 2 olmalıdır. Validasyon/verifikasyon çalışması yapan personellerden birinin ayrılması durumunda yeni bir personele veya verifikasyon çalışması yapmış personele ilave bir personel eklenmesi durumunda yetkinlik çalışmaları yaptırılır, istatistiksel analiz yöntemleriyle personelin yetkinliği ispat edilerek validasyonun/verifikasyonun geçerliliği sağlanır.

Analiz metodunun validasyon/verifikasyon çalışması yapılmış ve bu çalışmalarda bulunmayan personele yetkinlik verilmesi için 10. kısımdaki çalışmalardan biri veya bir kaç yapılarak yetkinlik verilebilir. Burada önemli olan yetkinlik verilecek personelin kabul görmüş metot ihtiyaçlarını ve uygulanabilirlik kriterlerini karşılamasıdır. Yeni personel için yapılan çalışmalar validasyon raporuna ek olarak bulundurulabileceği gibi (bu durumda yeni personel ve ayrılan personel için validasyon/verifikasyon raporunun veya belirsizlik raporunun değiştirilmesine gerek yoktur) yeni personel zaman içerisinde ilk personelin yaptığı tüm çalışmaları yaparsa validasyon/verifikasyon raporu yenilenebilir. Validasyon/verifikasyon çalışmasını yapan tüm personelin ayrılması durumunda validasyon/verifikasyon çalışması tekrar edilir.

5.5 Validasyon/Verifikasyon Planı

Yukarıdaki bilgiler ışığında, metot adı, talimat numarası, çalışılacak örnek, kullanılacak cihaz, çalışmayı yapacak personeller ve çalışmada hangi parameterlerin (LOD, Kesinlik, Gerikazanım vb.) yapılacağını içerecek şekilde bir plan hazırlanır.

6. KANTİTATİF ANALİZLERDE VALIDASYON/VERİFİKASYON PARAMETRELERİNİN UYGULANMASI

6.1 Tespit Limiti (LOD) ve Ölçüm Limiti (LOQ)

En küçük tespit limiti, çok düşük konsantrasyonlarda yapılan analizler için anlamlı bir parametredir. Yasal limitler LOD seviyesinin çok üzerinde ise LOD çalışması yapmak çok anlamlı değildir ve LOD hesaplamaya ve validasyon/verifikasyon raporunda bulunmasına

gerek yoktur. LOD çalışmasının ardından ölçüm limiti birden çok yöntem ile tespit edilebilir [13]. Ayrıca bazı analizler için (örneğin pH, rutubet gibi) tespit limitini bulmak mümkün değildir; bu nedenle tespit limiti için çalışma yapılamaz. Bu konuda ayırımı daha da netleştirmek için bir örnek içinde var ya da yok diyebileceğimiz bir analit aranıyorsa buna tespit limiti uygulanabilir. Ancak, pH, kül, nem gibi ölçüldüğünde mutlak bir değer verilebilecek parametrelerde yani yokluğu bulunmayan parametrelerde tespit limiti bulunamamaktadır.

6.1.1 LOD Çalışması için Uygun Örnek Seçimi [1]

Kullanılan örnekler

a) İçerisinde tespit edilebilir düzeyde analit bulunmayan kör örnekler

Numune içerisinde aranan analitin olmadığı durumlarda kullanılan yöntemdir. Bu tip kör örnekler ölçülebilir sinyal elde edilebilen spektrofotometrik ve spektroskopik metotlar için iyi çalışır.

b) Beklenen LOD seviyesine yakın konsantrasyonda analit içeren örnekler

Kromatografi gibi gürültü seviyesinin üzerinde pik elde edilmesine dayanan teknikler için LOD seviyesine yakın veya LOD'un üzerinde konsantrasyona sahip örnekler gerekir. Bu örnekler kör örneğin kirletilmesi ile hazırlanır.

c) Çözücü(Blank) körü

Kör numunenin bulunmadığı durumlarda aranan analiti içermeyen çözücü körleri veya analitin düşük konsantrasyon seviyesinde kirletilmiş çözücü körü de kullanılabilir. Tüm ölçüm prosedürü uygulanmadan çözücü körü direk olarak cihaza verildiğinde, bu ölçümlere dayalı hesaplama, cihaza ait LOD ve LOQ' u verir. LOD için matriks etkisi olan analizler için çözücü körü kullanılmaz.

6.1.2 LOD ve LOQ Hesaplama Yöntemleri

LOD ve LOQ belirlenmek için farklı yöntemler vardır; metodun niteliklerine en uygun yöntem seçilir ve kullanılır.

Tekrarlanabilirlik/tekrar üretilebilirlik koşulları altında en az 10 (5 x 2, 10 x 1 personel vb) (mevzuat, metot ve çalışma grubu kararında farklı belirtilmemişse) bağımsız analiz çalışması yapılır. Mineral analizlerinde 20 den çok çalışılmalıdır. Yapılan çalışmaların ortalaması ve standart sapması (s_0) belirlenir ve aşağıda belirtilen yöntemlerden biri ile hesaplanır.

Birinci Yöntem [1]

$$\text{LOD} = 3 \times s'_0 \quad \text{LOQ} = 10 \times s'_0$$

s'_0 : LOD, LOQ hesabında kullanılan düzeltilmiş standart sapma

s'_0 : Farklı durumlarda farklı hesaplanır. Bu durumlar ve hesaplamalar şu şekildedir:

a) Raporlamada Ortalamanın Hesaba Katılması

Birçok rutin analizin raporlanma aşaması, paralel numune sonuçlarının ortalamasına dayanmaktadır. Bu paralel numuneler birbirinden bağımsız olarak analiz edilmeli ve ölçüm metodunun tüm aşamaları uygulanmalıdır. Bu durumda; $s'_0 = \frac{s_0}{\sqrt{n}}$

b) Kör Doğrulamalarının Hesaba Katılması

Eğer ölçüm prosedüründe kör doğrulamaları tanımlanmışsa LOD ve LOQ hesaplamak için kullanılan standart sapmanın belirlenmesine dikkat edilmelidir. Eğer validasyon çalışması sırasında elde edilen sonuçlar aynı kör değeriyle düzeltilirse, standart sapma her cihaz çalışması sırasında (run) farklı kör örnek değeri ile düzeltilene göre daha düşük olacaktır. Bu durumda standart sapma aşağıdaki formülle düzeltilerek hesaplanır;

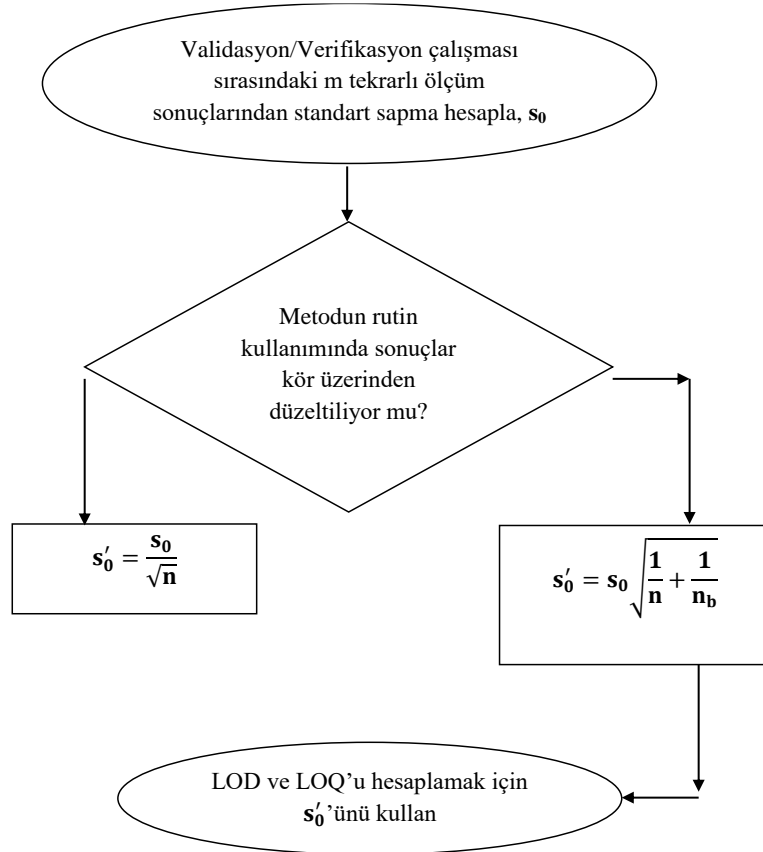
$$s'_0 = s_0 \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{n_b}}$$

s_0 : Kör örnek (0 veya 0'a yakın konsantrasyon seviyesindeki) analiz sonuçlarından hesaplanan standart sapma

s'_0 : LOD, LOQ hesabında kullanılan düzeltilmiş standart sapma

n : ortalamaya katılan paralel çalışma (tekrar) sayısı

n_b : Düzeltmede kullanılan kör örnek paralel çalışma (tekrar)



Şekil 1: s'_0 Hesaplama İş Akış Şeması

Tablo 3: LOD için Çalışma Özeti

Yapılacak Çalışma	Kaç Kez Yapılacağı	Veriler Kullanılarak Yapılacak Hesaplama	Açıklama
a) Tespit edilebilir düzeyde analit içermeyen kör örneğin paralel analizlerinin yapılması Veya Düşük analit konsantrasyonuna sahip test örneklerinin analizlerinin yapılması	10 (Mineral analizler için 20'den fazla)	Sonuçların standart sapmasını s_0 olarak hesaplayın Şekil 1'i takip ederek s'_0 'ünü hesaplayın, s'_0 kullanarak LOD ve LOQ hesaplayın $LOD= 3 \times s'_0$ ve $LOQ=k_Q \times s'_0$	k_Q genellikle 10 olarak kullanılır. 5ve 6 da kullanılabilir (amaca uygunluk kriterlerine bağlıdır).
b) Çözücü körlerinin analizlerinin yapılması Veya Düşük analit konsantrasyonuna sahip kirletilmiş çözücü körlerinin analizlerinin yapılması	10 (Mineral analizler için 20'den fazla)	Sonuçların standart sapmasını s_0 olarak hesaplayın s_0 'ı kullanarak Şekil 1'i takip ederek s'_0 hesaplayın s_0 ' kullanarak LOD ve LOQ hesaplayın $LOD= 3 \times s'_0$ ve $LOQ=k_Q \times s'_0$	b) Bu durum kör örneklerinin veya düşük analit içerikli örneklerin bulunmadığı durumlarda kabul edilebilir. Reagent körler tüm analiz prosedürüne tabi tutulmayıp direk olarak cihaza verildiğinde, hesaplanan, cihaz LOD ve LOQ'u dur.
<p>NOT: Bazı analitik tekniklerde, örneğin kromatografi, sıfırdan farklı bir standart sapma elde etmek için çok düşük konsantrasyona sahip test örneğinin veya çözücü körünün kirletilmesi (spike) gerekir. Her ölçüm için ölçüm prosedürünün tamamı tekrarlanmalıdır.</p> <p>Standart sapma, konsantrasyon birimiyle ifade edilir. Standart sapma sinyal alanı olarak ifade edildiğinde LOD, kör örnek sinyaline karşılık gelen konsantrasyondur. Yani: $y_B + 3 \times s'_0$</p>			

*Formülde yer alan 3, güven aralığı $\alpha=0,01$ karşılığıdır.

Eğer LOD çalışması tekrar üretilebilirlik koşullarında yapılmışsa farklı kör örneklerle düzeltme yapılmış olacağından standart sapmanın yukarıdaki gibi düzeltilmesine gerek yoktur.

İkinci Yöntem [1, 9, 12, 13]

Kabul edilebilir en düşük konsantrasyonda kirlenmiş kör örnek ile yapılan en az 10 bağımsız analiz sonucu üzerinden standart sapma (s_0) hesaplanır. Kör örnek içerisinde analit yok ise direk olarak standart sapma LOD değeri için 3 ile, LOQ değeri için ise 10'la çarpılır.

$$\text{LOD} = 3 \times s_0 + \bar{X}_{\text{kör}} \quad \text{LOQ} = 10 \times s_0 + X_{\text{ort}}$$

$\bar{X}_{\text{kör}}$: Kör örnek analizlerinin ortalaması

s_0 : Kör örnek analizlerinin standart sapması

Üçüncü Yöntem [9]

Linearite çalışması sonuçları kullanılarak LOD ve LOQ değerleri hesaplanabilir. Bu hesaplama yöntemi kalibrasyon eğrisinin çizdirildiği cihazlar için uygulanabilir. Bu yöntemde öncelikle rezidüel standart sapma (s_{res}) hesaplanır; kör numune temin edilemediğinde LOD hesabı bu yolla yapılabilir.

$$s_{\text{res}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Y_i - Y_{\text{est}})^2}{n-2}}$$

Y_i : İlgili konsantrasyona karşı elde edilen değer

Y_{est} : İlgili konsantrasyona karşı lineer regresyon formülü kullanılarak elde edilen değeri,

n: Konsantrasyon sayısı

Hesaplanan rezidüel standart sapma ve regresyon analizi sonucu elde edilen eğim değeri (b) kullanılarak LOD ve LOQ hesaplanabilir. Elde edilen LOD cihaz LOD'udur.

$$\text{LOD} = 3x \frac{s_{\text{res}}}{b}$$

$$\text{LOQ} = 10x \frac{s_{\text{res}}}{b}$$

b: regresyon analizi sonucu elde edilen eğim değeri ($y=a+bx$)

Dördüncü Yöntem [1, 13]

Sinyal (S) ve gürültü (N) oranına (S/N) dayanmaktadır. Örnekte S/N oranının 3 olduğu analit konsantrasyonu LOD olarak ve S/N oranının 10 olduğu analit konsantrasyonu LOQ olarak kabul edilebilir. Bu hesaplama yöntemi genellikle “baseline noise” gösteren kromatografik metotlar için uygulanabilir. Bu yöntemle LOD ve LOQ hesaplandığında ölçüm limitinin doğrulanması gerekir. Bunun için kör örnek, hesaplanan LOD ve LOQ seviyesinde kirletilerek tekrarlanabilirlik koşullarında analiz edilir. Kirletilmiş kör numunelerin ortalama yanıtı maksimum kör değerinden fazla ise tespit limiti doğrulanmış sayılır.

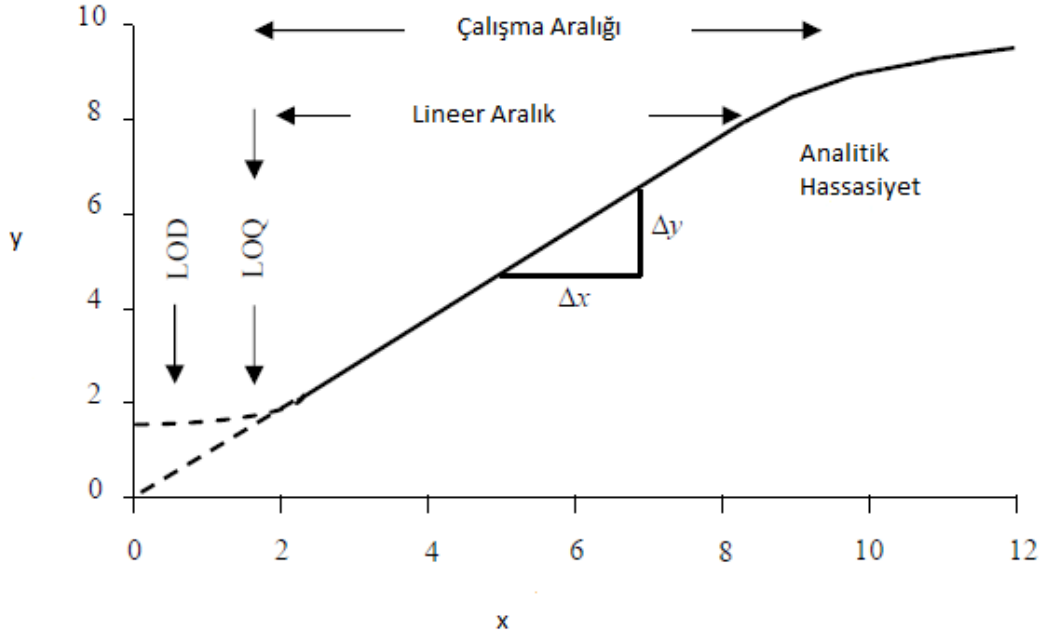
Yapılan LOQ ve LOD çalışmaları sonucunda laboratuvarın yasal MRL değerini veya müşteri talebini karşılaması durumunda, laboratuvar raporlama limitini kullanabilir. Raporlamada kullanılacak limit: Kalıntıların, mutlak sayı olarak raporlandığı minimum seviyedir. Bu seviye LOQ'ye eş değer olabileceği gibi analiz giderlerini azaltmak için daha yüksek bir seviyede seçilebilir (Guidelines On Good Laboratory Practice In Residue Analysis, Rev.1-2003).

6.2 Çalışma Aralığı (Cihaz ve Metot Çalışma Aralığı) [1]

Çalışma aralığı, metodun kabul edilebilir bir belirsizlikle verdiği tüm sonuçların aralığıdır. Çalışma aralığının alt sınırı ölçüm limitidir (LOQ), üst sınırı ise analitik hassasiyette önemli farklılıkların gözlemlendiği konsantrasyon seviyesi olarak tanımlanır veya metodun belirttiği konsantrasyon aralıkları (alt ve üst sınırlar) kullanılır. Validasyon/verifikasyon çalışması sırasında metodun bu çalışma aralığında kullanılabilir olduğunun doğrulanması gerekir. Ampirik yöntemlerde ve metot çalışma tekniği tek noktalı kalibrasyonu olan metotlarda çalışma aralığı aranmaz.

6.2.1 Cihaz Çalışma Aralığı

Cihaz çalışma aralığını belirlemek için kör ve seri dilüsyonlar halinde hazırlanan standart çözeltiler en az ikişer kere cihazda okutulur; Şekil 2'deki gibi bir grafikte gösterilir. Seçilen çalışma aralığının $\pm\%10 / \%20$ 'si de çalışmaya dahil edilebilir.

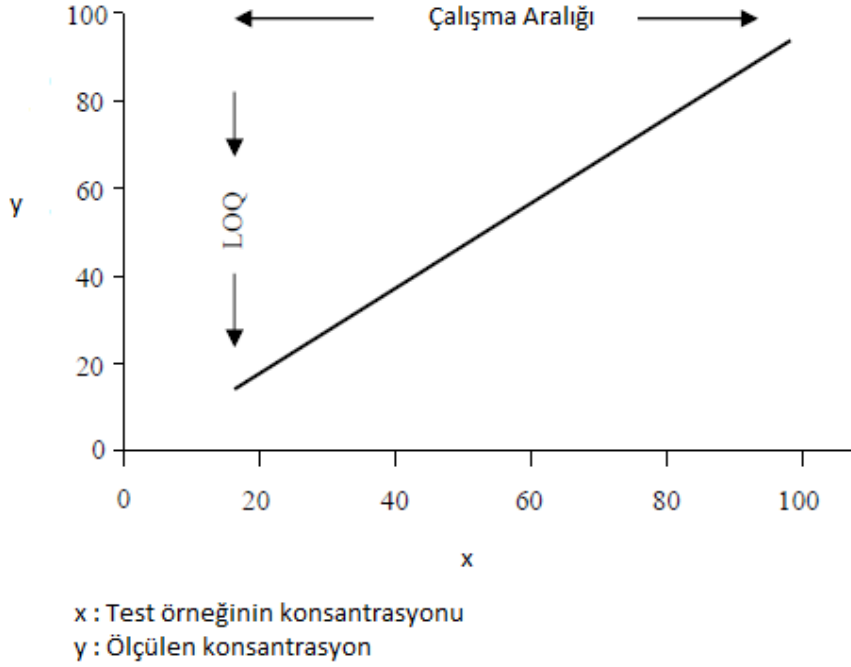


x : Kalibrasyon standartlarının konsantrasyonu
y : Cihazın sinyali

Şekil 2: Cihaz Çalışma Aralığı

6.2.2 Metot Çalışma Aralığı (Lineer Aralık)

Metot çalışma aralığını belirlemek için örnek körü ve bilinen konsantrasyonlarda örnekler, referans materyaller veya kirletilmiş örnekler (metot içerisinde aksi belirtilmemiş ise ISO 11095'e göre en az 3 farklı konsantrasyon seviyesinde veya metodun, mevzuatın gerektirdiği seviyelerde, standart çözelti ile, en az 2 tekrarlı yapılmalıdır.) metodun çalışma yöntemi uygulanarak en az 2 kez cihazda okutulur; Şekil 3'teki gibi bir grafikte gösterilir.



Şekil 3: Metot Çalışma Aralığı

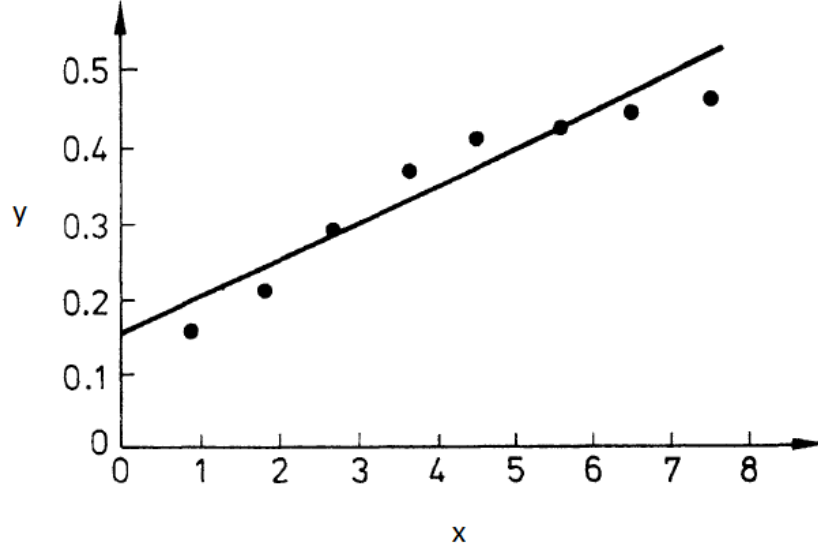
6.2.3 Cihaz ve Metot Çalışma Aralıklarının Değerlendirilmesi

- a) Sonuçlar grafiksel olarak verilir (kalibrasyon grafiği) ve doğrusallığın ilk değerlendirmesi görsel (lineer veya lineer değil vs.) olarak yapılır. Validasyon/verifikasyon çalışması sırasında;

Konsantrasyon ve cihaz sinyali arasındaki ilişkinin doğrulanması,

Çalışma aralığının metotta belirtilenle uyumlu olduğunun gösterilmesi,

Önerilen cihaz kalibrasyon prosedürünün (tek noktalı, çok noktalı vs) doğrulanması gerekir.



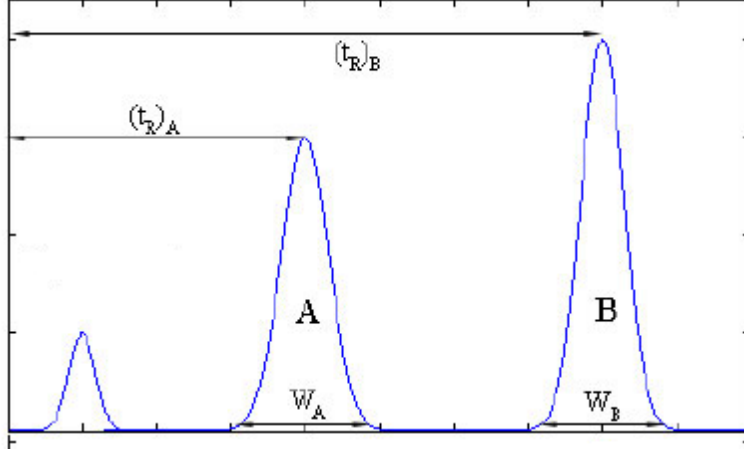
Şekil 4:Lineer olmadığı gözle görülen örnek bir kalibrasyon grafiği

- Sonraki aşamada regresyon analizi ile değerlendirilir. Konsantrasyon ve cihaz sinyali arasındaki ilişki incelenerek doğrusallık, korelasyon katsayısı (r) ile gösterilir. Yüksek bir korelasyon katsayısı sağlanmalıdır. Örneğin (r) $>0,99$ gibi.
- Doğrusal olmadığı yönde şüphe oluşması durumunda daha ileri istatistiksel değerlendirmeler (Mandel's Uygunluk Testi, Rezidüel Analizi vs. [5, 13]) de uygulanabilir.

6.3 Seçicilik (Selectivity) / Spesifiklik (Specificity)

Seçicilik, metodun örnekte girişim oluşturabilecek diğer varlığında hedef analiti ayırabilme ve doğru olarak tanımlayabilme kabiliyeti olarak tanımlanabilir.

Kromatografik sistemlerde kör matris örneğinde hedef analite girişim oluşturabilecek bir pik olmamalıdır. Kromatografi cihazlarının kullanıldığı metotlarda seçicilik sistem uygunluk parametrelerinden teorik tabaka sayısı ve ayırma faktörü ile de değerlendirilebilir. Aynı anda çok sayıda analitin tespit edilebildiği metotlar için ayırma faktörü önemli bir performans parametresidir. Nem, kül, pH gibi yaş kimya metotlarında bu parametre aranmaz.



Şekil 5 : Teorik Tabaka Sayısı (Theoretical plate number)

Validasyon çalışmalarında; ayırım gücü açısından kolon verimliliğinin bir göstergesidir. Teorik tabaka sayısı (N) aşağıdaki formül ile hesaplanabilir;

$$N = 16 \left(\frac{t_R}{W} \right)^2$$

t_R : Pikin alıkonma zamanı (Retention time),

W: Pik genişliği

Metot ile birlikte başka bir limit önerilmediği sürece elde edilen teorik tabaka sayısının ≥ 2000 olması beklenir.

Ayırma faktörü (Resolution factor) iki pik arasındaki ayırmanın yeterliliğinin göstergesidir. Kromatografik sistemlerde sonuçların güvenilirliği için iyi ayrılmış piklerin elde edilmesi ön koşuldur. Ayırma faktörü (R_s) aşağıdaki formül ile hesaplanabilir [10];

$$R_s = \frac{(t_{R,B} - t_{R,A})}{1/2(W_A + W_B)}$$

$t_{R,A}$ ve $t_{R,B}$: Piklerin alıkonma zamanları (Retention time),

W_A ve W_B : Piklerin genişliği

Metot ile birlikte başka bir limit önerilmediği sürece elde edilen ayırma faktörünün ≥ 2 olması beklenir. Piklerin ayrılması ve Rs değeri bazı kromatografik analizler için geçerli olmayabilir, bu durumlarda bu kural aranmaz (örnek yağ asitleri birleşimi).

6.4 Doğruluk (Accuracy)

Doğruluk, bir ölçüm sonucunun referans (gerçek) değere yakınlığını ifade eder. Doğruluğun kesinlik ve gerçeklik olmak üzere iki bileşeni vardır.

6.5 Kesinlik

Kesinlik ölçüm sonuçlarının birbirlerine yakınlığının ölçüsüdür ve ölçüm sonuçlarının ortalama değer etrafındaki dağılımını gösterir. Tekrarlanabilirlik ve tekrarüretilebilirlik olmak üzere iki bileşeni vardır. Kesinlik standart sapma (SD, s) veya varyasyon katsayısı (Coefficient of variation, CV (RSD)) ile ifade edilir ve rasgele hatalardan etkilenir. İyi çalışma teknikleri ile küçültülebilir; ancak tamamen elimine edilemez.

6.6 .Tekrarlanabilirlik

Tekrarlanabilirlik, bir metodun aynı laboratuvarında, aynı cihazla/metotla, aynı uygulama koşulları altında, aynı kişi tarafından kısa zaman (analizin süresi ve analitin yapısına göre değişir) aralığında, aynı veya benzer matrikslerde elde edilen ölçüm sonuçlarının birbirine yakınlığının ölçüsüdür. Standart sapma (s_r), rölatif standart sapma (RSD_r) veya % rölatif standart sapma ($\%RSD_r$) ile ifade edilir.

Validasyon/Verifikasyon planında belirlenen her bir seviye için en az 6 tekrarlı çalışma yapılarak tekrarlanabilirlik verileri elde edilir. Validasyon planı oluşturulurken hem tekrarlanabilirlik hem de tekrar üretilebilirliği içerecek şekilde oluşturulabilir. Bu amaçla çalışmalar aynı gün veya farklı günlerde paralel bağımsız çalışma olarak yapılabilir.

Her bir çalışma seti içinde sapan değerlerin (dışlanan değerleri) bulunup bulunmadığı istatistiksel olarak (Cohran test, Grubb's test, Dixon's Q test vs ile) test edilir. Kimyasal analizlerde sapan değerleri belirlemede kullanılan istatistiki testler hiçbir zaman bir metodun performans değerlerini iyileştirmek için yapılacak bir temizleme işlemi olarak

algılanmamalıdır. Eğer elde edilen metod performans değerleri izin (yasal mevzuatına) verilen limitlere veya tekrarlanabilirlik değerlendirme kriterlerine uygunsuz sapan değerler atılmayabilir.

Her seviye/analist/analit parametresi için tekrarlanabilirlik standart sapması, RSD_r 'si (CV_r) ve % RSD_r 'si (% CV_r) aşağıda açıklandığı gibi hesaplanır.

Hesaplamalarda kullanılan standart sapma formülü aşağıda verilmiştir. Ayrıca hesaplamalar office programları veya istatistiksel programlar (örneğin ANOVA) ile de yapılabilir.

Farklı günlerde yapılan tekrarlanabilirlik çalışmasının veya paralel ölçüm sonuçlarının standart sapması (s_r) aşağıdaki formülle hesaplanır [2]:

$$s_r = \sqrt{\frac{\sum d^2}{2n}}$$

n: Veri çifti sayısı

d: İki paralel ölçüm sonucu arasındaki fark

Aynı gün yapılan tekrarlanabilirlik çalışmasının standart sapması (s_r) aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$s_r = \sqrt{\frac{\sum_i (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$

\bar{X} : Ölçüm sonuçlarının ortalaması

X_i : Her bir ölçüm sonucu

n: Yapılan çalışma sayısı

Rölatif Standart Sapma (RSD_r) ve % Rölatif Standart Sapma aşağıdaki formüllerle hesaplanır:

$$RSD_r (CV_r) = \frac{s}{\bar{X}}$$

$$\% RSD_r (CV_r) = \frac{s}{\bar{X}} \times 100$$

Her bir seride elde edilen standart sapma (kesinlik) değerleri kullanılarak her bir analistin farklı konsantrasyon seviyelerindeki kesinlik değerleri arasında fark olup olmadığı (F-Testi vb) karşılaştırma testleri ile kontrol edilir. Konsantrasyon seviyeleri arasında istatistiksel açıdan fark yoksa, her bir seviyeye ait standart sapma birleştirilerek ($S_{\text{birleşik}}$) analistin ilgili matriks için kesinlik değeri elde edilir. Bundan sonra da analistlerin standart sapma değerleri (F-Testi vb) karşılaştırma testleri ile karşılaştırılır; analistler arasındaki fark istatistiki olarak önemsiz bulunursa o matriks için tek bir standart sapma veya rölatif standart sapma değeri hesaplanabilir.

Eğer varyanslar arasında istatistiksel olarak bir fark çıkarsa her bir matriks grubu, seviye veya personel için ayrı bir tekrarlanabilirlik standart sapması veya $RSD_r (CV_r)$ hesaplanır. Laboratuvar elde etmiş olduğu bu farklı tekrarlanabilirlik standart sapması veya $RSD_r (CV_r)$ değeri metodun veya mevzuatın gerekliliğini karşılıyor ise en kötü değer (en yüksek s_r veya $RSD_r (CV_r)$) laboratuvarın tekrarlanabilirlik değeri olarak kabul edilebilir.

F-Testi, sadece iki farklı standart sapmanın karşılaştırılması için kullanılabileceğinden, ikiden fazla standart sapma (3 farklı personel ve 3 farklı seviye gibi uygulamalarda) karşılaştırılırken ANOVA testi vb testler kullanılabilir.

Birleşik standart sapma ($S_{\text{birleşik}}$) ve birleşik rölatif standart sapma ($RSD_{\text{birleşik}}$) aşağıdaki formüllerden hesaplanır:

$$S_{\text{birleşik}} = \sqrt{\frac{(s_1^2 \times df_1) + (s_2^2 \times df_2) + \dots + (s_n^2 \times df_n)}{df_1 + df_2 + \dots + df_n}}$$

$$RSD_{\text{birleşik}} = \sqrt{\frac{(RSD_1^2 \times df_1) + (RSD_2^2 \times df_2) + \dots + (RSD_n^2 \times df_n)}{df_1 + df_2 + \dots + df_n}}$$

s_r : Tekrarlanabilirlik standart sapması

RSD: Rölatif standart sapma

df: Serbestlik derecesi (df=n-1; n:Çalışma sayısı)

6.6.1 Tekrarlanabilirlik Limiti

Tekrarlanabilirlik koşulları altında % 95 güven aralığında, 2 paralel analiz sonucu arasındaki maksimum farktır. Buna göre tahmini konsantrasyonlarda elde edilen tekrarlanabilirlik limiti aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$r = 2.77 \times s_r \quad (2,77 \text{ değeri } 2,8 \text{ olarak kullanılabilir})$$

r: Tekrarlanabilirlik Limiti

s_r: Tekrarlanabilirlik standart sapması

6.6.2 Tekrarlanabilirliğin Değerlendirilmesi

Öncelikle eğer yasal mevzuatta veya metotta bir karşılaştırma kriteri verilmişse (standart sapma (s_r), rölatif standart sapma (RSD_r), varyasyon katsayısı (%CV_r), (RSD=CV), bağlı rölatif standart sapma (%RSD_r), tekrarlanabilirlik limiti (r)) tekrarlanabilirlik sonuçları bu değerlerle karşılaştırılır.

Eğer yasal mevzuatta veya metotta bir karşılaştırma kriteri verilmemişse tekrarlanabilirlik aşağıdaki yollardan biri ile değerlendirilir:

a) Tekrarlanabilirlik %RSD değeri, aşağıdaki tabloda verilen analit konsantrasyonuna göre beklenen kesinlik (tekrarlanabilirlik) %RSD değerleri tablosuna göre değerlendirilebilir.

Tablo 4: Analit Konsantrasyonuna Göre Beklenen Kesinlik %RSD_r Tablosu (AOAC Peer Verified Methods Program)

Analit (%)	Birim	%RSD _r
100	% 100	% 1.3
10	% 10	% 1.9
1	% 1	% 2.7
0.01	% 0.1	% 3.7
0.001	100 ppm (mg/kg)	% 5.3
0.0001	10 ppm (mg/kg)	% 7.3
0.00001	1 ppm (mg/kg)	% 11
0.000001	100 ppb (µg/kg)	% 15
0.0000001	10 ppb (µg/kg)	% 21
0.00000001	1 ppb (µg/kg)	% 30

b) Tekrarlanabilirlik standart sapması konsantrasyona bağlı olarak değişir. Kabul edilebilir değerler aşağıdaki Horwitz eşitliği ile hesaplanarak bulunur ve bazı konsantrasyon seviyeleri için yaklaşık olarak hesaplanan değerler aşağıdaki tabloda verilmiştir:

$$PRSD_r = C^{-0.15}$$

PRSD_r (%): Horwitz eşitliğinden hesaplanan rölatif standart sapma

C: Çalışılan konsantrasyon seviyesi kütle fraksiyonu

Tablo 5: Horwitz Eşitliğinden Hesaplanan Rölatif Standart Sapma Tablosu (Tekrarlanabilirlik)

Konsantrasyon, C	Kütle Fraksiyonu (C)	Tekrarlanabilirlik (PRSD _r)
% 100	1.0	% 1
% 10	0.1	% 1.5
% 1	0.01	% 2
% 0.1	0.001	% 3
% 0.01	0.0001	% 4
10 µg/g (ppm)	0.00001	% 6
1 µg/g	0.000001	% 8
10 µg/kg (ppb)	0.0000001	% 15

c) Alternatif olarak HorRat değeri ile değerlendirme yapılabilir. HorRat değeri aşağıdaki formülle hesaplanır ve değer tekrarlanabilirlik için 0,3-1,3 arasında olmalıdır [3].

$$\text{HorRat} = \frac{\text{RSD}_r}{\text{PRSD}_R}$$

RSD_r (%) : Laboratuvarın kendi çalışmasında bulunan rölatif standart sapma,

PRSD_R (%) : Horwitz eşitliğinden hesaplanan rölatif standart sapma,

$$\text{PRSD}_R = 2C^{-0.15}$$

HorRat oranı ile değerlendirme kütle konsantrasyonu (mg/g; g/kg; µg/g vb) olarak ifade edilen analitler için uygulanabilir; ancak ampirik metotlarda (nem, kül, selüloz, analizleri) ve fiziksel analizlerde (renk, yoğunluk, viskozite vb) uygulanamaz.

6.7 Tekrar Üretilirlik

Laboratuvarlar arası tekrar üretilebilirlik, bir metodun farklı laboratuvarlarda, farklı cihazlarla, farklı kişi tarafından farklı kimyasallar kullanılarak geniş zaman aralığında, aynı veya benzer matrislerde elde edilen ölçüm sonuçlarının birbirine yakınlığının ölçüsüdür.

Laboratuvar içi tekrar üretilebilirlik ise, bir metodun aynı laboratuvarda aynı/farklı cihazlarla, farklı kişiler tarafından, geniş zaman aralığında, aynı veya eş değer matrislerde yaptığı ölçüm sonuçlarının birbirine yakınlığının ölçüsüdür. Zamana göre değişen (tekrar üretilebilirliği olmayan) analitler için tekrar üretilebilirlik, tekrarlanabilirlik koşullarının en az bir tanesi değiştirilerek yapılabilir.

Validasyon/Verifikasyon deney deseni hem tekrarlanabilirlik, hem tekrar üretilebilirlik verilerini elde edecek şekilde tasarlanabilir. Laboratuvar içi tekrar üretilebilirlik çalışması için istatistiksel karşılaştırma testlerinde çalışma en az 6 tekrarlı olmalıdır. Her bir analit için seçilen konsantrasyon seviyelerinde, elde edilen verilerin standart sapması hesaplanarak tekrar üretilebilirlik için s_R ve % RSD_R (%CV_R) hesaplanır.

Tekrarüretilebilirlikte elde edilen veriler, veriler arasında farkın önemli olup olmadığı istatistiksel test yöntemleri kullanılarak test edilir. Eğer varyanslar arasındaki fark önemsizse standart sapmalar birleştirilerek tekrar üretilebilirlik standart sapması veya RSD_R (CV_R)

hesaplanır. Eğer varyanslar arasında istatistiksel olarak bir fark çıkarsa her bir matriks grubu, seviye veya personel vb. için ayrı bir tekrar üretilebilirlik standart sapması veya RSD_R (CV_R) hesaplanır. Laboratuvarın elde etmiş olduğu bu farklı tekrar üretilebilirlik standart sapması veya RSD_R (CV_R) değeri metodun veya mevzuatın gerekliliğini karşılıyor ise en kötü değer (en yüksek s_R veya RSD_R (CV_R)) laboratuvarın tekrar üretilebilirlik değeri olarak kabul edilebilir.

Tekrarüretilebilirlik standart sapması s_R , tekrarlanabilirlik standart sapmasından s_r her zaman büyük olmalıdır.

6.7.1 Tekrar Üretilebilirlik Limiti

Tekrar üretilebilirlik koşulları altında gerçekleştirilen iki deney arasında olabilecek maksimum farktır (%95 güven aralığında). Buna göre seçilen konsantrasyonlarda elde edilen tekrar üretilebilirlik limiti aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$R = 2.77 \times s_R \quad (2,77 \text{ değeri } 2,8 \text{ olarak kullanılabilir})$$

R: Tekrar üretilebilirlik limiti

s_R = Tekrar üretilebilirlik standart sapması

6.7.2 Tekrar Üretilebilirliğin Değerlendirilmesi

Öncelikle yasal mevzuat veya metotta bir karşılaştırma kriteri verilmişse (standart sapma (s_R), rölatif standart sapma (RSD_R), varyasyon katsayısı ($\%CV_R$), ($RSD=CV$), bağıl rölatif standart sapma ($\%RSD_R$), tekrar üretilebilirlik limiti (R)), tekrar üretilebilirlik sonuçları bu değerlerle karşılaştırılır.

Yasal mevzuat veya metotta bir karşılaştırma kriteri verilmemişse aşağıdaki eşitlikler ve tablolar kullanılır. Tekrar üretilebilirlik aşağıdaki yollardan biri ile değerlendirilir:

a) Horwitz eşitliği ile hesaplanır ve bazı konsantrasyon seviyeleri için yaklaşık olarak hesaplanan değerler aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bazı metotlarda Horwitz eşitliği uygulanamayabilir. Bu durumda modifiye Horwitz eşitliği kullanılabilir.

$$PRSD_R = 2C^{-0.15}$$

$PRSD_R$ (%) : Hesaplanan rölatif standart sapma

C: Çalışılan konsantrasyon seviyesi kütle fraksiyonu

Tablo 6: Horwitz Eşitliğinden Hesaplanan Rölatif Standart Sapma Tablosu (Tekrar Üretilirlik)

Konsantrasyon, C	Kütle Fraksiyonu (C)	Tekrar Üretilirlik ($PRSD_R$)
% 100	1.0	% 2
% 10	0.1	% 3
% 1	0.01	% 4
% 0.1	0.001	% 6
% 0.01	0.0001	% 8
10 µg/g (ppm)	0.00001	% 11
1 µg/g	0.000001	% 16
10 µg/kg (ppb)	0.0000001	% 32

b) Alternatif olarak HorRat değeri ile değerlendirilebilir. HorRat değeri aşağıdaki formülle hesaplanır ve 0,5-2 arasında olmalıdır [3, 8].

$$\text{HorRat} = \frac{RSD_R}{PRSD_R}$$

RSD_R : Laboratuvarın kendi çalışmasında bulunan rölatif standart sapma

$PRSD_R$: Hesaplanan rölatif standart sapma

$$PRSD_R = 2C^{-0.15}$$

C: Çalışılan konsantrasyon seviyesi kütle fraksiyonu

HorRat oranı ile değerlendirme kütle konsantrasyonu (mg/g; g/kg; µg/g vb) olarak ifade edilen analitler için uygulanabilir; ancak ampirik metotlarda (nem, kül, selüloz, analizleri) ve fiziksel analizlerde (renk, yoğunluk, viskozite vb) uygulanamaz.

Karşılaştırma sonucunda laboratuvarın sonuçları uygun bulunmuşsa sonuçlar kabul edilebilir. Uygun bulunmamışsa çalışmalar gözden geçirilir, hatalar bulunur ve düzeltilir, çalışmalar tekrarlanır.

6.7.3 Modifiye Horwitz Eşitliği

Çok düşük konsantrasyonlarda Thompson tarafından geliştirilen modifiye Horwitz eşitliği kullanılır [8]. Bunun için s_R aşağıdaki gibi hesaplanır ve bu s_R kullanılarak RSD_R (%) hesaplanır.

$$C < 1.2 \times 10^{-7} \text{ ise } s_R = 0.22C$$

$$1.2 \times 10^{-7} \leq C \leq 0.138 \text{ ise } s_R = 0.02C^{0.8495}$$

$$C > 0.138 \text{ ise } s_R = 0.01C^{0.5}$$

6.8 Gerçeklik

Gerçeklik, belli sayıda analiz sonuçlarının ortalamasının referans (gerçek) değere ne kadar yakın olduğunun göstergesidir ve bias olarak ifade edilir. Aynı zamanda sistematik hataları gösterir. Sistematik hatanın bir matriks ve bir seviyede hesaplanması tüm çalışma aralığında metodun aynı hata ile çalıştığı anlamına gelmez. Yani matriks ve konsantrasyon seviyesine bağlı olarak değişebilir. Bu yüzden validasyon/verifikasyon planında hangi matriks ve hangi konsantrasyon seviyelerinde gerçeklik çalışmasının yapılacağı belirtilmelidir. Gerçeklik parametresi her metot, matriks ve analit için uygun olamayabilir. Bu durumda gerçeklik çalışması yapılmaz.

Bias ve Geri Kazanım

Gerçeklik ölçüm sonuçlarının ortalaması ile gerçek değer (referans değer) arasındaki farktır.

Gerçeklik;

a) Sertifikalı referans materyal analizleri,

b) Kirletilmiş (konsantrasyonu bilinen analit eklenmiş) kör örnekle yapılan analiz çalışmaları,

c) Referans (bir başka) metotla, geçerli kılınacak/doğrulanacak analiz sonuçlarını karşılaştırma,

d) Yeterlilik testlerine katılım,

yollarından biriyle tespit edilebilir.

Sertifikalı Referans Materyal ile Gerçeklik Çalışması

Amaca uygun olarak seçilen sertifikalı materyalle, validasyon/verifikasyon çalışmasına katılan personeller tarafından, tekrarlanabilirlik veya tekrar üretilebilirlik koşullarında toplam 6 (3x2 (çalışma x personel) olabilir) bağımsız çalışma yapılır. Eğer uygunsa kesinlik çalışmasından elde edilen veriler kullanılabilir. Sertifikalı referans material ile yapılan gerçeklik çalışması sonuçları, aşağıdaki formüllerle bias, % bias ve % geri kazanım hesaplanarak değerlendirilir:

$$b = \bar{X} - X_{ref} \quad \% b = \frac{\bar{X} - X_{ref}}{X_{ref}} \times 100 \quad \% GK = \frac{\bar{X}}{X_{ref}} \times 100$$

b: Bias, mutlak hata

%b: Bağıl bias, bağıl hata

\bar{X} : Referans malzeme ile yapılan analiz sonuçları ortalaması

X_{ref} : Referans değer (Referans materyalin sertifika değeri)

%GK: Geri kazanım oranı

Kirletilmiş Materyal ile Gerçeklik Çalışması

Kirletilmiş materyal ile gerçeklik çalışması için kör örneklere ihtiyaç vardır. Kör örnekler, istenen seviyede analitle kirletilmiş örneklerle birlikte çalışılır. Validasyon/Verifikasyon çalışmasına katılan personel tarafından, kör örnek ve kirletilmiş

örnekle tekrarlanabilirlik veya tekrar üretilebilirlik koşullarında 6 (3x2 (çalışma x personel) olabilir) bağımsız çalışma yapılır, sonuçlar geri kazanım olarak hesaplanır ve değerlendirilir. Eğer uygunsu kesinlik çalışmasından elde edilen veriler kullanılabilir. Kirletme yoluyla geri kazanım çalışmasının en büyük avantajı orijinal matrikste çalışma yapılabilmesidir. Çalışma için orijinal matriks, aranan analit ile zenginleştirilir. Ancak, orijinal örneklerde analitlerin örnekle kuvvetli fiziksel ve kimyasal bağ oluşturduğu, zenginleştirilen örneklerde dışardan analit katıldığı için bu şekilde bir bağ oluşturmadığı göz önüne alınırsa geri kazanım çalışmasında olduğundan daha farklı sonuçlar elde edilebilir. Nem, kül gibi ampirik yöntemlerde kirletme yapılması mümkün olmayan analizlerde bu yolla geri kazanım çalışması yapılamaz.

Her konsantrasyon için, geri kazanım oranı aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$\% \text{ GK} = \frac{\bar{X}' - \bar{X}}{X_{\text{kirletilmiş}}} \times 100$$

% GK: Geri kazanım oranı

\bar{X} : Kirletilmemiş örneklerle yapılan analiz sonuçları ortalaması

\bar{X}' : Kirletilmiş örneklerle yapılan analiz sonuçları ortalaması

$X_{\text{kirletilmiş}}$: Kirletmek için kullanılan analit miktarı (eklenen konsantrasyon)

Referans Metotla Karşılaştırma

Karşılaştırmada kullanılacak referans metot geçerli kılınmış bir metot olmalıdır. Eğer referans metot laboratuvarında uygulanan bir metotsa, aynı personel tarafından, her iki yöntemle 6'şar bağımsız çalışma yapılır; eğer laboratuvarında uygulanan bir metot değilse hazırlanan test materyeli tercihen ilgili konuda akredite bir laboratuvara gönderilebilir. Referans metotla karşılaştırma yoluyla yapılan gerçeklik çalışması sonuçları, aşağıdaki formüllerle bias, % bias ve % geri kazanım hesaplanarak değerlendirilir:

$$b = \bar{X} - \bar{X}_{ref}$$

$$\% b = \frac{\bar{X} - \bar{X}_{ref}}{\bar{X}_{ref}} \times 100$$

$$\% R = \frac{\bar{X}}{\bar{X}_{ref}} \times 100$$

b: Bias, mutlak hata

%b: Bağıl bias, bağıl hata

\bar{X} : Laboratuvarın kullandığı (araştırılan aday) metot ile yapılan analiz sonuçları ortalaması

\bar{X}_{ref} : Referans metot ile yapılan analiz sonuçları ortalaması

%R: Geri kazanım oranı

Yeterlilik Testleri (veya Laboratuvar Arası Karşılaştırma (LAK))

Metodun gerçekliği yeterlilik testlerine katılarak da belirlenebilir. Çalışılan analitle ilgili bir yeterlilik testi bulunamıyorsa bir kaç laboratuvarın katılacağı bir laboratuvarlar arası karşılaştırma testi planlanır. Bunun için en az 3 laboratuvar, her laboratuvarda en az 2 analiz çalışması planlanmalıdır. Sonuçlar uygun bir karşılaştırma testi ile istatistiki olarak (z testi ile) karşılaştırılır. Ayrıca aynı analit için seri halde girilen yeterlilik testleri sonuçları da aşağıdaki eşitlik kullanılarak değerlendirilebilir [15]:

$$S_{z,rs} = \frac{\sum z}{\sqrt{n}}$$

$S_{z,rs}$: Yeni hesaplanmış z skoru

z: Aynı analit, aynı matriks veya aynı metot için her bir yeterlilik testinde elde edilmiş z değerleri

n: z değerlerinin sayısı

$S_{z,rs}$, $-2 \leq z \leq +2$ ise laboratuvar sonuçları ile yeterlilik testindeki atanan değerler arasındaki fark, %95 güvenle istatistiksel olarak önemsizdir ve laboratuvarın sapması kontrol altındadır.

Yeterlilik testi hedef değeri, katılımcıların ortak değeri hedef sonuçları içermektedir, bu nedenle hangi açıdan bakılırsa bakılsın yeteri kadar güvenilir olarak kabul edilmiştir. Laboratuvarların katılımıyla yeterlilik testinde elde edilmiş veriler gerçek koşullardan sağlanan belirsizlik tahmini için temeli oluşturabilir.

- Yeterlilik testi katılım sayısı; en güvenilir tahmini elde etmek için önerilen, uygun zaman dilimi içinde en az 6 olmalıdır.

$$\text{RMS}_{\text{bias}} = \sqrt{\frac{\sum \text{bias}_i^2}{n}}$$

$\sum \text{bias}$:Katılınan yeterlilik testindeki Biasların karelerinin toplamı.

n: Katılınan yeterlilik testi sayısı

Bias ve Geri Kazanımın Değerlendirilmesi

Bias ve geri kazanım aşağıdaki yollardan biri ile değerlendirilir:

- a) Sertifikalı referans materyal kullanarak hesaplanan biasın önemi t-testi ile kontrol edilir. Hesaplanan t, t_{tablo} dan küçük ise bias önemsiz, aksi takdirde bias önemlidir.

Tablo 7: Kantitatif metotlarda Maksimum Kabul Edilebilir Bias Oranları[13]

Konsantrasyon	Bias Oranı (%)
≤ 1 ppb	(-50) – (+20)
1-10 ppb	(-30) – (+10)
≥ 10 ppb	(-20) – (+10)

- b) Yapılan geri kazanım çalışmaları sonunda bulunan geri kazanım oranları eğer yasal mevzuat veya metotta verilmişse buna göre; ancak verilmemişse aşağıdaki tabloda verilen AOAC kriterlerine göre değerlendirilir:

Tablo 8: Analit Konsantrasyonuna Göre Beklenen Geri Kazanım Oranları

Analit, %	Analit Oranı	Birim	Ortalama Geri Kazanım, %
100	1	% 100	98-102
10	10 ⁻¹	% 10	98-102
1	10 ⁻²	% 1	97-103
0.01	10 ⁻³	%0.1	95-105
0.001	10 ⁻⁴	100ppm	90-107
0.0001	10 ⁻⁵	10ppm	80-110
0.00001	10 ⁻⁶	1ppm	80-110
0.000001	10 ⁻⁷	100pbb	80-110
0.0000001	10 ⁻⁸	10ppb	60-115
0.00000001	10 ⁻⁹	1ppb	40-120

c) Gerçeklik çalışması, referans (bir başka) metotla, geçerli kılınacak/doğrulanacak metodun analiz sonuçlarını karşılaştırma şeklinde yapılmışsa, her iki metotla elde edilen sonuçlar t testi ile karşılaştırılır.

F testi, Cochran vb. testler kullanılarak, farklı konsantrasyonların RSD değerleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark olup olmadığı kontrol edilir. Fark önemsiz çıkmışsa, metodun geri kazanım oranı, bulunan verilerin aritmetik ortalaması olarak hesaplanır ve tüm konsantrasyon seviyeleri için tek bir geri kazanım verilebilir. Fark önemli çıkmışsa her bir matriks için her bir konsantrasyon seviyesinde ayrı ayrı gösterilir.

6.9 Metot Sağlamlığı (Ruggedness)

Bir metodun veya analiz prosedürünün sağlamlığı (Robustness/Ruggedness), analiz sonuçlarının, analiz koşullarındaki küçük değişiklikler karşısında etkilenmeden kalma kapasitesidir. Yani bir analiz sonucu analiz koşullarındaki küçük değişikliklere karşı hassas değilse metot sağlamdır. Sağlamlık çalışması belirli metot parametrelerinde bazı sapmaların analiz sonuçları üzerine etkisini inceler. Sağlamlık parametresi tam validasyonda

gerçekleştirilir. Daha çok metot geliştirilirken ihtiyaç duyulur. Bu çalışmanın yapılabilmesi için ön araştırma çalışmaları, analiz ön aşaması, temizleme ve analize etki eden faktörleri seçmek gerekir. Bu faktörler;

- Örnek kompozisyonu,
- Örnek miktarı,
- Üretim tarihi farklı kimyasallar,
- Kimyasal maddelerin saflığı,
- pH,
- Ekstraksiyon süresi,
- Çalkalama süresi,
- Sıcaklık,
- Basınç,
- Akış hızı,
- Kolon sıcaklığı vb olabilir.

Faktörler tanımlandıktan sonra, her bir faktör üzerinde istenen değişiklikler uygulanır. Sonuçları önemli ölçüde etkileyen faktörler belirlenir ve bunlar metot protokolünde açık bir şekilde tanımlanır.

Sağlamlık çalışması Youden desenine (Bkz. Ek- A madde 10) göre yürütülür [13].

7. KALİTATİF ANALİZLERDE VALİDASYON/VERİFİKASYON PARAMETRELERİ

Kalitatif analizlerde sonuçlar var/yok ya da tespit edildi/tespit edilemedi şeklinde raporlanır. Sayısal bir değer verilmediğinden kantitatif analizlerde olduğu gibi sayısal bir kesinlik değeri vb tespit edilemez. Kalitatif analizlerde uygulanabilecek validasyon/verifikasyon parametreleri aşağıda sıralanmıştır [11]:

- Hassasiyet (SE)
- Doğruluk (RA)
- Yanlış Negatif Oranı (FN)
- Özgüllük (SP)
- Yanlış Pozitif Oranı (FP)
- Gözlenen ve Beklenen Sonuçların Uyumu
- Minimum Tespit Sınırı (LOD)

Aşağıdaki tablo bu kriterleri belirlemek için; iki farklı kalitatif metodun karşılaştırıldığı, ya da iki tekrarın karşılaştırıldığı, ya da gerçek değer ve elde edilen sonuçların karşılaştırılarak yapıldığı değerlendirmeler için kullanılabilir.

Tablo 9: İki Farklı Metot, İki Farklı Çalışma veya Elde Edilen Sonuçlarla Beklenen Sonuçların Karşılaştırılması Tablosu

		Metot 1 / Çalışma 1 / Elde Edilen Sonuç		Toplam
		Pozitif / Tespit Edildi	Negatif / Tespit Edilemedi	
Metot 2 / Çalışma 2 / Beklenen Sonuç	Pozitif/Tespit Edildi	N_{11}	N_{12}	$N_{1_}$
	Negatif/Tespit Edilemedi	N_{21}	N_{22}	$N_{2_}$
Toplam		$N_{_1}$	$N_{_2}$	$N = N_{1_} + N_{2_}$

Bu tablonun iki metodun karşılaştırılması için kullanılması halinde:

N_{11} : Her iki metotta da pozitif olan numune sayısı

N_{12} : Metot 1 ile negatif, metot 2 ile pozitif bulunan numune sayısı

N_{21} : Metot 1 ile pozitif, metot 2 ile negatif bulunan numune sayısı

N_{22} : Her iki metotta da negatif bulunan numune sayısı

7.1 Hassasiyet (SE)

Pozitif olarak elde edilmesi beklenen sonuçlardan pozitif olanların, toplam pozitif olarak elde edilmesi beklenen sonuçlara oranıdır. İki metodun karşılaştırılması ya da elde edilenle beklenen sonucun karşılaştırılmasında hassasiyet şuna göre hesaplanır:

$$SE = N_{11}/N_{1_}$$

$$\text{Rölatif SE (\%)} = 100 \times N_{11}/N_{1_}$$

İki çalışmanın karşılaştırılmasında hassasiyet aşağıdaki formüle göre hesaplanır:

$$SE = (2N_{11} + N_{12} + N_{21})/2N$$

$$\text{Rölatif SE (\%)} = 100 \times (2N_{11} + N_{12} + N_{21})/2N$$

Metot validasyonunda/verifikasyonunda metotlar, hassasiyetleri %90 veya daha yüksek olarak bulunmuşsa kabul edilebilir olarak değerlendirilir.

7.2 Doğruluk (RA)

İki farklı metot ile elde edilen sonuçların, çalışmaların veya beklenen sonuçlar ile elde edilen sonuçların uyum derecesidir.

$$\text{RA} = (N_{11} + N_{22})/N$$

$$\text{Rölatif RA (\%)} = 100 \times (N_{11} + N_{22})/N$$

Metot validasyon/verifikasyonunda metotlar, doğrulukları %90 veya daha yüksekse kabul edilebilir olarak değerlendirilebilirler.

7.3 Yanlış Negatif Oranı (FN)

Pozitif olarak beklenirken negatif olarak elde edilen sonuçların, pozitif olarak elde edilmesi beklenen sonuçlara oranı:

$$\text{FN} = N_{12}/N_{1_} = 1 - \text{SE}$$

FN = 1 – SE olduğu için, SE belirlenmişse FN fazladan bir bilgi sağlamamaktadır.

Metot validasyon/verifikasyonunda metodun kabul edilebilir olarak değerlendirilmesi için yanlış negatif oranı %10'u aşmamalıdır.

7.4 Özgüllük (SP)

Negatif olarak elde edilmesi beklenen sonuçlardan negatif olarak elde edilenlerin, toplam negatif olarak beklenenlere oranı:

$$\text{SP} = N_{22}/N_{2_}$$

$$\text{Rölatif SP} = 100 \times N_{22}/N_{2_}$$

Metot validasyon/verifikasyonunda metotlar, özgüllükleri %90 veya daha yüksekse kabul edilebilir olarak değerlendirilebilirler.

7.5 Yanlış Pozitif Oranı (FP)

Negatif olarak elde edilmesi beklenen sonuçlardan pozitif olarak elde edilenlerin, toplam negatif olarak elde edilmesi beklenen sonuçlara oranı

$$FP = N_{21}/N_{2_} = 1 - SP$$

FP = 1 – SP olduğu için, SP belirlenmişse FP fazladan bir bilgi sağlamamaktadır.

Metot validasyon/verifikasyonunda metodun kabul edilebilir olarak değerlendirilmesi için yanlış pozitif oranı %10'u aşmamalıdır.

7.6 Gözlenen ve Beklenen Sonuçların Uyumu

Beklenen (gerçek) sonuçlar ile gözlenen (verifikasyon çalışmasında elde edilen) sonuçların istatistiksel olarak %90 güven aralığında ne oranda uyumlu olduğunu belirlemek için Cohen's Kappa Coefficient Test kullanılır. Kappa değeri %90 güven aralığında aşağıdaki formüle göre hesaplanır:

$$Kappa (K) = \frac{p_0 - p_e}{1 - p_e} \quad p_0 = \frac{N_{11} + N_{22}}{N} \quad p_e = \frac{(N_{1_} \times N_{_1}) + (N_{2_} \times N_{_2})}{N^2}$$

N_{11} : Gerçekte pozitif olup, analiz sonucunda da pozitif saptanan örnek sayısı

N_{22} : Gerçekte negatif olup, analiz sonucunda da negatif saptanan örnek sayısı

$N_{1_}$: Gerçekte pozitif olan toplam örnek sayısı

$N_{2_}$: Gerçekte negatif olan toplam örnek sayısı

$N_{_1}$: Analiz sonucunda pozitif saptanan toplam örnek sayısı

$N_{_2}$: Analiz sonucunda negatif saptanan toplam örnek sayısı

N: Çalışmada kullanılan toplam örnek sayısı

Değerlendirme;

$K \leq 0.20 \rightarrow$ Zayıf uyum

$K \quad 0.21-0.40 \rightarrow$ Kötü uyum

K 0.41-0.60 → Orta uyum

K 0.61-0.80 → İyi uyum

K ≥ 0.80 → Çok iyi uyum

Beklenen ve gözlenen sonuçlar arasında istatistiksel olarak bir fark olup olmadığını belirlemek için de McNemar Chi-kare Test kullanılır. Bu istatistiksel test sonucunda X^2 (Chi-kare) değeri 3,84 ve üzerinde çıkarsa beklenen ve gözlenen sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı (%95 güven aralığında) anlamına gelmektedir. X^2 (Chi-kare) değeri aşağıdaki formüle göre hesaplanır:

$$X^2 = \frac{(|N_{12}-N_{21}|-1)^2}{N_{12}+N_{21}}$$

N_{12} : Gerçekte pozitif olmasına rağmen, analiz sonucunda negatif saptanan örnek sayısı

N_{21} : Gerçekte negatif olmasına rağmen, analiz sonucunda pozitif saptanan örnek sayısı

Değerlendirme

$X^2 < 3.84$ → Pozitiflerin oranı, beklenenlerden istatistiksel olarak önemli ölçüde farklı değildir (%95 güvenle)

$X^2 \geq 3.84$ → Pozitiflerin oranı, beklenenlerden istatistiksel olarak önemli ölçüde farklıdır (%95 güvenle)

7.7 Minimum Tespit Sınırı (LOD)

Bir metodun hedef analiti doğru ve güvenilir olarak saptayabildiği en küçük seviyedir. Bu seviyeyi laboratuvarında belirlemek için farklı seviyelerde kirlenme yapılarak metodun tesbit edilebileceği en düşük değer belirlenir ve belirlen bu seviyede en az 6 analiz gerçekleştirilir. Sonuçların güvenilir olmadığı seviye minimum tespit limitidir. Metotta ve mevzuatta aksi belirtilmemişse LOD_{50} (pozitif ve negatif sonuçların %50 olduğu seviye) aşağıdaki gibi bir çalışma ile tespit edilir.

Tablo 10: Örnek LOD Çalışması Tablosu

Konsantrasyon	Pozitif	Negatif	Yanlış Negatif
1. Seviye	10	0	%0
2. Seviye	9	1	%10
3. Seviye	8	2	%20
4. Seviye	7	3	%30
5. Seviye	6	4	%40
6. Seviye	5	5	%50
7. Seviye	4	6	%60

LOD seviyesi çalışma öncesi tahmin edilebiliyorsa tek seviyede çalışmak yeterli olur

7.8 Validasyonun/Verifikasyonun Değerlendirilmesi

Validasyon/Verifikasyon çalışmaları sonunda bulunan sonuçlar;

Yasal gereklilikler,

Standart metottaki performans değerleri (örn. kesinlik için bulunan RSD_r / RSD_R ve r / R değerleri ve gerçeklik için bulunan geri alma değerleri vb),

Uluslararası kabul görmüş metot performans kriterleri,

Müşteri istekleri ile karşılaştırılarak değerlendirilir

Amaca uygun bulunan metotlar rutin kullanıma alınır.

7.9 Validasyon/Verifikasyonun Raporunun Yazılması

Validasyon/Verifikasyon çalışmaları sırasında elde edilen veriler iyi saklanmalı, gerektiğinde yeniden hesaplamaya uygun olarak sınıflandırılmalı ve dosyalanmalıdır. Tüm çalışmaların ve değerlendirmelerin özeti olacak şekilde **EK B'deki gibi** bir rapor **Validasyon/Verifikasyon Raporu (ÖRNEK)** hazırlanmalıdır.

8. KİMYASAL ve FİZİKSEL ANALİZERDE YETKİNLİK VERME

8.1 Kimyasal Analizlerde Yetkinlik Verme

Validasyon/verifikasyon çalışması yapılmış ve bu çalışmalarda yer almamış (laboratuvarda olup çalışmalara katılmamış veya yeni gelmiş) personele uygun eğitim sürecinden sonra ilgili analiz metodu için aşağıdaki çalışmalardan biri veya bir kaç uygulanarak yetkinlik verilebilir.

8.1.1 Kesinlik Çalışması ile Yetkinlik Verme

8.1.1.1 Tekrarlanabilirlik ve Tekrar Üretilbilirlik

Yetkinlik verilecek analiste validasyon / verifikasyon çalışmalarında kullanılmış ve yüksek standart sapmaya veya rölatif standart sapmaya (en kötü değere) sahip bir numune seçilir MRL veya LOQ seviyesinde, aynı koşullarda 6 tekrarlı analiz yaptırılır ve standart sapması hesaplanır. Verilerin değerlendirilmesi 6.5.1'deki anlatılan yollardan birine göre yapılır veya validasyon/verifikasyon raporundaki tekrar üretilebilirlik limiti ile karşılaştırılarak yapılır.

8.1.2 Gerçeklik Çalışması ile Yetkinlik Verme

8.1.2.1 Sertifikalı Referans Madde

Söz konusu analiz için analitik değerleri belirli olan numune (CRM/SRM/RM) tedarik edilir ve 6 tekrarlı çalışma yaptırılır. Bu numunenin ilgili analiz parametresi için alt ve üst güven sınırları ($k=2$ için % 95 güven aralığında) referans numunenin sertifikasında belirtilmiştir. Sonucun CRM sertifikasında belirtilen değerler arasında olup olmadığı kontrol edilir. Eğer yetkinlik verilecek personelin sonucu sertifikada belirtilen aralıkta ise personele yetkinlik verilir.

8.1.2.2 Geri Kazanım

Söz konusu analizin kapsamında analit içermeyen numuneye ya da değeri bilinen (kör) numune içine ekleme (kirlenme) yapılır. Değeri bilinen (kör) numunenin değer tespiti için 6 tekrarlı analiz çalışması yapılmalıdır. Geri kazanım çalışmasında metodun

validasyon/verifikasyon çalışmasında en kötü (sınır değere en yakın) geri kazanım değerine sahip numunede bir seviye veya yüksek standart sapmaya veya rölatif standart sapmaya (en kötü değere) sahip bir numunede MRL düzeyi seçilebilir. Analizde bulunan sonuç metoda, validasyon raporuna veya yasal gerekliliklere göre veya 6.5.2'deki geri kazanım kabul kriterleri dikkate alınarak değerlendirilir ve analiste yetkinlik verilir. Laboratuvar analiz sonucunu geri kazanıma göre düzelterek veriyorsa, yetkinlik verilen personelin geri kazanımı laboratuvarın geri kazanım aralığında değil ve yasal limitleri karşılıyorsa laboratuvarın geri kazanım değeri revize edilir.

8.1.3 Kalite Kontrol (QC) numunesi ile yetkinlik verme

Bu amaçla önceden değeri belirlenmiş QC numunesi ile personele çalışma yaptırılır, QC numunesinin ortalama değeri gerçek değer olarak kabul edilir. En az 6 tekrarlı analiz çalışması yapılmalıdır. Yapılan çalışmada personelin sonuçlarının QC için belirlenen $\mp 2s$ (uyarı limiti) değeri içerisinde olması durumunda veya validasyon/verifikasyon kriterlerini karşılamaması durumunda yetkinlik verilir.

8.1.3.1 Yeterlilik Testi Numunesi Kullanım

Laboratuvar belirlenen analiz metodunda daha önceden yeterlilik testine katılmış, artan test numunesini uygun koşullarda saklamış ise ve saklama süresi dolmamış veya analit stabil ise bu test numunesi ile personele en az 6 tekrarlı çalışma yaptırılır. Sonucun z-değerlerini sağlayıp sağlamadığı kontrol edilir. z değerinin $-2 \leq z \leq 2$ içerisinde olması durumunda yetkinlik verilir. Yeterlilik testindeki değer gerçek değer olarak kabul edilebilir ve t-testi ile de karşılaştırma yapılabilir.

8.1.4 Yetkin Personel ile Karşılaştırma

Yeni personel ve yetkin (validasyona veya verifikasyona katılmış) personele 1 matrikste aynı koşullarda 6 tekrarlı analiz yaptırılır. Validasyon/Verifikasyon çalışmasında en yüksek standart sapmaya veya rölatif standart sapmaya sahip personel ile her iki analiste ait standart sapmalar/rölatif standart sapmalar F testi ile karşılaştırılır. Analistin tekrarlanabilirlik standart sapması yetkin personel ile uyumlu olmalıdır. Veya her iki analiste ait ortalamalar

hesaplanır. Yetkin personelin ortalaması ile yetkinlik alacak personelin ortalaması t-testi ile karşılaştırılır. İki personelin ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmalıdır.

8.2 Yetkilendirmenin Raporlandırılması

Personelin yetkinliği için yapılan çalışmaların sonuçları validasyon raporuna ek olarak bulundurulur. Sonuçlar validasyon/verifikasyon raporundaki sonuçlarla uyumlu bulunmuş ise Validasyon/Verifikasyon Raporunun veya Belirsizlik Raporunun değiştirilmesine gerek yoktur.

8.3 Personelin Cihaz Yeterliliği

Personelin cihazlarda yeterlilik kazanması için cihaz teknik servisinden eğitim alması veya birim sorumlusunun gözetiminde, önceden yeterlilik almış personel tarafından cihaz kullanımının öğretilmesi gerekir. Bölüm sorumlusunun görüşleri doğrultusunda personele cihaz kullanımı için yeterlilik verilir. Yeni alınan kromatografik ve spektrometrik cihazlarda teknik servisin verdiği eğitim sertifikası o analistin cihazı kullanması için yeterlidir.

8.4 Fiziksel Analizlerde Yetkinlik Verme

Görsel olarak yabancı madde, bozuk dane, kırık dane vb. analizler yapılmaktadır. Bu analizler için önce bu konuda eğitim almış personel tarafından teorik ve uygulamalı olarak eğitim verilir, eğitim sonunda yazılı, uygulamalı veya gözleme dayalı olarak değerlendirme yapıldıktan sonra yetkinlik verilir.

8.5 Kalitatif Analizlerde Yetkinlik Verme

Yetkin analist ile birlikte yeni personel en az 3 pozitif ve 3 negatif örnek çalışmalıdır. Eğer pozitif doğal örnek bulunamazsa kirletme çalışması yapılır. İki analist sonuçları arasında en az % 80 uyum olması durumunda personele yetkinlik verilir.

9. LABORATUVARIN VEYA CİHAZLARIN TAŞINMASI SONRASI YAPILACAK ÇALIŞMALAR

9.1 Cihazların Kontrolü

Taşınmadan dolayı performansı etkilenebilecek cihazların kalibrasyonları ve performans kontrolleri yaptırılır. Bu amaçla enstrumental cihazların taşınma sonrası OQ/PV testlerinin yaptırılarak, taşınmanın cihaz performansını olumsuz yönde etkilemediğine dair ispatı yapılmalıdır. Analize etki eden ve kalibrasyon gerektiren diğer cihazların (terazi, kül fırını, etüv, su banyosu gibi) akredite bir kuruluş tarafından kalibrasyonu yaptırılır ve kayıt altına alınır. Kalibrasyon ve OQ/PV testleri sonucunda bir değerlendirme raporu hazırlanarak eski ve yeni değerler karşılaştırılır.

9.2 Hassasiyet

Taşınmadan veya yer değiştirmeden kaynaklı olarak cihazın hassasiyetinde bir farklılık olup olmadığı yeniden irdelenmelidir. Bu amaçla validasyonda/verifikasyonda kullanılmış olan bir matrikste LOD ve LOQ çalışması yapılır. Sonuçlar önceki validasyon/verifikasyon raporundaki LOD ve LOQ değeri ile istatistiksel olarak karşılaştırılır. Yeni yapılan çalışma sonuçlarının ilk yapılan çalışmadan küçük olması durumunda veya istatistiki olarak fark önemsiz olursa ilk değer kullanılmaya devam edilebilir. Aksi durumda validasyonda/verifikasyonda yapılmış tüm LOD ve LOQ çalışmaları tekrarlanır. Taşınmadan kaynaklı hassasiyette bir değişim olup olmadığının kontrolünün, hassasiyetinin en düşük analiz metodu ile yapılması yeterlidir. Eşdeğer metotlarda aynı cihaz için tek bir çalışma yapılması yeterlidir.

9.3 Gerçeklik

Gerçeklik çalışması CRM, QC, laboratuvarlar arası karşılaştırma numunesi, yeterlilik testi numunesi, kirletilmiş veya değeri belirlenmiş numune kullanılarak yapılabilir. Cihaz/laboratuvar taşınmadan önce ve taşındıktan sonra bu numunelerden biri veya bir kaç ile 6 tekrarlı çalışma yapılarak, çalışma sonuçları istatistiksel olarak (F testi, t-testi vb ile) değerlendirilir. Taşınma öncesi ve sonrası elde edilen sonuçlar arasında istatistiksel olarak önemli bir farkın olmaması durumunda önceki validasyon/verifikasyon ve belirsizlik

sonuçlarının kullanılmasına devam edilir. İstatistiksel olarak farkın önemli çıkması durumunda verifikasyon çalışmalarının tamamı yenilenir. Eşdeğer (aynı cihaz, aynı dedektör vb) metotlarda aynı cihaz için tek bir çalışma yapılması yeterlidir.

9.4 Çevresel Faktörlerin Kontrolü

Yeni ortam şartlarının laboratuvar için uygun olup olmadığını belirlemek için kimyasal analiz, fiziksel analiz vb. birimler için kullanılan odalarda sıcaklık ve nem ölçümleri yapılır. Yapılan ortam sıcaklığı ve nem kontrolleri kayıt altına alınır. Sonuçların kabul kriterleri içerisinde olduğu ve taşınma öncesi durumla uyumlu olduğu gösterilir.

10. KALİTE KONTROL PLANLARI

Kullanımda olan metodun veya validasyonu/verifikasyonu tamamlanmış bir metodun performansı periyodik olarak değerlendirilmelidir. Bu önceden belirlenmiş aralıklarla kirletilmiş/sertifikalı referans örnekle, rutin numunelerle, yeterlilik testleriyle, laboratuvarlar arası karşılaştırma testleriyle yapılabilir. Laboratuvar bu amaçla her metot için o metodun özelliklerine göre kalite kontrol parametreleri belirler ve uygular. **Kimyasal ve Fiziksel Analizlerde, Laboratuvarın Genel alışma Presibi ve Analizi Metotları Kalite Kontrol Uygulama Rehberi** dikkate alınır.

11. EKLER

11.1 EK:A-İSTATİSTİKSEL TESTLER

11.1.1 F Testi (İki Farklı Varyansın Karşılaştırılması)

İki standart sapma arasındaki farkın önemli olup olmadığını test etmek için kullanılır.

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2}$$

s_1^2 : Büyük olan standart sapma

s_2^2 : Küçük olan standart sapma

Sonuçlar **F Dağılımı Tablosu (P.18.EK.06)**'ndan yararlanılarak yorumlanır. Formülden elde edilen F değeri, kritik tablo değerinden küçükse aralarındaki fark önemsizdir; büyükse önemlidir.

F-test sadece 2 farklı standart sapmanın karşılaştırılması için kullanılabileceğinden, 3 farklı personel ve 3 farklı seviye gibi uygulamalarda sonuçlar karşılaştırılırken ANOVA testi vb testler kullanılabilir. F-test uygulanırken büyük olan standart sapma bölüm kısmında küçük olan ise bölen kısmında olmalıdır.

11.1.2 Cochran's Test

Cochran testi, ikiden fazla varyansın karşılaştırılması için kullanılır. En büyük varyans ile diğer varyanslar arasındaki farkın önemli olup olmadığını testidir. Testin kısıtlaması örneklerin normal dağılım gösterdiği varsayılır ve her bir örnek sayısı gruplarda eşit sayıdadır.

$$C = \frac{s_{\text{maks}}^2}{\sum_{t=1}^p s_t^2}$$

s_{maks}^2 : Gruptaki en büyük varyans

s_t^2 : Diğer varyansların her biri

Elde edilen değer tablodaki değerle karşılaştırılır.

a) Değer kritik değerine %5'ine eşit veya bu değerden daha az ise, denenen madde doğru olarak kabul edilir.

b) Değer kritik değerin %5'inden büyük ve kendi kritik değerinin %1'inden küçük veya buna eşit ise, denenen madde uzakta kalan olarak adlandırılır ve tek bir yıldız işareti ile işaretlenir.

c) Değer kritik değerin %1'inden daha büyük ise, madde istatistiki açıdan değerlendirme dışı bırakılan olarak adlandırılır ve çift yıldız işareti ile işaretlenir.

11.1.3 Grubbs' Testi

Tüm değerler küçükten büyüğe doğru sıralanır. Daha sonra şüpheli durumlar değerlendirilir.

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i$$

$$s = \sqrt{\frac{1}{(n-1)} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}$$

Büyük Değer Şüphe Altındaysa

$$G_n = \frac{(X_n - \bar{X})}{s}$$

Küçük Değer Şüphe Altındaysa

$$G_1 = \frac{(\bar{X} - X_1)}{s}$$

İki Büyük Değer Şüphe Altındaysa

$$G = \frac{\sum_{i=1}^{i=n-2} (X_i - \bar{X}_{1...n-2})^2}{\sum_{i=1}^{i=n} (X_i - \bar{X}_{1...n})^2}$$

İki Küçük Değer Şüphesi Altındaysa

$$G = \frac{\sum_{i=3}^{i=n} (X_i - \bar{X}_{3...n})^2}{\sum_{i=1}^{i=n} (X_i - \bar{X}_{1...n})^2}$$

\bar{X} : Tüm değerlerin ortalaması

s : Tüm değerlerin standart sapması

X_n : Analiz sonuçları küçükten büyüğe sıralandığında en sondaki değer

X_1 : Analiz sonuçları küçükten büyüğe sıralandığında en baştaki değer

X_i : Analiz sonuçlarının her biri

n : Analiz sayısı

$\bar{X}_{1...n-2}$: Analiz sonuçları küçükten büyüğe sıralandığında en sondaki iki değer dışındaki değerlerin ortalaması

$\bar{X}_{3...n}$: Analiz sonuçları küçükten büyüğe sıralandığında baştaki 3. değerden itibaren olan değerlerin ortalaması

11.1.4 Dixon's Q Test

Tekrar analiz sonuçlarımız arasında bulunan şüpheli (aşırı düşük ve aşırı yüksek) bir sonucun ortalamaya katılıp katılmayacağı kararını verebilmek için uygulanır. Veri grubundaki analiz sayısı 25'ten fazla ise Grubbs testi uygulanır.

Öncelikle analiz sonuçları küçükten büyüğe doğru sıralanır. Aşağıdaki tablodan faydalanarak uygun formül seçilir ve Q değeri hesaplanır.

Değerlerin sayısı	Q eğer en büyük değer şüpheli altındaysa	Q eğer en küçük değer (X ₁) şüpheli altındaysa
$3 \leq n \leq 7$	$(X_n - X_{n-1}) / (X_n - X_1)$	$(X_2 - X_1) / (X_n - X_1)$
$8 \leq n \leq 10$	$(X_n - X_{n-1}) / (X_n - X_2)$	$(X_2 - X_1) / (X_{n-1} - X_1)$
$11 \leq n \leq 13$	$(X_n - X_{n-2}) / (X_n - X_2)$	$(X_3 - X_1) / (X_{n-1} - X_1)$
$14 \leq n \leq 25$	$(X_n - X_{n-2}) / (X_n - X_3)$	$(X_3 - X_1) / (X_{n-2} - X_1)$

n : Analiz sayısı

X₁ : Analiz sonuçları küçükten büyüğe sıralandığında en baştaki değer

X₂ : Analiz sonuçları küçükten büyüğe sıralandığında baştan ikinci değer

X₃ : Analiz sonuçları küçükten büyüğe sıralandığında baştan üçüncü değer

X_n : Analiz sonuçları küçükten büyüğe sıralandığında en sondaki değer

X_{n-1} : Analiz sonuçları küçükten büyüğe sıralandığında en sondan bir önceki değer

X_{n-2} : Analiz sonuçları küçükten büyüğe sıralandığında en sondan iki önceki değer

Hesaplanan Q değeri, **Dixon's Q Testi Kritik Değerleri Tablosu (P.18.EK.07)**'nden % 5'lik önem seviyesine ve uygun örnek sayısına karşılık gelen değerle karşılaştırılır.

Hesaplanan Q değeri, tablo değerinden büyükse şüpheli analiz sonucu atılır, ortalamaya katılmaz.

11.1.5 t-Testi

11.1.5.1 t-Testi (Geri Kazanımın 1'den Farkının Önemi Testi)

$$t = |\bar{x} - \mu| \frac{\sqrt{n}}{s} \quad \text{veya} \quad t = \frac{|\bar{x} - \mu|}{s/\sqrt{n}}$$

\bar{x} : Laboratuvarın analiz sonuçları ortalaması

μ : Gerçek değer, beklenen değer

s : Laboratuvarın analiz sonuçlarının standart sapması

n : Analiz sayısı

11.1.5.2 t-Testi (İki Metotla/Cihazla vs. Yapılan Analiz Sonuçlarının Ortalamasının Karşılaştırılması)

İki farklı metotla elde edilen sonuçlar arasındaki farkın önemli olup olmadığı t testi ile belirlenir.

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{\text{birleşik}} * \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \quad S_{\text{birleşik}}$$
$$= \sqrt{\frac{(n_1 - 1) * s_1^2 + (n_2 - 1) * s_2^2 + \dots + (n_n - 1) * s_n^2}{(n_1 - 1) + (n_2 - 1) + \dots + (n_n - 1)}}$$

\bar{X}_1 : Birinci metotla/cihazla vs. yapılan analiz sonuçlarının ortalaması

\bar{X}_2 : İkinci metotla/cihazla vs. yapılan analiz sonuçlarının ortalaması

n_1 : Birinci metotla/cihazla vs. yapılan analiz sayısı

n_2 : İkinci metotla/cihazla vs. yapılan analiz sayısı

Sbirleşik : İki metotla/cihazla vs. yapılan analiz sonuçlarının birleştirilmiş standart sapması

Formülden elde edilen t değeri, uygun serbestlik derecesindeki t'nin kritik değeri ile karşılaştırılır (% 97.5 güven seviyesinde, **t- Dağılımı Tablosu (P.18.EK.05)**'dan faydalanarak).

Hesaplama sonucu bulunan t değeri tablodaki kritik t değerinden büyükse iki metot sonucunun ortalamaları arasındaki fark önemlidir; küçükse aralarındaki fark önemsizdir şeklinde yorumlanır.

11.1.6 z Testi

$$z = \frac{(X - X_a)}{\sigma_{YT}}$$

X : Yeterlilik testinde laboratuvarın sonucu

X_a : Yeterlilik testinde analit için atanan değer

σ_{YT} : Yeterlilik testi standart sapması

-2 ≤ z ≤ +2 ise laboratuvar sonucu ile yeterlilik testindeki atanan değer arasındaki fark, %95 güvenle istatistiksel olarak önemsizdir.

11.1.7 ANOVA Testi

11.1.7.1 Elle Hesaplama

ANOVA Testi, bir çalışmada ikiden fazla sayıdaki veri gruplarının karşılaştırılması için kullanılır. Gruplar arasında fark olup olmadığını gösterir, ancak fark varsa bu farkın hangi gruplar arasında olduğunu göstermez.

$$F = MSB/MSE$$

$$MSB = SSF/d_{f2}$$

$$MSE = SSE/d_{f1}$$

$$d_{f1} = p - 1$$

$$d_{f2} = n_{\text{toplam}} - p$$

$$\bar{X} = \left(\frac{n_1}{n_{\text{toplam}}} \right) * \bar{x}_1 + \left(\frac{n_2}{n_{\text{toplam}}} \right) * \bar{x}_2 + \dots + \left(\frac{n_n}{n_{\text{toplam}}} \right) * \bar{x}_n$$

$$SSF = n_1(\bar{x}_1 - \bar{x})^2 + n_2(\bar{x}_2 - \bar{x})^2 + \dots + n_n(\bar{x}_n - \bar{x})^2$$

$$SSE = [(n_1 - 1)s_1^2] + [(n_2 - 1)s_2^2] + \dots [(n_n - 1)s_n^2]$$

n= Grupların örnek sayıları

\bar{x}_1 =Grupların ortalamaları

\bar{x} =Ağırlıklı ortalama

SSF= Gruplar arası hataların karelerinin toplamı

SSE= Grup içi hataların karesinin toplamı

df= Serbestlik derecesi (F tablosunda kullanılan, df1 için F tablosunda dikey sütündeki, df2 için yatay sütündeki değer alınır.)

p= grup sayısı

11.1.7.2 Office programı ile Hesaplama

Office programı Excel içinde veri çözümlene bölümünden “ANOVA Tek Etken” seçilerek gruplar arasındaki varyans analizi yapılabilir. Bu yolla farklı şekillerde gruplandırılmış (örneğin; analist, cihaz, gün, laboratuvar, metot, vs.) veri grubunun toplam varyasyonu (gruplar arası ve grup içi varyansların kombinasyonundan) elde edilebilir.

Veri grupları sütunlarda veya satırlarda yazılmış olabilir. “ANOVA Tek Etken” seçildikten sonra bu belirtilir. Çıkış Aralığı hücresi de işaretlendikten sonra gelen ANOVA Tablosu aşağıdaki gibi bir tablodur:

ANOVA Tablosu

Varyans Kaynağı	Kareler Toplamı (SS)	Serbestlik Derecesi (df)	Kareler Ortalaması (MS)	F	P Değeri	F _{ölçüt} (F _{crit})
Gruplar Arasında	SS _b	p-1	MS _b = SS _b / (p-1)	MS _b / MS _w		
Gruplar İçinde	SS _w	N-p	MS _w = SS _w /(N-p)			
Toplam	SS _{tot} = SS _b + SS _w	N-1				

Tablodaki F, F_{ölçüt} ve P değerleri kullanılarak gruplar arasındaki (varyans hakkında direkt olarak sonuç çıkarılabilir. $F \leq F_{ölçüt}$ ise gruplar arasındaki fark önemsizdir, tersi durumda gruplar arasındaki fark önemlidir.

Keskinlik değerleri (s_r ve s_R) aşağıdaki formüllerle hesaplanabilir:

1) Tekrarlanabilirlik standart sapması (s_r) “Gruplar İçinde Kareler Ortalamasının” kareköküne eşittir:

$$s_r = \sqrt{MS_w}$$

2) Gruplar Arasındaki varyansın (s_b) toplam varyansa katkısı da ANOVA Tablosundan hesaplanabilir:

$$s_b = \sqrt{\frac{MS_b - MS_w}{n}}$$

3) Laboratuvar içi tekrar üretilebilirlik standart sapması (s_R), yukarıdaki iki bileşenin (Gruplar İçinde ve Gruplar Arasında varyansın) birleştirilmesi ile hesaplanabilir:

$$s_R = \sqrt{s_r^2 + s_b^2}$$

11.1.8 Mandel's Uygunluk Testi (Kalibrasyon Grafiğinin Doğrusallık Kontrolü) [5]

Linearitenin matematiksel olarak uygunluğunu test etmek için kullanılır. Bunun için birinci dereceden kalibrasyon fonksiyonu, ikinci dereceden kalibrasyon fonksiyonu ve bunların standart sapmaları kullanılır:

$$F = \frac{[(n - 2) s_{y_1}^2 - (n - 3) s_{y_2}^2]}{s_{y_2}^2}$$

$y = a+bx$; birinci dereceden (lineer) kalibrasyon fonksiyonu

s_{y_1} ; Birinci dereceden kalibrasyon fonksiyonunun standart sapması

$y = a+bx+cx^2$; ikinci dereceden (kuadratik) kalibrasyon fonksiyonu

s_{y_2} ; İkinci dereceden kalibrasyon fonksiyonunun standart sapması

n : Kalibrasyon grafiği çizdirilirken seçilen konsantrasyon seviyelerinin sayısı

Elde edilen F değeri, F tablo ($f_1 = 1, f_2 = N-3, P = \%99$) değerleri ile karşılaştırılır.

Eğer hesap yoluyla elde edilen $F \leq F$ tablo ise ikinci dereceden kalibrasyon fonksiyonu önemli ölçüde daha iyi bir uygunluk sağlamayacaktır, kalibrasyon fonksiyonu lineerdir.

Eğer hesap yoluyla elde edilen $F > F$ tablo ise doğrusallık (linearite) uygun değildir demektir. Bu durumda analitik işlemler tek tek kontrol edilmeli, eğer mümkünse iyileştirilmelidir. Eğer doğrusallık (linearite) halen sağlanamıyorsa yeterli linearite elde edilebilecek şekilde, aralık daraltılarak çalışılmalıdır.

11.1.9 Rezidüel Analizi [5]

Kalibrasyon eğrisinin uygunluğunu test etmek için kullanılan bir yoldur.

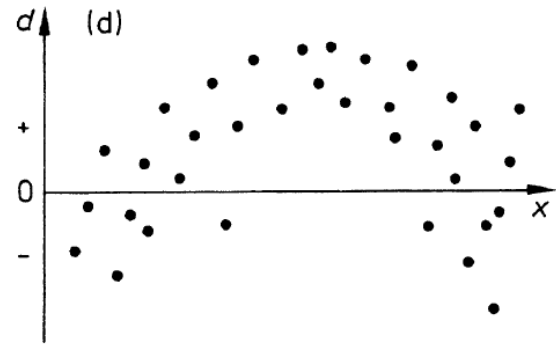
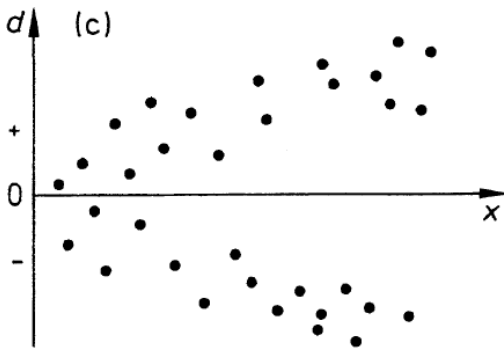
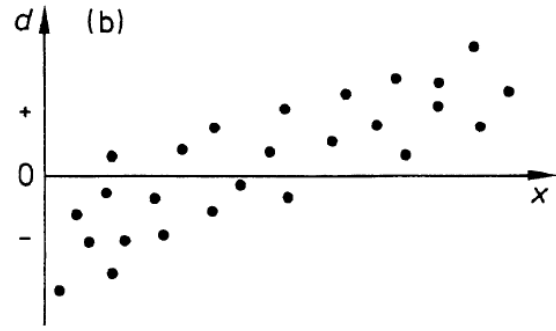
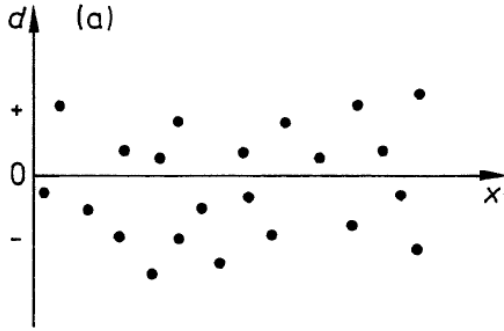
$$d_i = \hat{y}_i - y_i$$

d_i : Rezidüel, gözlem sonuçlarının kalibrasyon eğrisinden olan dikey uzaklıklarıdır

y_i : Gözlenen değer

\hat{y}_i : y_i 'lerin regresyon fonksiyonundan hesaplanan değeri

Eğer seçilen kalibrasyon yaklaşımı doğru ise rezidüeller normal dağılım gösterir (a). Eğer rezidüeller bir başka eğilim gösteriyorsa (b, c, d) kullanılan regresyon yaklaşımı doğrulanmalıdır. Örneğin (d)'deki gibi bir durumda ikinci dereceden fonksiyon hesaplanmalıdır.



- İdeal bir görünüm, örneğin seçilen model yaklaşım doğru,
- Lineer bir eğilim var, muhtemelen yanlış bir yaklaşım veya hesaplama hatası,
- Artan varyanslar, örneğin varyansların homojen olmayışı,
- Lineer olmayan bir görüntü, yanlış regresyon fonksiyonu seçiminin sonucu,

11.1.10 Youden İstatistiği [13]

3 faktörlü ve 7 faktörlü deney deseni oluşturulur. A, B, C,, G analize etki ettiği düşünülen faktörlerdir; artılar (+) orijinal parametreleri, eksiler (-) değiştirilen parametreleri gösterir:

Youden Kısmi Faktöriyel (3 Faktörlü) Sağlamlık Testi Deney Deseni

Deney	Faktörler			Sonuçlar
	A	B	C	
1	+	+	+	Y ₁
2	-	+	-	Y ₂
3	+	-	+	Y ₃
4	-	-	-	Y ₄

Youden Kısmi Faktöriyel (7 Faktörlü) Sağlamlık Testi Deney Deseni

Deney	Faktörler							Sonuçlar
	A	B	C	D	E	F	G	
1	+	+	+	+	+	+	+	Y ₁
2	+	+	-	+	-	-	-	Y ₂
3	+	-	+	-	+	-	-	Y ₃
4	+	-	-	-	-	+	+	Y ₄
5	-	+	+	-	-	+	-	Y ₅
6	-	+	-	-	+	-	+	Y ₆
7	-	-	+	+	-	-	+	Y ₇
8	-	-	-	+	+	+	-	Y ₈

Öncelikle A faktöründen G Faktörüne kadar her faktörün mutlak etkisi (bias) aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$E_A = \frac{\sum Y_{A+} - \sum Y_{A-}}{4}$$

E_A : A Faktörü için hesaplanan etki

$\sum Y_{A+}$: A Faktörünün artı (+) olanlarının sonuçlarının toplamı ($Y_1 + Y_2 + Y_3 + Y_4$; $n=4$)

$\sum Y_{A-}$: A Faktörünün eksi (-) olanlarının sonuçlarının toplamı ($Y_5 + Y_6 + Y_7 + Y_8$; $n=4$)

Bu faktörlerin etkileri iki yolla değerlendirilir:

1) Aşağıdaki formülle sağlamlık çalışması için her bir faktörün etkisi için standart sapma hesaplanır:

$$s_E = 2 \sum \frac{E_i^2}{n}$$

Hesaplanan standart sapmalar tekrar üretilebilirlik standart sapması ile karşılaştırılır. Sağlamlık çalışmasından elde edilen standart sapmalar, tekrar üretilebilirlik standart sapmasından küçük ise metot ilgili faktör için sağlam olarak değerlendirilir.

2) Sağlamlık, t testi uygulayarak değerlendirilebilir.

$$t = \frac{E_i * \sqrt{n}}{s_E * \sqrt{2}}$$

E_i : Hesaplanan etkilerin her biri

n : Faktörlerin toplam sayısı

s_E : Etkilerin standart sapması

Hesaplanan t değeri $v=n-1$ serbestlik derecesinde t'nin kritik değeri (%97.5 güven seviyesindeki değeri) ile karşılaştırılır (örn. $df = 6$ için %97.5 güven seviyesinde $t = 2.45$ 'tir). Hesaplanan t, t'nin tablo değerinden küçükse ilgili faktör için metot sağlam; aksi takdirde hassas olarak değerlendirilir.

11.1.11 Serbestlik Derecesi Bulma [13]

Tüm istatistiksel karşılaştırma testlerinde kullanılacak serbestlik derecesinin, grup sayısı ve gruptaki örnek sayısı kombinasyonlarına göre nasıl tespit edileceği aşağıdaki tabloda verilmiştir:

Her Bir Gruptaki Numune Sayısı	Grup Sayısı	Tekrarlanabilirlik Standart Sapması için Serbestlik Derecesi	Laboratuvar İçi Tekrar Üretilirlik Standart Sapması için Serbestlik Derecesi
7	1	6	-
4	2	6	7
3	3	6	8
2	6	6	11
n	m	$(n-1)*m$	$n*m-1$

Serbestlik derecesi “v” veya “df” ile sembolize edilebilir. Laboratuvar kesinlik çalışmaları için serbestlik derecesi en az 6 olmalıdır.

11.2 İstatistiksel Tablolar

11.2.1 t Testi Tablosu

v	75%	80%	85%	90%	95%	97.5%	99%	99.5%	99.75%	99.9%	99.95%
1	1.000	1.376	1.963	3.078	6.314	12.71	31.82	63.66	127.3	318.3	636.6
2	0.816	1.061	1.386	1.886	2.920	4.303	6.965	9.925	14.09	22.33	31.60
3	0.765	0.978	1.250	1.638	2.353	3.182	4.541	5.841	7.453	10.21	12.92
4	0.741	0.941	1.190	1.533	2.132	2.776	3.747	4.604	5.598	7.173	8.610
5	0.727	0.920	1.156	1.476	2.015	2.571	3.365	4.032	4.773	5.893	6.869
6	0.718	0.906	1.134	1.440	1.943	2.447	3.143	3.707	4.317	5.208	5.959
7	0.711	0.896	1.119	1.415	1.895	2.365	2.998	3.499	4.029	4.785	5.408
8	0.706	0.889	1.108	1.397	1.860	2.306	2.896	3.355	3.833	4.501	5.041
9	0.703	0.883	1.100	1.383	1.833	2.262	2.821	3.250	3.690	4.297	4.781
10	0.700	0.879	1.093	1.372	1.812	2.228	2.764	3.169	3.581	4.144	4.587

v	75%	80%	85%	90%	95%	97.5%	99%	99.5%	99.75%	99.9%	99.95%
11	0.697	0.876	1.088	1.363	1.796	2.201	2.718	3.106	3.497	4.025	4.437
12	0.695	0.873	1.083	1.356	1.782	2.179	2.681	3.055	3.428	3.930	4.318
13	0.694	0.870	1.079	1.350	1.771	2.160	2.650	3.012	3.372	3.852	4.221
14	0.692	0.868	1.076	1.345	1.761	2.145	2.624	2.977	3.326	3.787	4.140
15	0.691	0.866	1.074	1.341	1.753	2.131	2.602	2.947	3.286	3.733	4.073
16	0.690	0.865	1.071	1.337	1.746	2.120	2.583	2.921	3.252	3.686	4.015
17	0.689	0.863	1.069	1.333	1.740	2.110	2.567	2.898	3.222	3.646	3.965
18	0.688	0.862	1.067	1.330	1.734	2.101	2.552	2.878	3.197	3.610	3.922
19	0.688	0.861	1.066	1.328	1.729	2.093	2.539	2.861	3.174	3.579	3.883
20	0.687	0.860	1.064	1.325	1.725	2.086	2.528	2.845	3.153	3.552	3.850
21	0.686	0.859	1.063	1.323	1.721	2.080	2.518	2.831	3.135	3.527	3.819

v	75%	80%	85%	90%	95%	97.5%	99%	99.5%	99.75%	99.9%	99.95%
22	0.686	0.858	1.061	1.321	1.717	2.074	2.508	2.819	3.119	3.505	3.792
23	0.685	0.858	1.060	1.319	1.714	2.069	2.500	2.807	3.104	3.485	3.767
24	0.685	0.857	1.059	1.318	1.711	2.064	2.492	2.797	3.091	3.467	3.745
25	0.684	0.856	1.058	1.316	1.708	2.060	2.485	2.787	3.078	3.450	3.725
26	0.684	0.856	1.058	1.315	1.706	2.056	2.479	2.779	3.067	3.435	3.707
27	0.684	0.855	1.057	1.314	1.703	2.052	2.473	2.771	3.057	3.421	3.690
28	0.683	0.855	1.056	1.313	1.701	2.048	2.467	2.763	3.047	3.408	3.674
29	0.683	0.854	1.055	1.311	1.699	2.045	2.462	2.756	3.038	3.396	3.659
30	0.683	0.854	1.055	1.310	1.697	2.042	2.457	2.750	3.030	3.385	3.646
40	0.681	0.851	1.050	1.303	1.684	2.021	2.423	2.704	2.971	3.307	3.551
50	0.679	0.849	1.047	1.299	1.676	2.009	2.403	2.678	2.937	3.261	3.496

ν	75%	80%	85%	90%	95%	97.5%	99%	99.5%	99.75%	99.9%	99.95%
60	0.679	0.848	1.045	1.296	1.671	2.000	2.390	2.660	2.915	3.232	3.460
80	0.678	0.846	1.043	1.292	1.664	1.990	2.374	2.639	2.887	3.195	3.416
100	0.677	0.845	1.042	1.290	1.660	1.984	2.364	2.626	2.871	3.174	3.390
120	0.677	0.845	1.041	1.289	1.658	1.980	2.358	2.617	2.860	3.160	3.373
∞	0.674	0.842	1.036	1.282	1.645	1.960	2.326	2.576	2.807	3.090	3.291

11.2.2 F Testi Tablosu (%95)

/	df ₁ =1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	15	20	24	30	40	60	120	∞
df ₂ =	161.447	199.500	215.707	224.583	230.161	233.986	236.768	238.882	240.543	241.881	243.906	245.949	248.013	249.051	250.095	251.143	252.195	253.252	254.314
1	6	0	3	2	9	0	4	7	3	7	0	9	1	8	1	2	7	9	4
2	18.5128	19.0000	19.1643	19.2468	19.2964	19.3295	19.3532	19.3710	19.3848	19.3959	19.4125	19.4291	19.4458	19.4541	19.4624	19.4707	19.4791	19.4874	19.4957
3	10.1280	9.5521	9.2766	9.1172	9.0135	8.9406	8.8867	8.8452	8.8123	8.7855	8.7446	8.7029	8.6602	8.6385	8.6166	8.5944	8.5720	8.5494	8.5264
4	7.7086	6.9443	6.5914	6.3882	6.2561	6.1631	6.0942	6.0410	5.9988	5.9644	5.9117	5.8578	5.8025	5.7744	5.7459	5.7170	5.6877	5.6581	5.6281
5	6.6079	5.7861	5.4095	5.1922	5.0503	4.9503	4.8759	4.8183	4.7725	4.7351	4.6777	4.6188	4.5581	4.5272	4.4957	4.4638	4.4314	4.3985	4.3650
6	5.9874	5.1433	4.7571	4.5337	4.3874	4.2839	4.2067	4.1468	4.0990	4.0600	3.9999	3.9381	3.8742	3.8415	3.8082	3.7743	3.7398	3.7047	3.6689
7	5.5914	4.7374	4.3468	4.1203	3.9715	3.8660	3.7870	3.7257	3.6767	3.6365	3.5747	3.5107	3.4445	3.4105	3.3758	3.3404	3.3043	3.2674	3.2298
8	5.3177	4.4590	4.0662	3.8379	3.6875	3.5806	3.5005	3.4381	3.3881	3.3472	3.2839	3.2184	3.1503	3.1152	3.0794	3.0428	3.0053	2.9669	2.9276
9	5.1174	4.2565	3.8625	3.6331	3.4817	3.3738	3.2927	3.2296	3.1789	3.1373	3.0729	3.0061	2.9365	2.9005	2.8637	2.8259	2.7872	2.7475	2.7067
10	4.9646	4.1028	3.7083	3.4780	3.3258	3.2172	3.1355	3.0717	3.0204	2.9782	2.9130	2.8450	2.7740	2.7372	2.6996	2.6609	2.6211	2.5801	2.5379
11	4.8443	3.9823	3.5874	3.3567	3.2039	3.0946	3.0123	2.9480	2.8962	2.8536	2.7876	2.7186	2.6464	2.6090	2.5705	2.5309	2.4901	2.4480	2.4045
12	4.7472	3.8853	3.4903	3.2592	3.1059	2.9961	2.9134	2.8486	2.7964	2.7534	2.6866	2.6169	2.5436	2.5055	2.4663	2.4259	2.3842	2.3410	2.2962
13	4.6672	3.8056	3.4105	3.1791	3.0254	2.9153	2.8321	2.7669	2.7144	2.6710	2.6037	2.5331	2.4589	2.4202	2.3803	2.3392	2.2966	2.2524	2.2064
14	4.6001	3.7389	3.3439	3.1122	2.9582	2.8477	2.7642	2.6987	2.6458	2.6022	2.5342	2.4630	2.3879	2.3487	2.3082	2.2664	2.2229	2.1778	2.1307
15	4.5431	3.6823	3.2874	3.0556	2.9013	2.7905	2.7066	2.6408	2.5876	2.5437	2.4753	2.4034	2.3275	2.2878	2.2468	2.2043	2.1601	2.1141	2.0658
16	4.4940	3.6337	3.2389	3.0069	2.8524	2.7413	2.6572	2.5911	2.5377	2.4935	2.4247	2.3522	2.2756	2.2354	2.1938	2.1507	2.1058	2.0589	2.0096
17	4.4513	3.5915	3.1968	2.9647	2.8100	2.6987	2.6143	2.5480	2.4943	2.4499	2.3807	2.3077	2.2304	2.1898	2.1477	2.1040	2.0584	2.0107	1.9604
18	4.4139	3.5546	3.1599	2.9277	2.7729	2.6613	2.5767	2.5102	2.4563	2.4117	2.3421	2.2686	2.1906	2.1497	2.1071	2.0629	2.0166	1.9681	1.9168
19	4.3807	3.5219	3.1274	2.8951	2.7401	2.6283	2.5435	2.4768	2.4227	2.3779	2.3080	2.2341	2.1555	2.1141	2.0712	2.0264	1.9795	1.9302	1.8780
20	4.3512	3.4928	3.0984	2.8661	2.7109	2.5990	2.5140	2.4471	2.3928	2.3479	2.2776	2.2033	2.1242	2.0825	2.0391	1.9938	1.9464	1.8963	1.8432
21	4.3248	3.4668	3.0725	2.8401	2.6848	2.5727	2.4876	2.4205	2.3660	2.3210	2.2504	2.1757	2.0960	2.0540	2.0102	1.9645	1.9165	1.8657	1.8117
22	4.3009	3.4434	3.0491	2.8167	2.6613	2.5491	2.4638	2.3965	2.3419	2.2967	2.2258	2.1508	2.0707	2.0283	1.9842	1.9380	1.8894	1.8380	1.7831

/	df ₁ =1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	15	20	24	30	40	60	120	∞
23	4.2793	3.4221	3.0280	2.7955	2.6400	2.5277	2.4422	2.3748	2.3201	2.2747	2.2036	2.1282	2.0476	2.0050	1.9605	1.9139	1.8648	1.8128	1.7570
24	4.2597	3.4028	3.0088	2.7763	2.6207	2.5082	2.4226	2.3551	2.3002	2.2547	2.1834	2.1077	2.0267	1.9838	1.9390	1.8920	1.8424	1.7896	1.7330
25	4.2417	3.3852	2.9912	2.7587	2.6030	2.4904	2.4047	2.3371	2.2821	2.2365	2.1649	2.0889	2.0075	1.9643	1.9192	1.8718	1.8217	1.7684	1.7110
26	4.2252	3.3690	2.9752	2.7426	2.5868	2.4741	2.3883	2.3205	2.2655	2.2197	2.1479	2.0716	1.9898	1.9464	1.9010	1.8533	1.8027	1.7488	1.6906
27	4.2100	3.3541	2.9604	2.7278	2.5719	2.4591	2.3732	2.3053	2.2501	2.2043	2.1323	2.0558	1.9736	1.9299	1.8842	1.8361	1.7851	1.7306	1.6717
28	4.1960	3.3404	2.9467	2.7141	2.5581	2.4453	2.3593	2.2913	2.2360	2.1900	2.1179	2.0411	1.9586	1.9147	1.8687	1.8203	1.7689	1.7138	1.6541
29	4.1830	3.3277	2.9340	2.7014	2.5454	2.4324	2.3463	2.2783	2.2229	2.1768	2.1045	2.0275	1.9446	1.9005	1.8543	1.8055	1.7537	1.6981	1.6376
30	4.1709	3.3158	2.9223	2.6896	2.5336	2.4205	2.3343	2.2662	2.2107	2.1646	2.0921	2.0148	1.9317	1.8874	1.8409	1.7918	1.7396	1.6835	1.6223
40	4.0847	3.2317	2.8387	2.6060	2.4495	2.3359	2.2490	2.1802	2.1240	2.0772	2.0035	1.9245	1.8389	1.7929	1.7444	1.6928	1.6373	1.5766	1.5089
60	4.0012	3.1504	2.7581	2.5252	2.3683	2.2541	2.1665	2.0970	2.0401	1.9926	1.9174	1.8364	1.7480	1.7001	1.6491	1.5943	1.5343	1.4673	1.3893
120	3.9201	3.0718	2.6802	2.4472	2.2899	2.1750	2.0868	2.0164	1.9588	1.9105	1.8337	1.7505	1.6587	1.6084	1.5543	1.4952	1.4290	1.3519	1.2539
∞	3.8415	2.9957	2.6049	2.3719	2.2141	2.0986	2.0096	1.9384	1.8799	1.8307	1.7522	1.6664	1.5705	1.5173	1.4591	1.3940	1.3180	1.2214	1.0000

11.2.3 Çift Yönlü Grubbs' Testi için Kritik Değerler Tablosu (En Büyük/En Küçük Tek Değer Testi)

n	G _{0.05, n} (%95)	G _{0.01, n} (%99)
3	1.154	1.155
4	1.481	1.496
5	1.715	1.764
6	1.887	1.973
7	2.020	2.139
8	2.127	2.274
9	2.215	2.387
10	2.290	2.482
11	2.355	2.564
12	2.412	2.636
13	2.462	2.699
14	2.507	2.755
15	2.548	2.806
16	2.586	2.852
17	2.620	2.894
18	2.652	2.932
19	2.681	2.968
20	2.708	3.001
21	2.734	3.031
22	2.758	3.060
23	2.780	3.087
24	2.802	3.112
25	2.822	3.135
26	2.841	3.158
27	2.859	3.179
28	2.876	3.199
29	2.893	3.218

n	G _{0.05, n} (%95)	G _{0.01, n} (%99)
30	2.908	3.236
40	3.036	3.381
50	3.128	3.482
60	3.200	3.560
70	3.258	3.622
80	3.306	3.673
90	3.348	3.716
100	3.384	3.754

11.2.4 Çift Yönlü Grubbs' Testi için Kritik Değerler Tablosu (En Büyük/En Küçük İki Değer Testi)

n	G _{0.05, n} (%95)	G _{0.01, n} (%99)
3	-	-
4	0.0002	0.0000
5	0.0090	0.0018
6	0.0349	0.0116
7	0.0708	0.0308
8	0.1101	0.0563
9	0.1492	0.0851
10	0.1864	0.1150
11	0.2213	0.1448
12	0.2537	0.1738
13	0.2836	0.2016
14	0.3112	0.2280
15	0.3367	0.2530
16	0.3603	0.2767
17	0.3822	0.2990
18	0.4025	0.3200
19	0.4214	0.3398

n	G_{0.05, n} (%95)	G_{0.01, n} (%99)
20	0.4391	0.3585
21	0.4556	0.3761
22	0.4711	0.3927
23	0.4857	0.4085
24	0.4994	0.4234
25	0.5123	0.4376
26	0.5245	0.4510
27	0.5360	0.4638
28	0.5470	0.4759
29	0.5574	0.4875
30	0.5672	0.4985
40	0.6445	0.5862
50	0.6966	0.6462
60	0.7343	0.6901
70	0.7630	0.7236
80	0.7856	0.7501
90	0.8040	0.7717
100	0.8192	0.7896

11.2.5 Dixon's Q Testi için Kritik Değerler Tablosu

N	Farklı Önem Seviyeleri için Kritik Değerler			
	%5	%2	%1	%0.5
3	0.941	0.976	0.988	0.994
4	0.765	0.846	0.889	0.926
5	0.642	0.729	0.780	0.821
6	0.560	0.644	0.698	0.740
7	0.507	0.586	0.637	0.680
8	0.554	0.631	0.683	0.725
9	0.512	0.587	0.635	0.677
10	0.477	0.551	0.597	0.639
11	0.576	0.638	0.679	0.713
12	0.546	0.605	0.642	0.675
13	0.521	0.578	0.615	0.649
14	0.546	0.602	0.641	0.674
15	0.525	0.579	0.616	0.647
16	0.507	0.559	0.595	0.624
17	0.490	0.542	0.577	0.605
18	0.0475	0.527	0.561	0.589
19	0.462	0.514	0.547	0.575
20	0.450	0.502	0.535	0.562
21	0.440	0.491	0.524	0.551
22	0.430	0.481	0.514	0.541
23	0.421	0.472	0.505	0.532
24	0.413	0.464	0.497	0.524
25	0.406	0.457	0.489	0.516

12. EK:B-VALİDASYON / VERİFİKASYON RAPORU ÖRNEğİ

METOT	
VALİDASYON RAPOR NO / SÜRÜM NO	
YÜRÜRLÜK TARİHİ	
METODUN İLGİLİ OLDUğU STANDART ÇALIŞMA YÖNTEMİ	
METODUN KAPSAMI	
ÇALIŞILAN ÖRNEK	
KULLANILAN CİHAZ	
LABORATUVAR BİRİMİ	
ANALİSTLER	
ÇALIŞMA TARİHLERİ	

1. ÇALIŞILAN PARAMETRELER

2. YAPILAN ÇALIŞMALARIN ÖZETİ

3. VERİLER VE SONUÇLAR

4. DEğERLENDİRME

13. KAYNAKLAR (REFERANSLAR)

- 1) The Fitness for Purpose of Analytical Methods EURACHEM, Second Edition, 2014
- 2) Validation of Chemical Analytical Methods, NMKL Procedure No. 4, 2009
- 3) AOAC Official Methods of Analyses, Appendix F: Guidelines for Standard Method Performance Requirements, 2012
- 4) Quality Assurance in the Analytical Chemistry, D. Brynn Hibbert, 2007
- 5) Quality Assurance in the Analytical Chemistry, Werner Funk; Vera Dammann; Gerhilt Donnevert, 2007
- 6) Quality Assurance in the Analytical Chemistry, Elizabeth Prichard; Vicki Barwick, 2007
- 7) Kimyasal Analizlerde Metot Validasyonu ve Verifikasyonu, Doç. Dr. Aysun Yılmaz, TURKLAB Rehber 01
- 8) Horwitz Equation As Quality Benchmark In Iso/Iec 17025 Testing Laboratory, Carlos Rivera¹, Rosario Rodríguez²
- 9) Comparison of Signal-to-noise, Blank Determination, and Linear Regression Methods for the Estimation of Detection and Quantification Limits for Volatile Organic Compounds by Gas Chromatography, M. Marsin Sanagi,^{1,2} Susie L. Ling,² Zalilah Nasir,² Wan Aini Wan Ibrahim² and Ahmedy Abu Naim²
- 10) AOAC Guidelines for Single Laboratory Validation of Chemical Methods for Dietary Supplements and Botanicals, 2002
- 11) Evaluation of Results from Qualitative Methods NMKL Procedure No. 20, 2007
- 12) IUPAC Gold Book
- 13) JRC Scientific and Technical Reports; Guidelines for Performance Criteria and Validation Procedures of Analytical Methods Used in Controls of Food Contact Materials
- 14) Commission Decision of 12 August 2002 implementing Council Directive 96/23/EC concerning the Performance of Analytical Methods and the Interpretation of Results (2002/657/EC)
- 15) The International harmonized Protocol for the Proficiency Testing of Analytical Chemistry Laboratories (IUPAC Technical Report); Michael THOMPSON, Stephen L.R. ELLISON, Roger WOOD
- 16) International Vocabulary of Metrology – Basic And General Concepts And Associated Terms (VIM) JCGM 200:2012
- 17) Uluslararası Metroloji Sözlüğü, Temel ve Genel Kavramlar, İlgili Terimler (VIM), TÜBİTAK UME JCGM 2008