



norden

Nordic Innovation Centre

NT TECHNICAL REPORT

TR 569:Serbian
Approved 2008-02



NT TECHN REPORT 569 Serbian
Approved 2008-02

Authors: Håvard Hovind ¹⁾ Bertil Magnusson ²⁾ Mikael Krysell ³⁾ Ulla Lund ³⁾ Irma Mäkinen ⁴⁾		Nordic Innovation Centre project number: 04038	
		Institution: ¹⁾ NIVA, Norveška ²⁾ SP, Švedska ³⁾ Eurofins A/S, Danska ⁴⁾ SYKE, Finska	
Title: Internal Quality Controll – Vodič za hemijske laboratorije			
Abstract: <p>According to ISO/IEC 17025 (3): <i>The laboratory shall have quality control procedures for monitoring the validity of tests undertaken. The resulting data shall be recorded in such a way that trends are detectable and, where practicable, statistical techniques shall be applied to the reviewing of the results. The monitoring shall include e.g. regular use of internal quality control. ... Quality control data shall be analysed and, where they are found to be outside pre-defined criteria, planned action shall be taken to correct the problem and to prevent incorrect results from being reported.</i></p> <p>Internal quality control at the chemical analytical laboratory, involves a continuous, critical evaluation of the laboratory's own analytical methods and working routines. The control encompasses the analytical process starting with the sample entering the laboratory and ending with the analytical report. The most important tool in this quality control is the use of control charts. The basis is that the laboratory runs control samples together with the routine samples.</p> <p>The results of the control program may be used in several ways - the analyst will have an important quality tool in his/her daily work, the customer can get an impression of the laboratory's quality and the laboratory can use the results in the estimation of the measurement uncertainty.</p> <p>The QC has to be part of a quality system and should be formally reviewed on a regular basis. The aim of this handbook is to describe a fit for purpose system for internal quality control at analytical laboratories that are performing chemical analysis. The approach is general, but the examples are mainly from environmental analyses.</p>			
Technical Group: Environment			
ISSN: 0283-7234	Language: Serbian	Pages: 46 p.	
Key Words: Quality Control, Repeatability, Within Laboratory Reproducibility, Trollbook, Troll, X-chart, R-chart, Range, Uncertainty, Control limit, Warning limit, Action limit			
Distributed by: Nordic Innovation Centre Stensberggata 25 NO-0170 Oslo Norway		Report Internet address: info@nordicinnovation.net www.nordicinnovation.net	

Predgovor

Cilj Trolknjige je da pruži dobar i praktično izvodljiv priručnik za internu kontrolu kvaliteta. Ona je napisana za Vas - za izvođenje svakodnevnih poslova u analitičkoj laboratoriji.

Prva verzija Interne kontrole kvaliteta (1) Priručnik za internu kontrolu kvaliteta za laboratorije koja se bavi ispitivanjem voda (Nordijska saradnja) je napisana 1984, a revidirana verzija je štampana 1986. godine u Norveškoj, pod imenom Trolknjiga. Kasnije je prevedena na još nekoliko jezika. Njena primena je dosta rasprostranjena u brojnim hemijskim laboratorijama, a naročito u laboratorijama iz oblasti zaštite životne sredine. Ova nova verzija je poboljšano izdanje, i njen cilj je, kao što je bio i pre, da bude praktično sredstvo za analitičare u njihovom svakodnevnom radu sa analitičkim metodama.

Od vremena kada je prva verzija predstavljena, došlo je do mnogobrojnih promena u domenu ispitivanja kvaliteta analitičkog rada. Na prvom mestu, to je neophodnost akreditacije analitičkih laboratorija, kojom se izvršio pritisak na laboratorije preko zahteva za dokumentovanje kvaliteta analitičkog rada, i interne kontrole kvaliteta kao vrlo bitne komponente te dokumentacije. Kada je prvo izdanje standarda za akreditaciju bilo predstavljeno [ISO/IEC 17025 (3)], davan je veliki značaj konceptu merne nesigurnosti i sledljivosti do standarda, kako u hemijskim tako i u mikrobiološkim metodama. Za relevantnu procenu merne nesigurnosti laboratorijama su neophodni rezultati dobijeni iz interne kontrole kvaliteta. Svi ti novi zahtevi su doveli do potrebe revizije Trolknjige.

Izgled ove knjige se menjao u svom obimu, i poglavlja su prepravljana i inovirana. Nekoliko novih praktičnih primera su uvršteni u knjigu, radi demonstriranja primenjivosti u različitim oblastima hemijskih analiza.

Opis pripreme kalibracije i rastvora za kontrolu kvaliteta je izostavljen iz nove verzije Trolknjige, obzirom da je priprema tih rastvora adekvatno opisana u novim ISO i CEN standardima.

Sastavljanje i izdavanje ove knjige, kroz finansijsku pomoć, omogućio je Nordic Innovation Centre/Nordtest kroz projekat 04038, kao i Švedska agencija za zaštitu životne sredine. Rad bi takođe bio neizvodljiv bez zasluga Nordijske radne grupe sastavljene od:

Håvard Hovind, NIVA, Norveška
Bertil Magnusson, SP, Švedska
Mikael Krysell i Ulla Lund, Eurofins A/S, Danska
Irma Mäkinen, SYKE, Finska

Za vrlo korisne komentare zahvaljujemo se: Håkan Marklund, Švedska, agencija za zaštitu životne sredine, Annika Norling, SWEDAC, Roger Wellum, IRMM, i specijalna zahvalnost Elisabeth Prichard, LGC, Velika Britanija i Marina Patriarca i Antonio Menditto, ISS, Italija, za njihove sadržajne komentare. Takođe se zahvaljujemo mnogim zainteresovanim hemičarima analitičarima za korisne sugestije. Radna grupa se takođe zahvaljuje Petter Wang, Norveška, koji je nacrtao Trol crteže u originalnoj Trolknjizi i Timo Vänni, Finska, koji je pripremio nove ilustracije.

Ovaj priručnik (verzija 3 nove Trolknige o Internoj kontroli kvaliteta, 2007) može biti skinut sa sajta www.nordicinnovation.net tehnički izveštaj TR569

Informacije čitaocima

Troknoga počinje, nakon uvoda, sa dva poglavlja (*Poglavlje 2 i 3*) koja obrađuju opšta pitanja analitičkog kvaliteta, opisujući specifične zahteve interne kontrole kvaliteta. Sledeće poglavlje (*Poglavlje 4*) predstavlja uvod u internu kontrolu kvaliteta.

Načini crtanja kontrolnih karata su opisani u sledećim poglavljima: kontrolne karte (*Poglavlje 5*), kontrolni uzorci (*Poglavlje 6*) i kontrolne granice (*Poglavlje 7*). *Poglavlje 8* sumira sredstva i opisuje kako započeti program kontrole kvaliteta.

Načini za korišćenje podataka iz interne kontrole kvaliteta su opisani u dva poglavlja. *Poglavlje 9* opisuje interpretaciju podataka iz kontrole kvaliteta posle svakog analitičkog rada. *Poglavlje 10* objašnjava na koji način program kontrole kvaliteta treba periodično kontrolisati, radi utvrđivanja činjenice da li je program još uvek adekvatan za kontrolu kvaliteta podataka?

Kontrola kvaliteta, osim za kontrolu svake analize, može imati i više drugih namena. *Poglavlje 10* objašnjava način na koji se, iz podataka o kontroli kvaliteta, dobijaju informacije o unutar laboratorijskoj reproduktivnosti, biasu i ponovljivosti. *Poglavlje 11* daje primere drugih načina za korišćenje podataka kontrole kvaliteta, kao i principe kontrolnih karti.

Poglavlja 12 i 13 daju definicije i korisne jednačine, kao i tabele za internu kontrolu kvaliteta i korišćenje podataka iz kontrolnih karata.

Poglavlje 14 sadrži devet primera, opisujući kako započeti rad sa kontrolnim kartama, kao i praktičnu primenu kontrolnih pravila, a takođe i godišnju kontrolu opisanu u poglavljima 9 i 10. U primeru 8 dat je detaljan prikaz preliminarnih kontrolnih granica, kao i način utvrđivanja novih kontrolnih granica, baziranih na većem broju podataka.

Poglavlje 15 sadrži listu referenci i predloženu dodatnu literaturu

Neki najčešće upotrebljavani simboli i skraćenice u ovom priručniku su dati u tabeli ispod. Kompletna objašnjenja su data u Poglavlju 12.

s	Standardna devijacija
\bar{x}	Aritmetička sredina
R_w	Unutar laboratorijska reproduktivnost
CRM	Sertifikovani referentni materijal
AL	Granica akcije
WL	Granica upozorenja
CL	Centralna linija
QC	Kontrola kvaliteta

Informacije čitaocima od strane prevodioca:

Ovaj praktikum je u celosti preveden od strane SSPHL projekta, za potrebe obuke "Kontrola kvaliteta u hemijskim laboratorijama".

Tokom čitanja praktikuma čitalac treba da ima na umu sledeće činjenice:

- 1) prevodioci praktikuma nisu insistirali da tekst bude uniforman u pogledu korišćenih termina upravo iz razloga što se u svakodnevnoj praksi koristi više izraza za jedan te isti pojam. Tako ćete na primer čitajući praktikum za engleski izraz **test samples**, najčešće kao prevod na srpski naći **test uzorak**, ali doduše ređe, i izraze **svakodnevni uzorak** ili **rutinski uzorak**.
- 2) prevodioci praktikuma nisu bili u mogućnosti da za neke od izraza pronađu odgovarajuće izraze u srpskom jeziku, te su iz tog razloga koristili izraze u originalu. Obzirom da će čitalačku publiku ovog praktikuma činiti stručna lica, očekujemo da će ona imati jasnu predstavu značenja ovih neprevedenih reči. To su na primer sledeći izrazi **bias**, **spajkovanje**, **mežurand** i **analit**. Najljubaznije Vas molimo, da nas, ako imate informaciju o adekvatnom srpskom izrazu, obavestite o tome.
- 3) prevodioci praktikuma su u cilju što realističnijeg prevoda teksta za isti pojam ponegde koristili engleski izraz, a ponegde srpski izraz. To je na primer slučaj sa izrazom **PT-test**, koji smo preveli kao **test provere veština** (mada je uobičajen i izraz **interlaboratorijsko poređenje**). Takođe, to je slučaj i sa izrazom **autlejer** (**outlier**), koji smo preveli kao **nepouzdan podatak** (**nepouzdana vrednost**).

SADRŽAJ

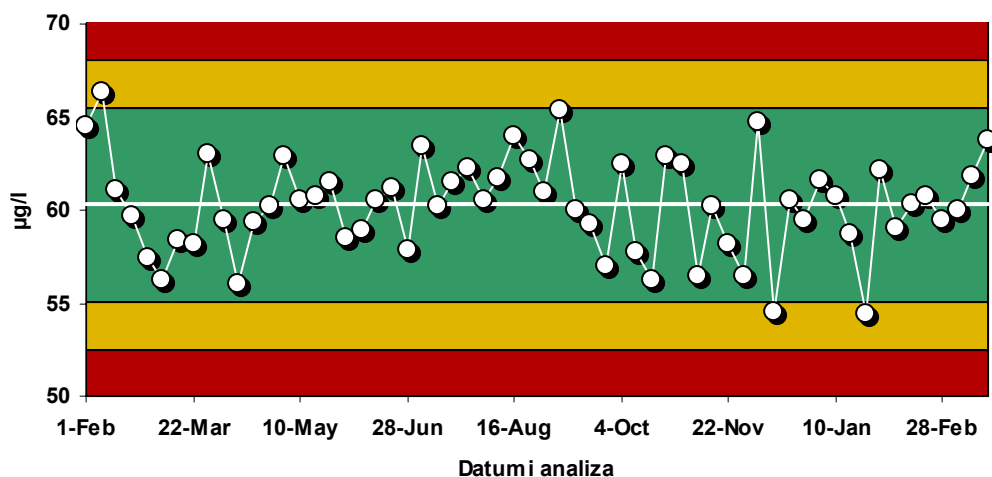
1. Uvod	1
2. Merna nesigurnost i unutar laboratorijska reproduktivnost.....	3
3. Zahtevi za kvalitet analitičkog rada	9
4. Principi izrade kontrolnih karti	11
5. Različiti tipovi kontrolnih karata	13
6. Različiti kontrolni uzorci	15
7. Podešavanje kontrolnih granica	17
8. Uspostavljanje programa kontrole kvaliteta.....	21
9. Dnevna interpretacija kontrole kvaliteta	23
10. Dugoročna evaluacija podataka o kontroli kvaliteta	25
11. Druga primena podataka iz kontrole kvaliteta i kontrolnih karti	27
12. Terminologija i jednačine.....	29
13. Tabele	33
14. Primeri	35
15. Literatura	46

1. Uvod

Shodno ISO/IEC 17025 (3): Laboratorije moraju imati procedure kontrole kvaliteta za praćenje testova koje izvode. Podaci o rezultatima moraju biti zapisivani na takav način da su vidljivi trendovi i, gde je to primenljivo, moraju biti prmenjene statističke tehnike za kontrolu rezultata. Praćenje mora da uključi, na primer, redovno korišćenje interne kontrole kvaliteta... Podaci o kontroli kvaliteta moraju biti analizirani i kada se, tom analizom, utvrdi da je metoda izvan unapred određenih kriterijuma, preduzima se planirana akcija radi rešavanja problema, kao i preventivni koraci u cilju izbegavanja izveštavanja pogrešnih rezultata.

Interna kontrola kvaliteta u hemijskoj analitičkoj laboratoriji, uključuje kontinuiranu, kritičku evaluaciju sopstvenih analitičkih metoda i redovnih radnih aktivnosti. Kontrola obuhvata analitički proces od ulaska uzorka u laboratoriju do izdavanja izveštaja o ispitivanju. Najvažnije sredstvo u kontroli kvaliteta je upotreba kontrolnih karata. Osnovna pretpostavka kontrolnih karti leži u činjenici da laboratorija analizira kontrolne uzorke zajedno sa redovnim uzorcima. Kontrolne vrednosti se unose u kontrolne karte. U ovom slučaju moguće je demonstrirati da se procedura merenja izvodi unutar datih granica. Ukoliko je kontrolna vrednost izvan granica, analitički rezultati se ne izveštavaju, već je neophodna brza akcija za utvrđivanje uzroka greške, i neutralizacije prisutnih grešaka. Grafik 1 pokazuje najčešće upotrebljavanu vrstu kontrolne karte, X-kartu.

X-karta: Zn



Grafik 1. Primer X - kontrolne karte za direktno određivanje cinka u vodi. Sve kontrolne vrednosti u zelenoj zoni (unutar granica upozorenja) pokazuju da su određivanja cinka unutar datih granica, tako da je opravdano davanje izveštaja redovnih rezultata. Kontrolne vrednosti u crvenoj zoni (van granica akcije) pokazuju jasno da nešto nije u redu, tako da se redovni rezultati uzoraka ne izveštavaju. Kontrolna vrednost u žutoj zoni se evaluira shodno specifičnim pravilima.

Kada se kontrola kvaliteta (QC) uspostavi, važno je je imati na umu **zahtev** za analitički rezultat i za koju svrhu se analitički rezultat izdaje-koncept: *napravljen shodno svrsi*. Shodno **zahtevu** za analitičkim rezultatima analitičar pravi kontrolni program:

- Vrste kontrolnih uzoraka
- Vrste kontrolnih karata
- Kontrolne granice – granice upozorenja i akcije
- Učestalost kontrole

Kada kontrolni program obuhvata ceo analitički proces, od ulaska uzorka u laboratoriju do izdavanja izveštaja o ispitivanju, neophodno je pokazati *unutar laboratorijsku reproduktivnost*. *Unutar laboratorijska reproduktivnost* pokazuje varijacije analitičkog rezultata, ako je isti uzorak dat laboratoriji za analizu u različito vreme.

Rezultati kontrolnog programa mogu se koristiti na više načina - analitičar će imati važno sredstvo za kontrolu kvaliteta svog redovnog rada, korisnik laboratorijskih usluga će imati impresiju kvaliteta laboratorije, a laboratorija može koristiti rezultate za procenu merne nesigurnosti.

Kontrola kvaliteta treba da je deo sistema kvaliteta i formalno treba da bude deo svakodnevne kontrole. Drugi važni elementi sistema kvaliteta su učešće u međulaboratorijskim ispitivanjima (PT testovi), korišćenje sertifikovanih referentnih materijala i validacija metoda.

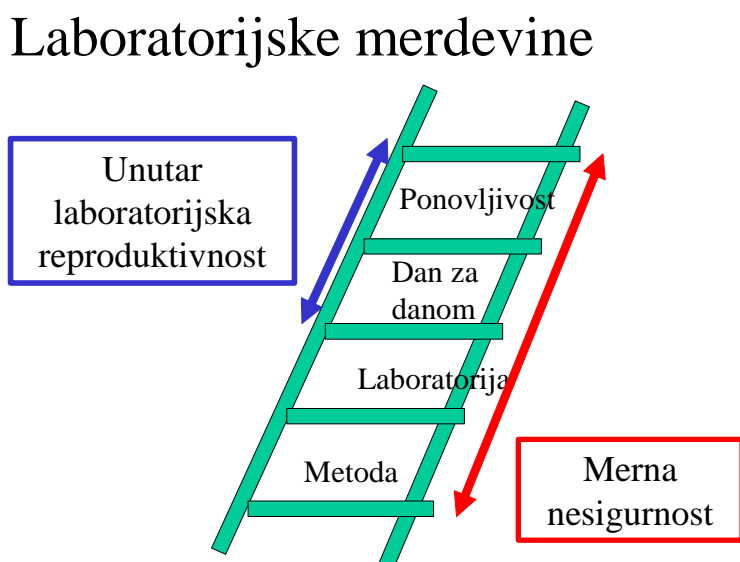
U praktičnom radu neophodno je da kontrola kvaliteta bude ograničena na ispunjavanje zahteva analitičkih rezultata – neophodan je dobar balans između kontrole kvaliteta i analize uzorka. Cilj ovog priručnika je da opiše sistem *napravljen shodno svrsi* za internu kontrolu kvaliteta analitičkih laboratorija koje izvode hemijske analize. Pristup je opšti, ali su primeri najčešće iz oblasti analiza uzoraka iz životne sredine.

2. Merna nesigurnost i unutar laboratorijska reproduktivnost

Ovo poglavlje nas upoznaje sa terminima koji se koriste u kontroli kvaliteta analiza i statističkim osnovama za kontrolu kvaliteta.

Hemičar analitičar zna da je neophodno da laboratorija demonstrira kvalitet analitičkih rezultata. Zavisno od zahteva korisnika potrebna je rasprostranjenost rezultata (ponovljivost ili reproduktivnost) ili *merna nesigurnost*, kao važan parameter kvaliteta. Interna kontrola kvaliteta normalno daje pokazatelje *unutar laboratorijske reproduktivnosti*, R_w . *Unutar laboratorijska reproduktivnost* će pokazati korisniku usluga laboratorije moguće varijacije analitičkog rezultata u istom uzorku datom laboratoriji za analiziranje, na primer u januaru, julu i u decembru. *Merna nesigurnost* će pokazati korisniku moguće maksimalno odstupanje za svaki pojedinačni rezultat¹ od referentne vrednosti ili od vrednosti aritmetičke sredine, do koje se došlo analiziranjem istog uzorka od strane većeg broja kompetentnih laboratorija.

Sa laboratorijske tačke gledišta moguće odstupanje od referentne vrednosti analitičkog rezultata može biti predstavljeno laboratorijskim merdevinama (4), Grafik 2.



Grafik 2. Merdevine za proceduru merenja korišćenu u laboratoriji

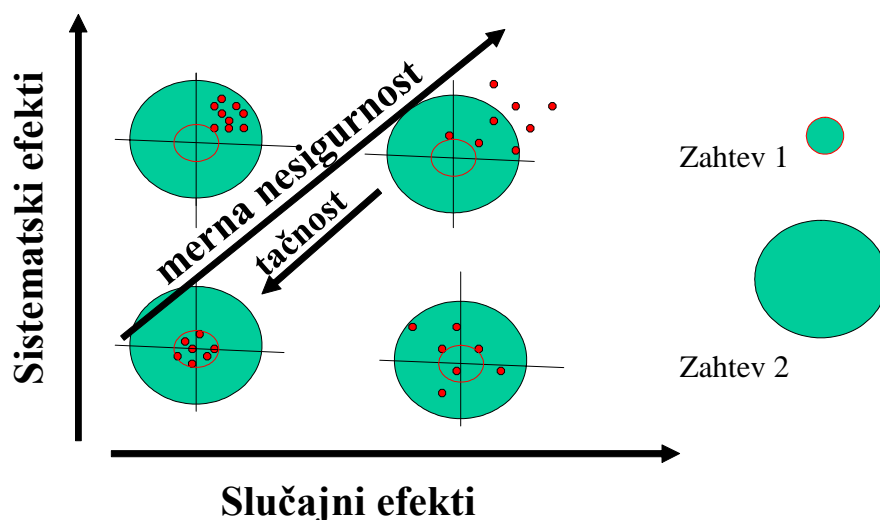
- Korak 1 *Bias metode – sistematski efekat zavisan od korišćene metode*
- Korak 2 *Laboratorijski bias – sistematski efekat (za svaku pojedinačnu laboratoriju)*
- Korak 3 *Varijacije tokom različitih dana - kombinacija slučajnih i sistematskih efekata, zavisna među ostalim faktorima i od efekata vremena*
- Korak 4 *Ponovljivost - slučajni efekat nastao između ponovljenih određivanja u kratkom vremenskom periodu; Nehomogenost uzorka je jedan od bitnih faktora koji utiču na ponovljivost*

Za pojedinačna određivanja uzorka u nekom matriksu četiri različita koraka na merdevinama su sledeća: 1) metoda kao takva, 2) metoda koja se koristi u laboratoriji, 3) dnevne varijacije u laboratoriji, 4) ponovljivost uzorka. Svaki od ovih koraka na merdevinama doprinosi nesigurnosti. *Unutar laboratorijska reproduktivnost*, R_w , sastoji se od koraka 3 i 4, varijacije

¹ Ili strožije: opseg mogućih vrednosti sa definisanom verovatnoćom vezanom za taj pojedinačni rezultat

tokom dana i ponovljivosti. Ponavljana među laboratorijska ispitivanja pokazaće laboratorijski bias, korak 2, a ukoliko se koriste različite metode pokazaće bias metode, korak 1. *Merna nesigurnost* uobičajeno u sebi sadrži sva četiri koraka.

Merna nesigurnost, kao i tačnost, je kombinacija slučajnih i sistematskih efekata. To je predstavljeno na *Grafiku 3*, gde su različiti zahtevi za mernu nesigurnost ilustrovani kao mali i veliki zeleni krugovi. Više podataka o mernoj nesigurnosti moguće je naći u sledećim priručnicima: Nordtest (5) i Eurachem vodič (6).



Grafik 3. Slučajni i sistematski efekti na analitički rezultat i merna nesigurnost mogu biti predstavljeni preko primera kada se radi ciljana analiza - kao referentna vrednost ili prava vrednost. Svaka tačka predstavlja analitički rezultat. Dva kruga predstavljaju različite zahteve za analitički kvalitet. U donjem levom cilljevi zahteva 1 su ispunjeni, dok su zahtevi predstavljeni krugom 2 ispunjeni u svim slučajevima sem u gornjem desnom. Gornji levi slučaj predstavlja uobičajenu situaciju u najvećem broju laboratorija.

Ponovljivost i reproduktivnost

Koristimo pojam *ponovljivost* kada se uzorak (ili identični uzorci) analiziraju nekoliko puta u kratkom vremenskom periodu (na primer u toku istog dana), od strane jednog analitičara u jednoj laboratoriji, koristeći isti analitički instrument. Rasprostranjenost rezultata pod istim uslovima predstavlja najmanju moguću rasprostranjenost koju će analitičar dobiti.

Koristimo pojam *reproduktivnost* kada se uzorak analizira istom analitičkom metodom pod različitim uslovima, na primer kada se analize izvode u različita vremena, od strane različitih analitičara, sa različitim analitičkim instrumentima, i u različitim laboratorijama.

Unutar laboratorijska reproduktivnost (posredovana preciznost) bi bila nešto između ova dve krajnosti.

Bias

Postoji bias kada rezultati imaju tendenciju da budu uvek veći ili manji od referentne vrednosti. Varijacije biasa mogu se dešavati u toku dužeg perioda usled promene instrumentalnih ili laboratorijskih uslova. Za male promene najčešće je teško reći da li su efekti slučajni ili sistematski.

Neki tipični izvori sistematskih efekata (10):

- Nestabilnost uzorka u vremenskom periodu od uzorkovanja do analize
- Nemogućnost određivanja svih relevantnih formi analita
- Smetnje
Analitički odgovor na prisustvo druge supstance u matriksu takođe dovodi do efekata ovog tipa. Ukoliko je nagib kalibracione krive kod rastvora za kalibraciju različit od onog koji daju prirodni uzorci, to je takođe sistematski efekat.
- Bias kalibracije
Ukoliko se uzorci i kalibracioni standardi tretiraju različito, ili je matriks različit, ovo potencijalno može biti ozbiljan izvor greške. Nečistoće prisutne u materijalima od kojih se pripremaju kalibracioni standardi, naravno, je sledeći potencijalni uzrok sistematskih efekata, kao i u slučaju da se pretpostavlja da je kalibraciona kriva u određenom koncentracionom opsegu linearana, a da u stvarnosti to nije tako.
- Korekcija slepe probe je previsoka ili preniska
Ukoliko se slepa proba i uzorak razlikuju, ili nisu tretirani na isti način.

Slučajne varijacije i normalna distribucija

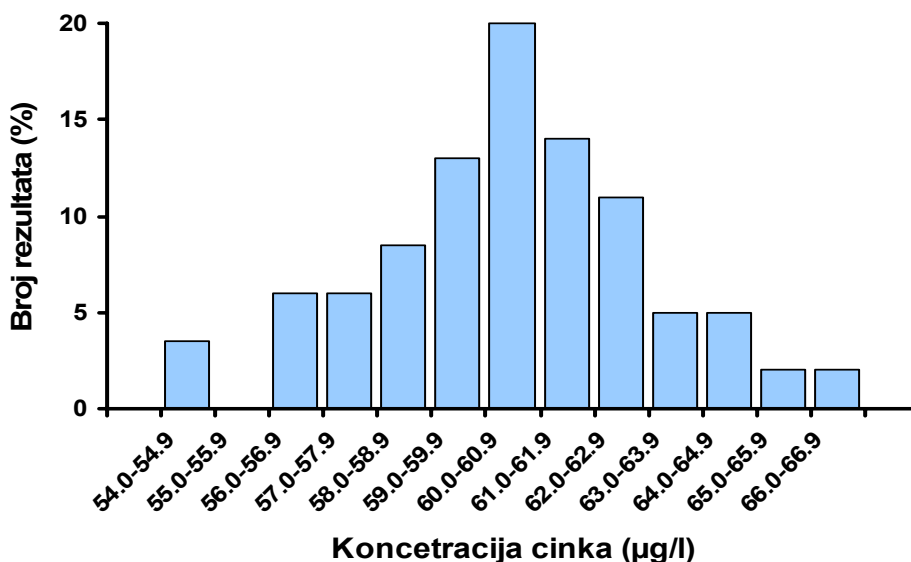
Stvarne slučajne varijacije iz različitih izvora zajedno sabrane, mogu biti predstavljene preko normalne distribucije. Neregularne i nekontrolisane varijacije koje utiču na analitički rezultat mogu biti: male razlike u zapreminama dodatih reagenasa, različita reakciona vremena, razne vrste kontaminacija od strane laboratorijske opreme i iz okolnog prostora, nestabilnost instrumenata, nesigurnost instrumentalnih čitanja, promene u temperature, kao i upotrebljeni različiti kalibracioni rastvori i.t.d.

Tabela 1. Primer vrednosti laboratorijske interne kontrole kvaliteta za rastvor koji sadrži 60,0 µg/l cinka

64,5	66,3	61,1	59,7	57,4	56,2	58,4	58,2	63,0	59,5
56,0	59,4	60,2	62,9	60,5	60,8	61,5	58,5	58,9	60,5
61,2	57,8	63,4	60,2	61,5	62,3	60,5	61,7	64,0	62,7
61,0	65,4	60,0	59,2	57,0	62,5	57,7	56,2	62,9	62,5
56,5	60,2	58,2	56,5	64,7	54,5	60,5	59,5	61,6	60,8
58,7	54,4	62,2	59,0	60,3	60,8	59,5	60,0	61,8	63,8

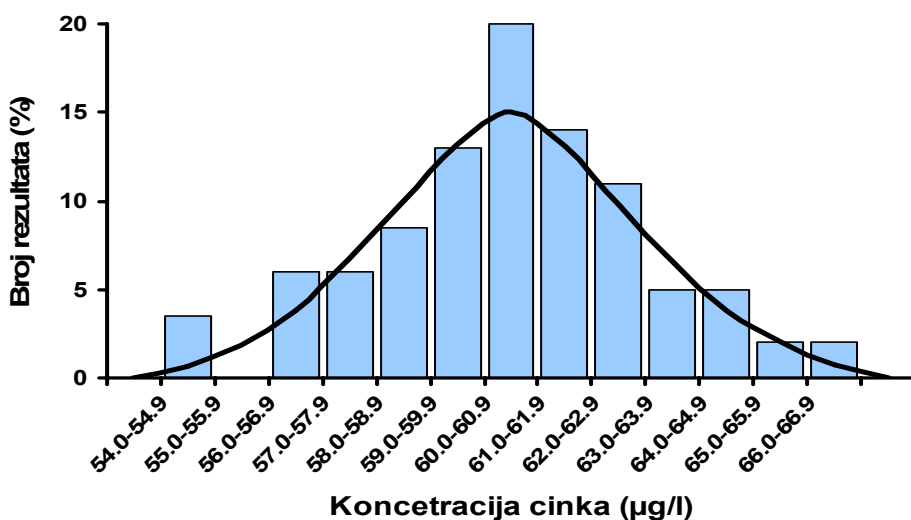
Ukoliko analiziramo uzorak nekoliko puta, nećemo dobiti seriju identičnih rezultata. Vrednosti su više ili manje rasprostranjenje oko određenih granica. Rezultati variraju slučajno, tako da nismo u mogućnosti da predvidimo u kom pravcu i koliko. Kako možemo da predstavimo distribuciju rezultata, i odredimo meru za slučajne varijacije? Samo vizuelnom evaluacijom kontrolnih vrednosti u *Tabeli 1*, teško da možemo dobiti jasnu sliku analitičkih varijacija.

Grafička prezentacija rezultata daje mnogo bolje razumevanje rasprostranjenosti rezultata. Grafik 4 je histogram, gde su kontrolne vrednosti grupisane shodno njihovim koncentracijama. Svaka grupa je predstavljena kolonom, čija visina predstavlja broj rezultata koji se u toj grupi nalaze.



Grafik 4. Histogram predstavlja distribuciju kontrolnih vrednosti datih u tabeli iznad. Rezultati su sortirani u grupe definisane koncentracionim opsegom Svaka grupa je predstavljena kolonom, gde visina prestavlja broj rezultata u grupi, izračunatih u procentima od ukupnog broja rezultata.

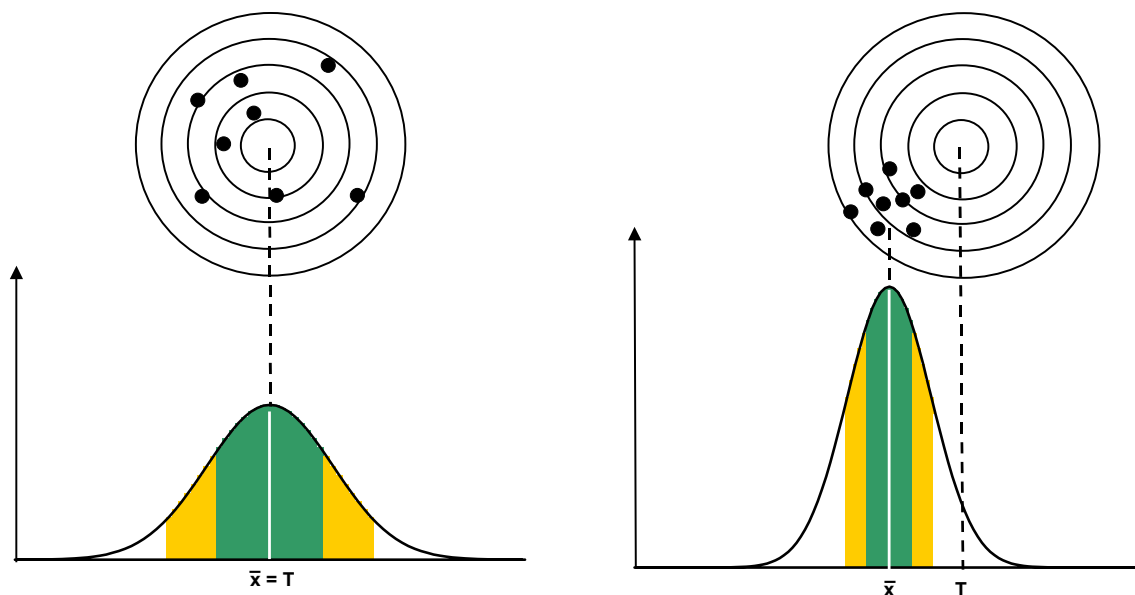
Ukoliko povećamo broj merenja, i skupimo vrednosti u grupe sa povećanim suženjem kolona dobićemo glatku krivu prikazanu na *Grafiku 5*. To je primer krive učestalosti, takozvane krive normalne distribucije, koja predstavlja osnovu kontrolnih karti, koje se koriste u internoj kontroli kvaliteta.



Grafik 5. Veza između krive normalne distribucije i histograma. Distribuciona kriva je određena na osnovu istih podataka koji su korišćeni u histogramu (*Grafik 4*).

Pretpostavka je da se za obradu kontrolnih podataka koriste statističke metode koje se zasnivaju na krivoj normalne distribucije. Međutim, tokom dužeg vremenskog perioda u laboratoriji bias može varirati, što može dovesti do toga da sve kontrolne vrednosti budu iznad (ili ispod) vrednosti aritmetičke sredine tokom vremenskog perioda. Ovi rezultati su izvan statističke kontrole, ali još uvek mogu biti prihvatljivi, ako su rezultati unutar granica upozorenja.

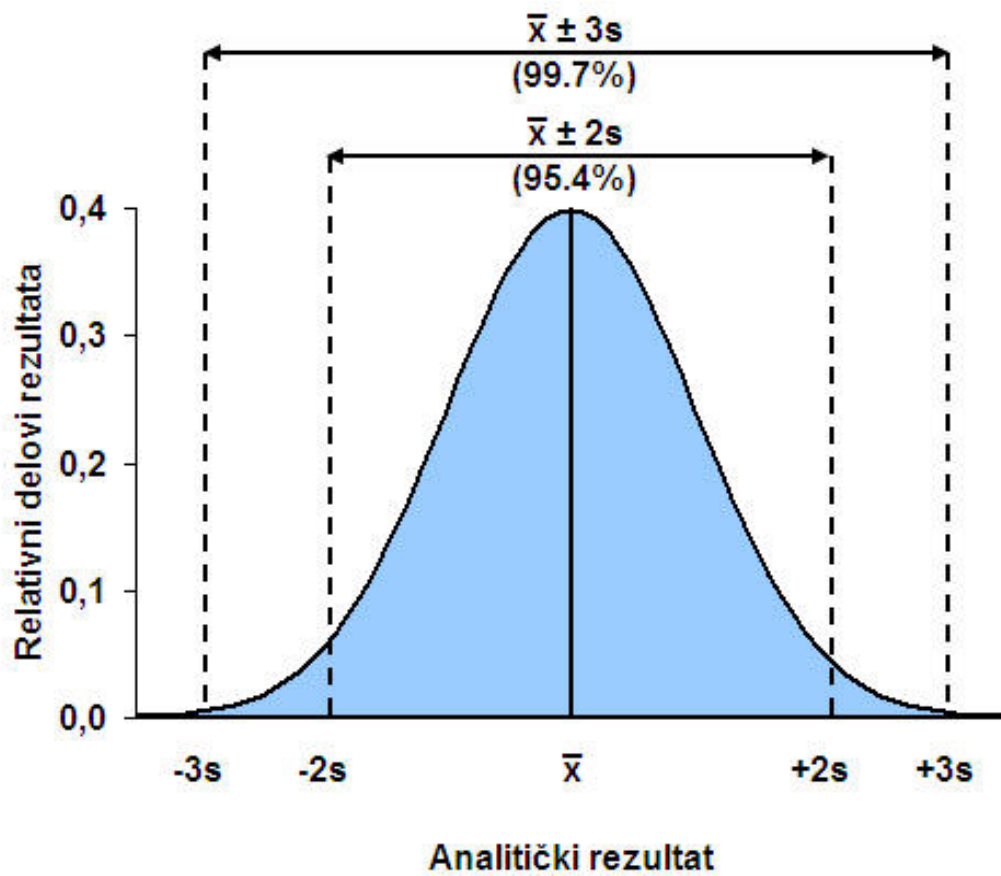
Kada su rezultati normalno distribuirani, aritmetička sredina (\bar{x}) je definisana kao maksimum krive. Oblik krive je određen rasprostranjenošću svakog pojedinačnog rezultata, predstavljenim kao standardna devijacija (s). Ovo je predstavljeno *Grafikom 6*.



Grafik 6. Oblik krive normalne distribucije zavisi od rasprostranjenosti rezultata analiza, to jest unutar laboratorijske reproductivnosti: Loša reproductivnost daće veliku standardnu devijaciju, i pripadajuća kriva je široka (levo). Ukoliko je reproductivnost dobra, standardna devijacija je mala i kriva će biti uska (desno). Pozicija maksimuma predstavlja tačnost analize: U prvom slučaju aritmetička sredina je ista kao prava vrednost. U desnom primeru rezultati su sistematski preniski (\bar{x} je aritmetička sredina, i T je prava vrednost ili referentna vrednost, bias se izračunava kao $\bar{x} - T$).

Na osnovu normalne distribucije mi možemo izračunati teoretsku rasprostranjenost rezultata oko aritmetičke sredine (pogledaj *Grafik 7*). Oko 95 % od svih rezultata će biti smešteno unutar srednje vrednosti \pm dve vrednosti standardne devijacije, dok će 99.7 % od svih rezultata biti smešteno unutar srednje vrednosti \pm tri vrednosti standardne devijacije. Ova svojstva se primenjuju kod pravljenja kontrolnih karata.

Kada se korisniku izveštava unutar laboratorijska reproductivnost, normalno se izveštava sa nivoom poverenja od 95 %, što je \pm dve vrednosti standardne devijacije. To znači da u proseku 19 od 20 rezultata mora biti unutar opsega. Nivo poverenja od 95% se često koristi kada se prošireno izveštava merna nesigurnost korisniku, i tada ona najčešće biva \pm dve vrednosti kombinovane standardne nesigurnosti za hemijska merenja.



Grafik 7. Kriva normalne distribucije predstavlja verovatnoću da rezultat bude smešten unutar datih granica (\bar{x} je vrednost aritmetičke sredine, s je standardna devijacija).

3. Zahtevi za kvalitet analitičkog rada

Ovde će biti opisan način kako da analitičar korisnikov zahtev za kvalitet prevede u primenjivu internu kontrolu kvaliteta, to jest unutar laboratorijsku reproduktivnost (S_{RW}).

Analitički rezultat, otvoreno govoreći, nikada ne može biti apsolutno "ispravan", jer ćete uvek dobiti dva bar minimalno različita rezultata ukoliko sprovedete isto merenje dva puta. Ono što je moguće, je izdati rezultate sa zanemarljivo malom nesigurnošću, to jest da rezultat bude *napravljen shodno svrsi*. S toga analitičar mora da bude upoznat sa svrhom korišćenja rezultata, pre nego što definiše zahtev za analitički kvalitet.

Grafik 3 u poglavlju 2 ilustruje kako kvalitet koji je dovoljan za jednu namenu, ne mora biti neophodno dovoljan za druge namene. Takođe, je vrlo važno imati na umu da je neophodni kvalitet definisan namenjenom upotrebom podataka, a ne analitičkim mogućnostima laboratorije. Kako podaci mogu biti previše loši za upotrebu, takođe mogu biti previše dobri, a kada se kaže previše dobri, najčešće znači preskupi, odnosno da se dobijaju presporo!

Primer: Analize ispuštnja otpadnih voda se normalno izvode radi praćenja ispuštanja, kako bi se pratilo moguće prekoračenje maksimalno dozvoljenih koncentracija. Ove koncentracije su značajno veće u poređenju sa prisustvom ovih materija u nezagađenim rekama i jezerima. S toga zahtevana granica detekcije može biti relativno visoka, ali merna nesigurnost mora biti takva, da potvrdi da je doneta prava odluka kada se upoređuju rezultati sa dozvoljenim koncentracionim granicama.



Korisnici rezultata očekuju da budu u mogućnosti da veruju podacima, ali u najvećem broju slučajeva oni nemaju ekspertsko znanje neophodno da tačno objasne šta im je potrebno. Zato se oni uzdaju u laboratoriju da će im dati pravi odgovor za njihov problem - da će dobiti rezultate napravljene shodno svrsi. Izazov je za laboratoriju da razume potrebe korisnika. Ukoliko je laboratorija akreditovana, standard ISO/IEC 17025 zahteva da laboratorija uzme u obzir potrebe korisnika pre nego što analiza počne.

Na sreću najveći broj korisnika specifičnih parametara u specifičnim matriksima, na primer amonijak u vodi za piće, traži da se urade analize za istu namenu, tako da samim tim imaju i iste zahteve u pogledu kvaliteta. Zato laboratorija nema potrebe da razmišlja o predmetu analize svaki dan, već može da napravi program kontrole kvaliteta takav, da svi podaci koji se izdaju imaju korektan kvalitet, shodno njihovoj nameni.

Ali i pored toga neophodno je definisati korektan kvalitet. U nekim slučajevima nacionalni ili regionalni nadležni organi definišu zahtevani kvalitet za uobičajene analize. Na primer, Evropska direktiva za vode za piće 98/83/EC sadrži zahteve za kvalitet. Ukoliko takvi nacionalni ili regionalni zahtevi za kvalitet ne postoje, laboratorija mora da pripremi svoje sopstvene zahteve, po mogućstvu uz dogovor sa krajnjim korisnikom usluga.

Iskustvo pokazuje da je nesigurnost, u najvećem broju analitičkih sistema, proporcionalna koncentraciji, sve dok se ne dosegne određena granična vrednost, kada pri niskim koncentracijama vrednost merne nesigurnost ostaje konstantna, i pored toga što merena koncentracija analita u uzorku opada. Zahtevi za kvalitet se najčešće sastoje iz dva seta vrednosti; jednog koji je dat u koncentracionim jedinicama (koji opisuje limitirajuće minimume

nesigurnosti kod niskih koncentracija), i jednog koji je dat u procentima (koji opisuje proporcionalnu komponentu nesigurnosti kod viših koncentracija).

Zahtevi za minimume limitirajuće nesigurnosti se najčešće opisuju kao razmera (ili procenat) od koncentracije od primarnog interesa. "Koncentracija od primarnog interesa" može biti, na primer, maksimalno dozvoljena granica u vodi ili slične dozvoljene koncentracije.

Zahtev za kvalitet može biti dat i kao zahtev za mernu nesigurnost, ali je uobičajeno da se zahtevi daju koristeći karakteristike kvaliteta koje mogu direktno da se mere, kao na primer korišćenjem interne kontrole kvaliteta. U slučaju interne kontrole kvaliteta neophodnu karakteristiku kvaliteta predstavlja *unutar laboratorijska reproduktivnost*, s_{RW} . Primer dat ispod će nam pokazati kako da počnemo sa nesigurnošću, a na osnovu te procene i zahtev *unutar laboratorijske reproduktivnosti*.

Primer:

Na primer od nas je zahtevano da odredimo ukupni azot u otpadnoj vodi, pri čemu je dozvoljena granica za ukupni azot u efluentu koji ćemo analizirati 10 mg/l.

Naš posao kao laboratorije je, da osiguramo da merna nesigurnost našeg merenja bude razumno niska u oblasti koncentracija bliskih graničnoj vrednosti od 10 mg/l. Opšta preporuka u mnogim EU direktivama je da na tom nivou² s_{RW} bude 5 %.

Mnoge laboratorije će biti u mogućnosti da odrede ukupni azot sa relativnom s_{RW} od 5%. Vi morate biti sigurni da će te dati optimalan kvalitet koncentracija u oblasti bliskoj graničnoj vrednosti. Razuman zahtev bi bio da vi možete da analizirate sa s_{RW} od 5% ne samo 10 mg/l, već takođe i polovinu tog nivoa, to jest 5 mg/l. Zahtevani maksimum s_{RW} meren u koncentracionim jedinicama bi bio 5% od $\frac{1}{2} * 10 \text{ mg/l} = 0,25 \text{ mg/l}$.

S toga biće u upotrebi sledeći zahtevi za s_{RW} : 0,25 mg/l ili 5%, u zavisnosti od veličine vrednosti. U praksi to znači da za sve koncentracije ispod 5 mg/l zahtevani s_{RW} iznosi 0,25 mg/l. Počev od koncentracije 5 mg/l pa naviše zahtev je 5% s_{RW} .

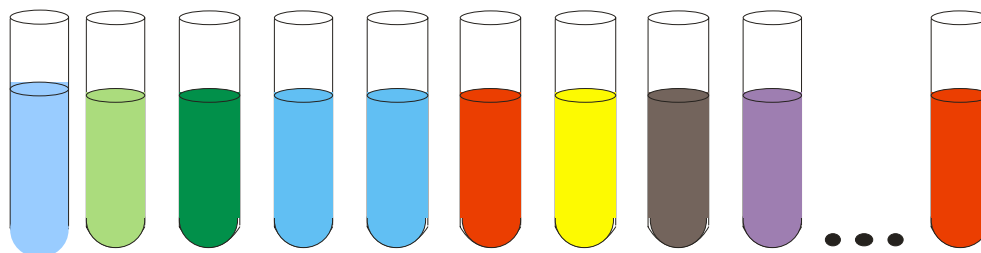
² Jedan primer predstavlja EU direktiva za vodu za piće, gde zahtev za preciznost ($2 s_{RW}$) iznosi 10 % od granične vrednosti za većinu parametara. Definicija preciznosti u direktivi je: *Preciznost je slučajna greška i obično je izražena kao standardna devijacija (unutar i između serija) rasprostranjenosti rezultata oko aritmetičke sredine. Prihvatljiva preciznost predstavlja dvostruku vrednost relativne standardne devijacije.*

4. Principi izrade kontrolnih karti

Ovo poglavlje opisuje principe kontrolnih karti, i šta raditi u laboratoriji kada analiziramo uzorke, crtamo i evaluiramo rezultate.

Crtaње kontrolnih karti je moćno i jednostavno sredstvo za dnevnu kontrolu kvaliteta rutinskog analitičkog rada. Osnovu procesa predstavlja to, da laboratorija zajedno sa svojim redovnim uzorcima analizira i kontrolne uzorke (*Grafik 8*). Materijali za kontrolne uzorke mogu biti standardni rastvori, stvarni test uzorci, slepe probe, laboratorijski kontrolni materijali i sertifikovani referentni materijali.

S0 S1 S2 BL BL QC T1 T2 T3 ... QC



S0-S2 Standardni rastvori

BL Slepe probe

QC Uzorci za kontrolu kvaliteta

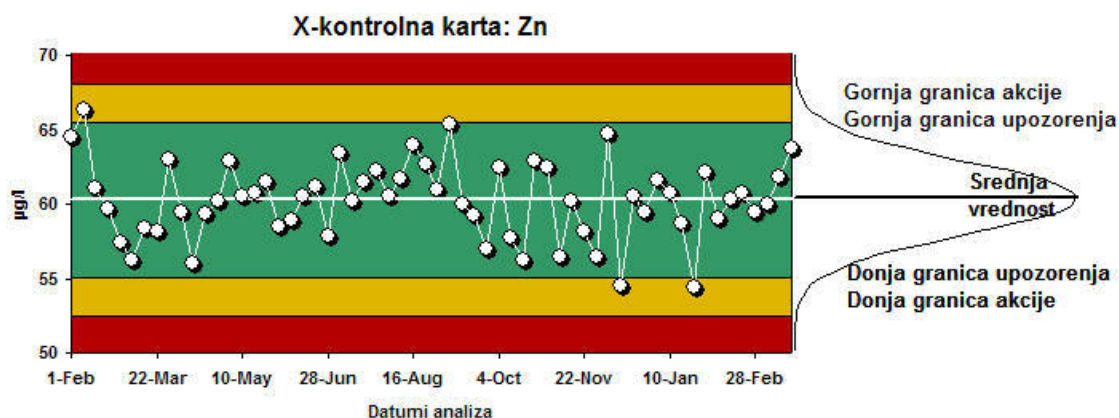
T1... Test uzorci

Grafik 8. Primer analize dva kontrolna uzorka u analitičkoj seriji

Neposredno po završetku analitičke serije *kontrolne vrednosti* se crtaju na kontrolnoj karti.

Preporuka je da, kada izveštavate kontrolne vrednosti:

- dajte jednu značajnu cifru više u odnosu na uobičajene rutinske analize
- izvestite **vrednosti** ispod granice izveštavanja (LOQ)
- izvestite negativne **vrednosti**



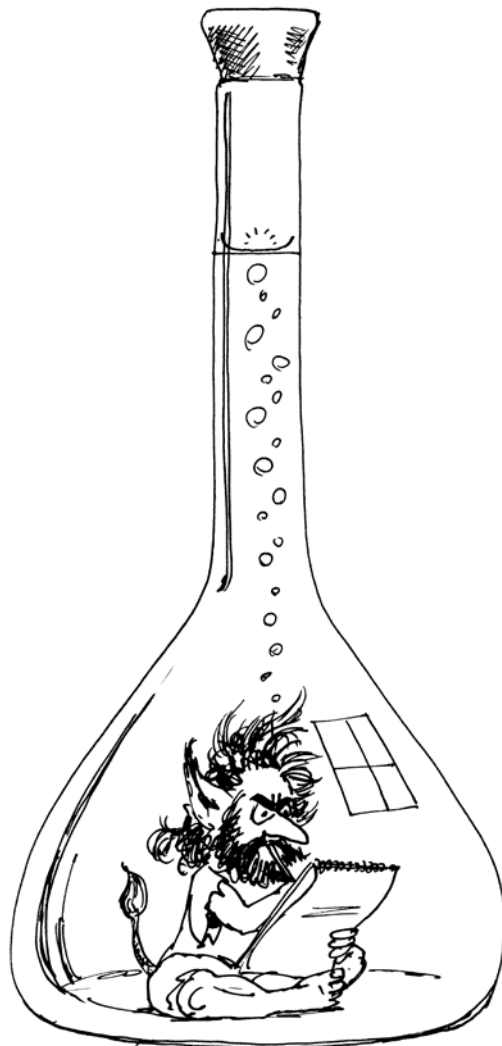
Grafik 9. Veza između krive normalne distribucije i kontrolne karte

Kontrolna karta je bazirana na statističkim karakteristikama slučajnih varijacija, definisanim krivom normalne distribucije. Veza između krive normalne distribucije i odgovarajuće kontrolne karte (X-kontrolne karte) je predstavljena *Grafikom 9*.

Centralna linija (CL) u kontrolnoj karti predstavlja aritmetičku sredinu kontrolnih vrednosti ili sertifikovanu vrednost. Sem centralne linije, kontrolne karte uobičajeno imaju četiri linije. Dve od njih, takozvane, *granice upozorenja* zauzimaju poziciju na udaljenosti od \pm dve vrednosti standardne devijacije od centralne linije ($CL \pm 2s$). Pod uslovom da se radi o normalnoj distribuciji rezultata, oko 95 % rezultata treba da se nalazi unutar ovih granica. Na kontrolnim kartama se takođe crtaju još dve linije na udaljenosti od \pm tri vrednosti standardne devijacije od centralne linije ($CL \pm 3s$). Ove linije se zovu *granice akcije* i, pri normalnoj distribuciji, 99,7 % od svih podataka se nalazi unutar ovih granica. Prema tome, statistički samo tri od 1000 merenja nalaze se izvan ovih granica akcije. Ukoliko je kontrolna vrednost izvan granica akcije, velika je verovatnoća da postoji greška u analizi.

Granice upozorenja i akcije mogu biti postavljene ili, kao što je gore pomenuto, na osnovu izvođenja metode, preko *statističkih kontrolnih granica*, ili korišćenjem nezavisnih kriterijuma kvaliteta – *ciljne kontrolne granice* – vidi Poglavlje 7.

Korišćenjem kontrolnih karti mi ćemo biti upozoreni da su kontrolne vrednosti van granica upozorenja ili ćemo biti u stanju da sagledamo trendove. Ukoliko su vrednosti van granica akcije rezultati se ne izveštavaju - vidi Poglavlje 9.



5. Različiti tipovi kontrolnih karata

Ovo poglavlje opisuje različite tipove kontrolnih karata, kada će biti korišćene i za koje namene mogu biti korišćene.

Sledeći tipovi kontrolnih karata su najvažniji za internu kontrolu kvaliteta hemijskih analiza:

- X-kontrolne karte
- Opseg-kontrolne karte, R ili r%

X-kontrolne karte

X-kontrolne karte imaju centralnu liniju, donju i gornju granicu upozorenja i donju i gornju granicu akcije.

Jedne od najprostijih i u upotrebi najstarijih kontrolnih karata su X-kontrolne karte (7, 8, 9), koje se zasnivaju na distribuciji kontrolnih vrednosti oko prave ili očekivane vrednosti. Mogu biti korišćene za praćenje kombinacije sistematskih i slučajnih efekata kontrolnih vrednosti, zasnovanih na pojedinačnim vrednostima ili aritmetičkoj sredini više ponovljenih analiza. Ako se koristi referentan materijal sličan rutinskim uzorcima, bias može biti praćen poređenjem aritmetičke sredine kontrolnih vrednosti sa referentnom vrednošću, tokom dužeg vremenskog perioda.

Kontrolne karte slepih proba predstavljaju specijalnu vrstu X-kontrolnih karti, gde se analizira uzorak za koji se pretpostavlja da sadrži analit u vrlo niskim koncentracijama. To daje specijalnu vrstu informacija o kontaminaciji reagenasa koji se koriste, kao i o stanju celokupnog sistema za merenje. Iako se vrednosti koncentracije uobičajeno unose u kontrolne karte slepih proba, takođe je moguće koristiti i vrednosti merenog signala. Zapamtite da kontrolne vrednosti, bilo pozitivne bilo negativne, moraju biti uvrštene u kontrolnu kartu. U idealnim slučajevima nulta vrednost treba da bude centralna linija. Međutim, empirijska aritmetička sredina takođe se može koristiti kao centralna linija.

Sledeći specijalan slučaj predstavljaju *rikaveri kontrolne karte*. Analitički proces može biti testiran na uticaje matriksa, određivanjem rikaverija spajkovanog dodatka standarda test uzorcima. U ovom slučaju stopa rikaverija od 100 % treba da bude centralna linija.

Kalibracioni parametri kao nagib i odsečak, ukoliko se određuju dnevno, mogu se takođe testirati putem X-kontrolnih karata.

Opseg kontrolne karte

Opseg kontrolne karte (R ili r%) u sebi sadrže centralnu liniju, gornju granicu upozorenja i gornju granicu akcije.

X-kontrolne karte pokazuju koliko dobro su kontrolne vrednosti (aritmetičke sredine ponovljenih analiza ili pojedinačne vrednosti) smeštene unutar kontrolnih granica. Nasuprot ovome, prvenstvena namena opseg kontrolnih karti se odnosi na kontrolu ponovljivosti. Opseg je definisan kao razlika između najvećeg i najmanjeg pojedinačnog rezultata za dva ili više podeljenih uzorka. Za praktičnu primenu u analitičkoj laboratoriji R kontrolne karte se koriste u najprostijoj formi, samo određivanje u duplikatu (uzoraka koji se određuju) u svakoj analitičkoj seriji.

Najbolji uzorci koji se koriste su test uzorci izabrani između uzoraka koji se analiziraju u toj analitičkoj seriji. Međutim, koncentracije mogu varirati, zato što su uzorci različiti u svakoj analitičkoj seriji. Opseg je normalno proporcionalan koncentraciji uzorka (na nivoima koji su iznad detekcionih limita), i stoga je prihvatljivije koristiti kontrolne karte gde je kontrolna vrednost prikazana kao relativni opseg r % (vidi Poglavlje 8).

Ukoliko se, za test uzorke, vrše pojedinačna određivanja, kontrolne vrednosti za opseg kontrolne karte treba da budu zasnovane na razlici između pojedinačnih određivanja dva (ili više) različitih alikvota uzoraka. Ukoliko se, pak, vrši analiza test uzoraka u duplikatu,

preporuka je da se kontrolna vrednost zasniva na aritmetičkoj sredini dva različita alikvota uzorka – to jest, isti broj merenja za svakodnevne uzorke kao i za kontrolne uzorke.



6. Različiti kontrolni uzorci

Ovo poglavlje opisuje najčešće korišćene tipove kontrolnih uzoraka koji se koriste u kontroli kvaliteta.

Idealna situacija je da kontrolni uzorci prođu kroz celu proceduru merenja. Oni, takođe, treba da budu vrlo slični test uzorcima i stabilni tokom vremena. Treba ih imati u dovoljnim količinama tokom dužeg vremenskog perioda i u odgovarajućim analitičkim koncentracijama. Ovo je, međutim, redak slučaj tako da se najčešće koriste sledeći kontrolni uzorci:

- I sertifikovani referentni materijali – matriks CRM
- II referentni materijali, standardni rastvori ili laboratorijski materijali
- III uzorci slepe probe
- IV test (svakodnevni, rutinski) uzorci

Kontrolni uzorci tip I – sertifikovani referentni materijal – matriks CRM

Rezultati dobijeni ponavljanim određivanjima matriks CRM daju dobru indicaciju za bilo koji sistematski efekat (bias). Ponavljana određivanja u svakoj analitičkoj seriji daju mogućnost korišćenja standardne devijacije (ili opsega), kao procenu ponovljivosti merenja. Međutim, zahvaljujući boljoj homogenosti, kada se koriste CRM generalno se dobija bolja ponovljivost u poređenju sa situacijom kada se koriste redovni uzorci.

CRM nisu uvek dostupni za željeni matriks uzorka ili koncentracioni opseg. Međutim, oni su jednostavni za upotrebu i njihovi rezultati daju brzu informaciju kako o sistematskim tako i o slučajnim efektima. Osim toga, njihovi rezultati daju mogućnost laboratoriji da izračuna sopstvenu mernu nesigurnost, kao i da se upoređi sa sertifikovanim laboratorijama (vidi Poglavlje 11). Zato se upotreba CRM uvek preporučuje u onim slučajevima u kojima je to praktično i ekonomski isplativo.

CRM se isporučuju spremni za upotrebu ili sa upustvom za pripremu.

Ovaj tip kontrolnih uzoraka je odgovarajući za X-kontrolne karte, a u slučaju da se izvode ponovljene analize, pogodan je i za R-kontrolne karte.

Kontrolni uzorci tipa II – standardni rastvori, laboratorijski ili referentni materijali

Slično kao i kontrolni uzorci tipa I, kontrolni uzorci tipa II mogu da daju indicaciju nekih sistematskih efekata, kao i nekih slučajnih efekata.

Ukoliko je početna validacija metode pokazala da su slučajni efekti, kada se analiziraju kontrolni uzorci, aproksimativno ista kao i kod test uzoraka, ova vrsta kontrole će dati direktnu meru unutar laboratorijske reproduktivnosti. Međutim, u najvećem broju slučajeva rasprostranjenost analitičkih rezultata sintetičkih i pravih uzoraka neće biti ista; s toga stabilan odgovarajući kontrolni uzorak treba izabrati kad god je to moguće.

Kontrolni uzorci tipa II se najčešće pripremaju u samoj laboratoriji. To mogu biti ili stabilni, homogeni test uzorci ili sintetički uzorci. Standardni rastvori mogu biti kupljeni od eksternog dobavljača, ali najčešće se pripremaju samostalno u laboratoriji. Za sopstvene matriks materijale laboratorija sakuplja stabilne prirodne uzorke (ili izabira od uzorka koji su dobijeni za analizu), ali tako da bude sigurna da je skupljena količina dovoljna za najmanje nekoliko godina. Sintetički laboratorijski materijali se pripremaju od čistih hemikalija i prečišćenih rastvarača (na primer voda) simulirajući matriks takav kakav je prisutan kod test uzoraka. Treba obratiti pažnju da se tokom pripreme kontrolnih uzoraka obezbedi njihova stabilnost - mi preporučujemo da nesigurnost vrednosti analita u sintetičkom kontrolnom uzorku bude manja od jedne petine standardne devijacije korišćene za izradu kontrolne karte.

Veoma je važno da hemikalije koje se koriste za pripremu sintetičkih materijala budu različite od onih koje se koriste za kalibraciju metode. Različitosti treba da budu u tom smislu da se koriste hemikalije nabavljene od različitih dobavljača ili da se koriste soli koje sadrže različite anjone, odnosno katjone; na primer, ako je za nitrate korišćena Na-so za kalibraciju, za

kontrolu koristiti K-so. Većina laboratorije priprema osnovne rastvore i razbalažuje ih dnevno ili u intervalima shodno iskustvu, koje laboratorija ima u vezi sa razblaženim uzorcima. Ukoliko se ista hemikalija, ili još gore, isti osnovni rastvor, koristi i za kalibraciju i kontrolu, nijedna greška u pripremi ili čistoći hemikalija neće biti uočena.

Ovaj tip kontrolnih uzoraka je odgovarajući za X-kontrolne karte, a u slučaju da se izvode ponovljene analize, pogodan je i za R-kontrolne karte.

Kontrolni uzorci tip III – uzorci slepe probe

Kontrolni uzorci tipa III mogu biti korišćeni za nadzor granice detekcije. Osim toga, ova vrsta kontrolnih uzorka može nam otkriti kontaminaciju. Greške u slepoj probi prouzrokuju sistematske efekte kod niskih koncentracija. Ovo može biti detektovano korišćenjem kontrolnih uzorka tipa III.

Kontrolni uzorak tipa III je uzorak slepe probe, koji se koristi za korekciju slepe probe, shodno analitičkoj proceduri. Dakle, nikakve specijalne analize nisu potrebne za pripremu kontrolnih karata slepih proba.

X-kontrolne karte treba koristiti, dok je R-kontrolne karte moguće koristiti za ovaj tip kontrolnih uzorka.

Kontrolni uzorci tipa IV – test (svakodnevni, rutinski) uzorci

Kontrolni uzorci tipa IV se koriste u slučajevima kada je rasprostranjenost za kontrolne uzorke tipa I i II manja nego za test uzorake, na primer ukoliko su samo sintetički materjali ili ekstremno homogeni CRM dostupni. Oni takođe imaju vrednost u situaciji kada nismo u posedu stabilnog kontrolnog uzorka (tipa II) – takva situacija se javlja, na primer kod određivanja rastvorenog kiseonika ili hlorofila *a*. Ponavljana merenja daju realnu sliku o unutar serijskoj slučajnoj varijaciji kod prirodnih uzoraka.

Kontrolni uzorak će biti izabran nasumice između test materjala koji je primljen za analizu u laboratoriji.

Ukoliko se sintetički uzorci koriste za X-kontrolne karte, dobra je ideja uključiti i kontrolne uzorke tipa IV, za situaciju kada je ponovljivost kod sintetičkih i rutinskih uzorka različita.

Za ovaj tip kontrolnih uzoraka koristi se $r\%$ -kontrolna karta. R-kontrolne karte se mogu takođe koristiti ukoliko su koncentracije test uzoraka, korišćenih kao kontrolni uzorci, iz dana u dan približnih vrednosti.



7. Podešavanje kontrolnih granica

Ovde ćemo predstaviti kako podeći centralnu liniju i kontrolne granice kod X-kontrolnih karti i R-kontrolnih karti.

Kontrolne granice mogu biti podešene shodno karakteristikama analitičke metode, bez obzira na zahtev za analitički kvalitet - *statističke kontrolne granice*. Ovo je najuobičajeniji metod za podešavanje granica. Alternativa je početi sa analitičkim zahtevom ili shodno nameni korišćenja rezultata. *Unutar laboratorijska reproduktivnost* se proceni na osnovu analitičkog zahteva, pa se potom podešavaju kontrolne granice - *ciljne kontrolne granice*. U mnogim slučajevima te specifične zahteve je teško ispuniti, pa se zato preporučuje upotreba *statističkih kontrolnih granica*.

Podešavanje kontrolnih granica i centralne linije X-kontrolnih karata

Kontrolne granice mogu biti podešene na osnovu karakteristika metode – **statističke kontrolne granice** ili shodno zahtevu za *unutar laboratorijsku reproduktivnost* - **ciljne kontrolne granice**.

Statističke kontrolne granice	Ciljne kontrolne granice ³
Kontrolne granice su podešene na osnovu analitičkih karakteristika kontrolnog uzorka. Za duži period, na primer godinu, standardna devijacija, s , se izračunava iz kontrolnih vrednosti. Granice upozorenja biće $+2s$ i $-2s$. Granice akcije biće $+3s$ i $-3s$.	Kontrolne granice su podešene shodno zahtevu za analitički kvalitet. Standardna devijacija za kontrolnu kartu s , se procenjuje na osnovu zahteva za s_{RW} Granice upozorenja biće $+2s$ i $-2s$. Granice akcije biće $+3s$ i $-3s$.

Centralna linija u kontrolnoj karti može biti izračunata aritmetička sredina kontrolnih vrednosti ili referentna vrednost kontrolnog uzorka. Najčešće se kao centralna linija koristi aritmetička sredina.

Vrednost aritmetičke sredine kao centralna linija	Referentna centralna linija
Aritmetička sredina se procenjuje iz kontrolnih vrednosti praćenih tokom dužeg perioda, na primer godinu dana. Centralna linija se podeći kao vrednost aritmetičke sredine.	Kontrolni uzorak je referentni materijal ili dobro okarakterisan materijal. Centralna linija se podeći kao nominalna vrednost.

U slučajevima koji su navedeni ispod, kontrolni uzorci su idealni kontrolni uzorci - slični kao svakodnevni uzorci, i na njima su sprovedeni svi koraci analitičke procedure, tako da je moguća upotreba ciljne s_{RW} u svrhu podešavanja ciljnih vrednosti. Primeri navedeni dole nalaze se u Poglavlju 14.

Slučaj 1. **Statističke kontrolne granice i centralna linija kao vrednost aritmetičke sredine** – vidi takođe Primer 3 i Primer 4.

Zatev za *unutar laboratorijsku reproduktivnost* nije podešen i metoda se izvodi sa $s_{RW} = 6\%$. Granice upozorenja su podešene kao dve vrednosti standardne devijacije metode, $\pm 12\%$, a granice akcije kao tri vrednosti standardne devijacije, $\pm 18\%$. Aritmetička sredina za kontrolni uzorak je $59,2 \mu\text{g/l}$, tako da $\pm 12\%$ iznosi $\pm 7,1 \mu\text{g/l}$, dok $\pm 18\%$ iznosi $\pm 10,7 \mu\text{g/l}$. Granice upozorenja će biti na $59,2 \pm 7,1 \mu\text{g/l}$ ($52,1$ i $66,3 \mu\text{g/l}$), a granice akcije će biti na $59,2 \pm 10,7 \mu\text{g/l}$ ($48,5$ i $69,9 \mu\text{g/l}$).

³ U primerima ispod mi obično uzimamo da je broj uzoraka analiziranih za kontrolne vrednosti isti kao i kod rutinskih merenja. Ukoliko je, međutim, kontrolna vrednost bazirana na ponavljanju (aritmetička sredina dve vrednosti), dok je rutinski rezultat baziran na pojedinačnom merenju, a imajući u vidu činjenicu da glavni deo rasprostranjenosti predstavlja ponovljivost, onda će se kao neophodnost javiti potreba za redukcijom vrednosti s upotrebljene za podešavanje granica.

Slučaj 2. **Statističke kontrolne granice i referentna centralna linija**

Ukoliko je aritmetička sredina veoma bliska nominalnoj ili referentnoj vrednosti, statističke kontrolne granice mogu biti korišćene. Ukoliko to nije slučaj preporučujemo slučaj 4.

Slučaj 3. **Ciljne kontrolne vrednosti i centralna linija kao vrednost aritmetičke sredine** – vidi Primer 1 i Primer 2.

Zahtev za *unutar laboratorijsku reproduktivnost* je na primer $s_{RW} = 5 \%$, a metoda se izvodi sa manjom s_{RW} . Granice upozorenja su podešene na dve vrednosti standardne devijacije zahteva, $\pm 10 \%$, a granice akcije na tri vrednosti standardne devijacije, $\pm 15 \%$. Vrednost aritmetičke sredine za kontrolni uzorak iznosi $59,2 \mu\text{g/l}$, tako da $\pm 10 \%$ iznosi $\pm 5,9 \mu\text{g/l}$, dok $\pm 15 \%$ iznosi $\pm 8,9 \mu\text{g/l}$. Granice upozorenja će biti na $59,2 \pm 5,9 \mu\text{g/l}$ ($53,3$ i $65,1 \mu\text{g/l}$), a granice akcije će biti na $59,2 \pm 8,9 \mu\text{g/l}$ ($50,3$ i $68,1 \mu\text{g/l}$).

Slučaj 4. **Ciljne kontrolne granice i referentna centralna linija** – vidi Primer 5 i Primer 7.

Zahtev za *unutar laboratorijsku reproduktivnost* je na primer $s_{RW} = 5 \%$, a metoda se izvodi sa manjom s_{RW} . Granice upozorenja su podešene na dve vrednosti standardne devijacije zahteva, $\pm 10 \%$, a granice akcije na tri vrednosti standardne devijacije $\pm 15 \%$. Vrednost aritmetičke sredine za kontrolni uzorak je $59,2 \mu\text{g/l}$, ali je referentna vrednost $60,0 \mu\text{g/l}$, tako da će granice upozorenja biti na $60,0 \pm 6,0 \mu\text{g/l}$ ($54,0$ i $66,0 \mu\text{g/l}$), a granice akcije će biti na $60,0 \pm 9 \mu\text{g/l}$ ($51,0$ i $69,0 \mu\text{g/l}$).

Podešavanje kontrolnih granica u R-kontrolnim kartama, odnosno u r%-kontrolnim kartama

Kod opseg kontrolnih karata imamo samo gornje granice - i one su uvek pozitivne. Kontrolne granice mogu biti zasnovane na karakteristici metode - **statističke kontrolne granice** ili shodno analitičkom zahtevu - **ciljne kontrolne granice**. Statističke kontrolne vrednosti se izračunavaju iz aritmetičke sredine opsega. Ciljne kontrolne vrednosti se izračunavaju iz standardne devijacije, to jest cilj za ponovljivost (9). Korišćeni faktor (2,83 i 3,69) za izračunavanje kontrolnih granica možete naći u Tabeli 4 u Poglavlju 13. Načini za dobijanje ovih čudnih faktora su objašnjeni u komentarima u Tabeli 4.

Statističke kontrolne granice	Ciljne kontrolne granice
Kontrolne granice su podešene na osnovu analitičkih karakteristika kontrolnog uzorka. Aritmetička sredina opsega izračunava se iz podataka dobijenih tokom dužeg vremenskog perioda. Za ponavljanje ($n=2$) $s =$ vrednost aritmetičke sredine opsega/1,128. Centralna linija je aritmetička sredina opsega Gornja granica upozorenja će biti +2,83 s Gornja granica akcije će biti +3,69 s	Kontrolne granice su podešene na osnovu zahteva za ponovljivost. Iz zahteva standardna devijacija s se procenjuje za ovu vrstu kontrolnih karti. Za $n=2$ centralna linija je 1,128 s Gornja granica upozorenja će biti +2,83 s Gornja granica akcije će biti +3,69 s

Slučaj 1. **Statističke kontrolne granice** – vidi Primer 3 (R) i Primer 6 (r%) u Poglavlju 14. Vrednost aritmetičke sredine opsega tokom dužeg perioda je 0,402 % (abs). Standardna devijacija tada iznosi $0,402/1,128 = 0,356$. Granica upozorenja za opseg kontrolnu kartu će biti podešena na $+2,83 \cdot 0,356 = 1,0$ %, dok će granica akcije biti na $+3,69 \cdot 0,356 = 1,3$ %.

Slučaj 2. **Ciljne kontrolne granice.**

Granica ponovljivosti, r je najčešće data u standardnoj metodi i u ovom slučaju je 1 % (u 19 ponavljanja od 20 razlika između dva rezultata treba da je manja od 1 %). U odnosu na ovu granicu, standardna devijacija ponovljivosti se izračunava kao $s_r = r/2,8^4 = 0,357$ %. Granica upozorenja za opseg kontrolne karte će u tom slučaju biti podešena na $+2,83 \cdot 0,357 = 1,0$ %, dok će granica akcije biti na $+3,69 \cdot 0,357 = 1,3$ %.

⁴ Vrednost 2.8 dolazi iz greške širenja razlike, gde je limit ponovljivosti jednak $2 \cdot \sqrt{2} \cdot s$

Ciljne kontrolne granice - procena s za kontrolni uzorak

Kada kontrolni uzorak prođe kroz celokupni analitički proces od ulaska uzorka u laboratoriju do analitičkog izveštaja, kontrolne vrednosti će biti te koje demonstriraju *unutar laboratorijsku reproduktivnost*, s_{Rw} . Tako dobijenu vrednost s_{Rw} možemo uporediti sa zahtevom. U slučaju većine drugih kontrolnih uzoraka, na primer, standardnih rastvora ili slepih proba, dobijena standardna devijacija predstavlja samo deo od s_{Rw} . Tada je zadatak analitičara da proceni, da li je dobijena vrednost s iz kontrolnog uzorka dovoljno niska da ispuni analitički zahtev - vidi Poglavlje 3.

Preporuke

Početak QC – Pre nego što počnete kontrolu kvaliteta nove metode, preliminarne kontrolne granice i centralna linija mogu biti procenjene na osnovu oko 25 kontrolnih vrednosti. Samo na osnovu podataka dobijenih posle dužeg perioda, na primer godinu dana, kontrolne granice i centralna linija mogu biti fiksno utvrđene. Prve **preliminarne** granice upozorenja i akcije mogu takođe biti bazirane i na rezultatima validacije metode.

Fiksne kontrolne granice – Za stabilne QC uzorke mi preporučujemo fiksne granice, a ne granice koje se konstantno menjaju. Da bi se dobile pouzdane statističke kontrolne granice, izračunata standardna devijacija mora biti bazirana na kontrolnim vrednostima praćenim tokom jednogodišnjeg perioda, odnosno najmanje 60 kontrolnih vrednosti. Ukoliko je period kraći, uobičajeno se dobije preniska procena standardne devijacije, iz razloga što nisu sve varijacije uzete u obzir.

Fiksna centralna linija – Mi preporučujemo fiksnu centralnu liniju. Za dobijanje pouzdane centralne linije, jednogodišnji period je preporučljiv. Ukoliko je period kraći obično se dobije nepouzdana procena.

Ponavljane analize/uzorci – Mi takođe preporučujemo da se isti broj poduzoraka koristi i za rutinske i za kontrolne uzorke - ukoliko izveštavamo aritmetičku sredinu ponavljanja (na primer za celokupni proces) za test uzorke, onda je takođe nužno da u X-kontrolnoj karti ucrtamo i vrednost aritmetičke sredine ponavljane analize kontrolnih uzoraka. Ukoliko se kontrolni uzorak analizira nekoliko puta u istoj seriji analiza, onda može biti ucrtana ili jedna ili sve kontrolne vrednosti u X-kontrolnoj karti.

Multielement analize – Kada se mnogo analita meri u istoj analitičkoj seriji u QC, na primer u slučaju ICP, XRF, GC analiza, mi preporučujemo korišćenje ciljnih kontrolnih granica, ili širih statističkih granica za one analite koji su manje važni. Ukoliko se određuje, na primer 20 analita⁵, a statističke kontrolne granice se koriste za sve analite, u proseku može se očekivati da jedna kontrolna vrednost bude van granica upozorenja u svakoj analitičkoj seriji (što iznosi 5 % od kontrolnih vrednosti). Takođe, u jednoj od 17 analitičkih serija može se očekivati da kontrolna vrednost jednog od analita bude van granica akcije, što dovodi do toga da uobičajena interpretacija rezultata postane veoma nepraktična.

⁵ Ovo se primenjuje na nezavisna merenja i, u manjem opsegu, takođe na merenja koja su delimično u korelaciji kao ICP, XRF i.t.d.

8. Uspostavljanje programa kontrole kvaliteta

Ovo poglavlje opisuje kako započeti uspostavljanje QC za proceduru merenja: izbor broja kontrolnih uzorka, tipovima kontrolnih karata, kao i učestalost kontrolnih analiza.

Primer uspostavljanja QC (određivanje Cd u prirodnim vodama)

Uspostavljanje QC najbolje može biti opisano na praktičnom primeru: U različitim vrstama voda koncentracija kadmijuma normalno varira između 0,01 µg/l i 100 µg/l. Koristeći ICP/MS za analizu Cd (LOD 0,01 µg/l) u cilju kontrole kvaliteta uzoraka prirodnih voda, izabrali smo sledeće kontrolne uzorke:

Kontrolni uzorci	Kontrolna karta	Kontrolne granice	Centralna linija
CRM, Cd: 2,28 µg/l (Tip I)	X-kontrolna karta	Statistički	Referentna vrednost
Standardni rastvor, Cd: 20 µg/l (Tip II)	X-kontrolna karta	Statistički	Aritmetička sredina
Laboratorijski materijal, Cd: 0,10 µg/l (Tip II)	X-kontrolna karta	Ciljne	Aritmetička sredina
Ponovljena određivanja test uzorka vode u dva koncentraciona opsega, (Tip IV)	r-% kontrolna karta	Ciljne	Ciljna $s_r * 1,128$

Zbog širokog koncentracionog opsega u svakodnevnim uzorcima izabrali smo 3 QC uzorka



Tipa I i Tipa II. Standardni rastvor od 20 µg/l je napravljen od osnovnog rastvora, a da nije korišćen osnovni rastvor koji se inače koristi za kalibraciju. Laboratorijski materijal, zakišeljena jezerska voda je pripremljen za kontrolu kvaliteta niskih sadržaja Cd u prirodnim vodama.

Za direktnu proveru sistematskih efekata u našoj proceduri merenja koristimo CRM sa sertifikovanim sadržajem Cd u vodi, koji iznosi $2,279 \pm 0,096$ µg/l.

Da bi dobili realnu sliku ponovljivosti za test uzorke, izabraćemo nasumice dva uzorka u svakoj analitičkoj seriji. Oni predstavljaju dva opsega koncentracija, i te uzorke analiziramo dva puta (u dve posude u autosempleru).

Kada određujemo Cd koristeći ICP/MS mi možemo imati i po 200 određivanja u svakoj analitičkoj seriji. Na početku i kraju serije analiziramo CRM, standardni rastvor, laboratorijski materijal i kalibracione standarde. Radi provere stabilnosti kalibracije tokom serije normalno analiziramo jedan od naših kontrolnih uzoraka posle svakih 20 analiza.

Svi dobijeni rezultati za kontrolne uzorke se crtaju u X-kontrolne karte, koristeći naš LIMS sistem. Rezultati dobijeni iz dupliranih analiza rutinskih uzoraka se crtaju u r%-kontrolnim kartama.

Praktični aspekti uspostavljanja QC

Validacija metoda se normalno sprovodi pre nego što se procedura merenja usvoji. Kada se uspostavi program za crtanje kontrolnih karti, (što podrazumeva izbor kontrolnih uzoraka, tipove kontrolnih karata i učestalost kontrole) rezultati početnih testova uspostavljanja karakteristika analitičke metode, mogu dati dobre osnovne informacije o, na primer, koncentracionom opsegu, stabilnosti i sistematskim efektima. Naročito, unutar laboratorijska reproduktivnost merenja kod različitih nivoa koncentracija (dobijena tokom dužeg perioda rada tokom validacije metode), koja predstavlja prvu osnovu za rutinsku kontrolu kvaliteta.

Koncentracioni opseg – U analizama uzoraka iz životne sredine koncentracije uzoraka analiza mogu veoma varirati. U takvim slučajevima može biti neophodno napraviti i koristiti odvojene X-kontrolne karte i opseg kontrolne karte, za različite koncentracione nivoe.

Opseg kontrolne karte za test uzorke – Za praćenje ponovljivosti korišćenjem opseg kontrolnih karti (R-kontrolne karte ili $r\%$ -kontrolne karte) preporučujemo duplo analiziranje test uzoraka u svakoj analitičkoj seriji. Test uzorci se odabiraju nasumice i predstavljaju koncentracioni opseg i varijacije matriksa za analit koji se prati.

Učestalost kontrolnih analiza – Generalno, kao minimum, jedan kontrolni uzorak u svakoj analitičkoj seriji mora biti analiziran, radi otkrivanja mogućih sistematskih efekata unutar analitičke serije, na primer za kalibraciju. Stabilnost sistema za merenje može takođe imati uticaj na učestalost kontrolnih analiza. Ukoliko dolazi do grešaka prouzrokovanih kalibracijom, broj kontrolnih uzoraka u svakoj analitičkoj seriji treba da bude veći, nego kod veoma stabilnih uslova merenja. Principijelno, odluka o broju kontrolnih uzorka koji mora biti analiziran u svakoj analitičkoj seriji, mora biti takva da, sva merenja izvedena nakon poslednjeg potvrđenog uzorka u kontroli kvaliteta moraju biti ponovo izvedena. Učestalost kontrole iz tog razloga predstavlja balans između cene kontrole i cene ponovljenih analiza. Kada koristite automatske analizatore, na primer tokom noćnog rada, nekoliko kontrolnih uzoraka može biti analizirano u svakoj analitičkoj seriji.

Pozicija kontrolnih uzoraka u analitičkoj seriji – U principu analize kontrolnih uzoraka treba da budu određivane nasumice, radi eliminisanja bilo kakvih sistematskih efekata. Međutim, mi preporučujemo da se kontrolni uzorci analiziraju najmanje na početku svake analitičke serije i pre završetka analitičke serije, kako bi se sprečile greške nastale usled odstupanja tokom analitičkog procesa.

Dobar balans između QC i test uzoraka – QC se pravi shodno svrsi. U ovom primeru mi smo koristili nekoliko QC, ali u najvećem broju slučajeva i manji broj kontrolnih uzorka biće dovoljan.

QC program u opisu metode i priručniku o kvalitetu

Principi programa kontrole kvaliteta, koji obuhvataju praktične aspekte pomenute gore, treba da budu opisani u Priručniku o kvalitetu laboratorije. Procedure kvaliteta takođe treba da budu prezentovane u detalje, u proceduri svake analitičke metode.

Na prvom mestu, kontrola kvaliteta treba biti napravljena shodno svrsi analiza.

9. Dnevna interpretacija kontrole kvaliteta

U ovom poglavlju biće opisana interpretacija nakon svakog izvođenja analize. Možemo li ili ne podneti izveštaj sa rezultatima? Da li je metoda u okviru ili je izvan statističke kontrole?



dobijeni dugoročnom evaluacijom ukazuju da je, u stvari, metoda *izvan statističke kontrole*.

Praktična procedura za registrovanje kontrolnih podataka podrazumeva da se zapišu sve informacije koje mogu biti od značaja za interpretaciju kontrolnih podataka. Tipičan primer za ovo je slučaj kada se u laboratoriji pripreme za upotrebu novi osnovni ili kontrolni rastvori, zatim, na primer, nakon promena merne ćelije, ili kada se jave problemi u radu instrumenta. Pod uslovom da sve informacije propisno dokumentujemo, kasnije će biti moguće proveriti uslove za to određivanje, na primer u slučaju kada je određivanje izvan kontrole.



Za svaku seriju analiza uobičajena je jedna normalna vrednost za svaku kontrolnu kartu. U svakodnevnom radu nužno je biti svestan situacije kada kontrolna vrednost izađe iz okvira kontrolnih granica, ili kada postoji sistematski trend odstupanja kontrolnih vrednosti tokom dužeg vremenskog perioda.

Dnevna interpretacija

Postoje tri mogućnosti:



1. Metoda je pod kontrolom
2. Metoda je pod kontrolom, ali podaci
3. Metoda je izvan kontrole

1. Metoda je **pod kontrolom** ukoliko:

-  • je kontrolna vrednost u okviru granica upozorenja
-  • je kontrolna vrednost između granica upozorenja i granica akcije, ali pod uslovom da je u prethodna dva određivanja kontrolna vrednost bila u okviru granica upozorenja



U ovom slučaju analitičar može da podnese izveštaj sa rezultatima.

2. Metoda je **pod kontrolom** ali se može smatrati da je **izvan statističke kontrole**, ukoliko su sve kontrolne vrednosti u okviru granica upozorenja (maksimalno da jedna od poslednje tri kontrolne vrednosti bude između granica upozorenja i granica akcije), kao i ukoliko:

-  • sedam uzastopnih kontrolnih vrednosti imaju postepenu tendenciju rasta ili opadanja (10)
-  • 10 od 11 uzastopnih kontrolnih vrednosti leže sa iste strane centralne linije (10)

U ovom slučaju analitičar može da podnese izveštaj sa rezultatima, međutim moguće je da se pojavi problem. Kako bi se u budućnosti izbegli ozbiljniji problemi, nužno je da se bitni trendovi u toku analize otkriju što je moguće ranije. Jedan primer za bitne trendove je slučaj, kada se najveći broj kontrolnih vrednosti nalazi dosta udaljeno od centralne linije, ali ipak u okviru granica upozorenja. **Drugim rečima, na svakoj od laboratorija je odluka da u svom priručniku o kvalitetu definiše na koji će način da tumači prisutne trendove.**

3. Metoda je **izvan kontrole** ukoliko:

-  je kontrolna vrednost izvan granica akcije
-  je kontrolna vrednost između granica upozorenja i granica akcije, a da je jedna od prethodne dve merene kontrolne vrednosti takođe bila između granice upozorenja i granica akcije - princip: dve od tri vrednosti - videti mart 22 u grafikonu 10

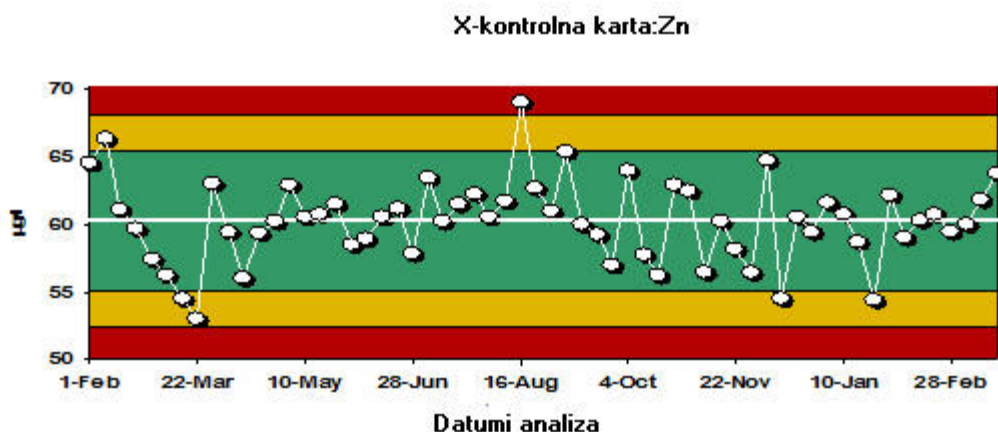
U ovom slučaju normalno je da izveštaj sa rezultatima ne može biti podnet. Svi rezultati nakon utvrđene poslednje odstupajuće kontrolne vrednosti moraju biti podvrgnuti proveri, odnosno ponovo analizirani.

Situacije kada je metoda izvan kontrole

Vrlo je komplikovano davati opšte vodiče o tome šta jedna laboratorija treba da preduzima kada se nađe u situaciji da je neka od analiza izvan kontrole. Različite analitičke varijable ne mogu biti tretirane na potpuno istovetan način. Za preduzimanje odgovarajućih korekcionih koraka najbitnije je iskustvo analitičara, kao i njegov "zdrav razum". Međutim, ukoliko dođe do situacije da je metoda izvan kontrole, vrlo je moguće da takođe postoji greška u analizi test uzoraka.

Utvrđi li se postojanje situacije da je metoda izvan kontrole, normalno bi bilo da se uradi još nekoliko (najmanje dve), kontrolne analize. Ukoliko su kontrolne vrednosti dobijene na taj način u okviru granica upozorenja, dozvoljeno je da se rutinski uzorci ponovo analiziraju. Ukoliko su kontrolne vrednosti dobijene na taj način i dalje izvan granica upozorenja, rutinska analiza mora biti zaustavljena, a korekциони koraci moraju biti preduzeti, kako bi se pronašao(li) i eliminisao(li) razlog(zi) za grešku.

U slučajevima postojanja situacije da je metoda izvan kontrole uobičajeni su sledeći korekциони koraci: kontrola reagenasa, kao i provera kalibracione krive, zatim zamena analitičkog posuđa, kao i aparata za izvođenje analize. Problem, kao i njegovo rešenje moraju biti dokumentovani. Ukoliko je to moguće, sve analize koje su urađene nakon zadnje prihvatljive kontrolne vrednosti, moraju biti ponovljene. No, ako je i ponovljena kontrolna vrednost i dalje izvan kontrolnih granica, izveštaj o rezultatima analize ne sme biti podnet. U situaciji kada ne postoji mogućnost da se uzorci ponovo analiziraju (na primer zbog nestabilnosti analiziranog parametra), a korisnik usluga laboratorije zahteva rezultate, na laboratoriji je da odluči da li će ipak da podnese izveštaj sa rezultatima (nakon pažljivog razmišljanja), naravno, uz jasno obrazloženje da je pouzdanost podataka smanjena.



Grafik 10. X kontrolna karta sa dve vrednosti izvan kontrole.

10. Dugoročna evaluacija podataka o kontroli kvaliteta

Ovo poglavlje se odnosi na to, kako se koriste podaci o kontroli kvaliteta dobijeni tokom dužeg vremenskog perioda, da bi se odgovorilo na dva pitanja:

- Kakav je trenutni kvalitet izvođenja analiza u laboratoriji (uticaj slučajnih i sistematskih grešaka)? Da li se kvalitet značajno promenio?
- Da li su granice kontrole, kao i centralna linija na kontrolnoj karti još uvek optimalne, kako bi se detektovalo postojanje situacije da je metoda izvan kontrole?

Beleška: Ovo je jedan od najtežih ciljeva u procesu QC, tako da je moguće davati samo uopštene savete za prevazilaženje problema.

Ta dva pitanja biće razmotrena u tekstu ispod.

Pregled trenutnog kvaliteta

Ova procena se uglavnom odnosi na statističke kontrolne granice, kao i na centralnu liniju kao izraz aritmetičke sredine. Evaluacija se sastoji od pregleda poslednjih 60 podataka na kontrolnoj karti (10). Neophodno je obratiti pažnju na činjenicu da su neki od tih podataka, moguće, već bili uvršćeni u prethodnu evaluaciju, ali da mora postojati minimum od 20 **novih** tačaka. Pregled se vrši na sledeći način:

1. Izbrojati broj slučajeva u kojima su rezultati izvan granica upozorenja. Ukoliko je taj broj veći od 6, ili manji od 1, jasno je (na osnovu analize 60 podataka) da je došlo do promene rasprostranjenosti analitičkih rezultata (10).
2. Izračunati vrednost aritmetičke sredine poslednjih 60 rezultata i uporediti je sa prethodnom aritmetičkom sredinom – centralna linija. Ukoliko je razlika te dve vrednosti veća od 0,35 s jasno je (na osnovu analize 60 podataka) da je došlo do promene vrednosti aritmetičke sredine.

Koliko često treba evaluirati kontrolne granice?

Kako bi korišćenje kontrolnih karti bilo od koristi, neophodno je da kontrolne granice kao i centralna linija ostanu stabilni tokom dužeg vremenskog perioda. Nepoželjna je situacija kada se kontrolne granice i centralna linija često menjaju, jer je tada teško detektovati postepene promene u kvalitetu analiza. Koliko često treba raditi evaluaciju kontrolnih granica, kao i odluka o tome da li je potrebno vršiti određene izmene u analitičkoj proceduri, stvar je politike same laboratorije. Preporuka je da se evaluacija kontrolnih granica, kao i centralne linije vrši jednom godišnje. Za analize koje se rade ređe, na primer jednom mesečno, preporuka je da se evaluacija kontrolnih granica, kao i centralne linije vrši nakon što je sakupljeno 20 podataka na kontrolnoj karti.

Nije preporučljivo vršiti promenu kontrolnih granica na osnovu manje od 20 novih podataka od prethodne evaluacije, iz razloga što će nesigurnost kontrolnih granica biti vrlo visoka. Na taj način dolazite u rizičnu situaciju u kojoj kontrolne granice variraju bez pravog razloga za to.

U kojim slučajevima je promena kontrolnih granica nužna?

Ciljne kontrolne granice se menjaju samo u slučaju kada se promene zahtevi korisnika. S toga će se ovo poglavlje baviti samo statističkim kontrolnim granicama.

Kao što je gore navedeno kontrolne granice i centralna linija treba da budu evaluirane jednom godišnje ili nakon što je sakupljeno 20 podataka na kontrolnoj karti. Međutim, proces evaluacije ne podrazumeva, sam po sebi, da vrednosti kontrolnih granica budu obavezno promenjene. Promena ovih vrednosti javlja se kao posledica promene rasprostranjenosti analitičkih rezultata ili u slučaju postojanja biasa.

Ukoliko pregledom gore navedenih tačaka 1 i 2 ustanovimo promenu u rasprostranjenosti analitičkih rezultata ili vrednosti aritmetičke sredine preporuka je da se uradi statistički test, kako bi se utvrdilo da li je ta promena značajna – pogledati poglavlje 14, primer 8. I pored činjenice da se nakon primenjenog statističkog testa iskaže statistička značajnost nije

preporučljiva izmena vrednosti centralne linije, osim u situacijama kada postoji logično objašnjenje za to, kao na primer u slučaju upotrebe novog kontrolnog uzorka.

U situaciji kada je porast promena u rasprostranjenosti analitičkih rezultata statistički značajan, i ukoliko je promena prihvatljiva u poređenju sa zahtevima korisnika, treba izračunati nove upozoravajuće granične vrednosti i akcione granične vrednosti, na način kako je to opisano u poglavlju 7.

Posebno treba obratiti pažnju na situaciju kada kontrolna karta obuhvati i situaciju kada je metoda izvan kontrole (vidi poglavlje 9), prilikom analiziranja 60 (ili više) podataka. To se neće dešavati često! Pod uslovom da razlog koji dovodi do toga da metoda bude izvan kontrole, bude identifikovan u vreme izvođenja analize, ta kontrolna vrednost treba da bude isključena iz preračunavanja novih kontrolnih granica. Međutim, neminovno će se desiti situacija kada je metoda izvan kontrole, a da nismo u stanju da identifikujemo pravi razlog za to. Ti podaci moguće je da budu rezultat greške koju nismo detektovali u okviru određene serije analiza, i njihovo uvrštavanje u izračunavanje može da dovede do pogrešnog povećanja vrednosti standardne devijacije. Sa druge strane isključenje takvog podatka, pogotovo ako ih je više od jednog, može dovesti do "isuviše optimističke" standardne devijacije i do pogrešnog sažimanja kontrolnih granica, što u daljem toku dovodi do toga da metoda lakše dospe u situaciju da bude izvan kontrole.

Pragmatski pristup ovom problemu (10) sastoji se u tome da se isključe svi podaci koji prevazilaze vrednost 4 standardne devijacije od centralne linije, a da se u obzir uzmu sve ostale vrednosti. Ukoliko se desi da se, analizirajući 60 tačaka, pojavi više od jedne situacije da je metoda izvan kontrole, što je svakako više od onoga što se očekuje, tako da ste u obavezi da istražite celu analitičku proceduru, kako bi ste ustanovili razlog za pojavu tih situacija.

Pregled rasprostranjenosti analitičkih rezultata i biasa

Aktuelni analitički kvalitet laboratorije je izkontrolisan tokom pregleda kontrolnih granica i centralne linije.

U slučaju da je pregled QC pokazao da nema potrebe za promenom kontrolnih granica, kao i da se vrednost aritmetičke sredine ne menja, to je znak da je analitički kvalitet nepromenjen, tako da ništa ne treba preduzimati, osim dokumentovati da je pregled izvršen.

U slučaju da je pregled kontrolnih granica pokazao da je potrebno izvršiti njihovu izmenu, to znači da se analitički kvalitet promenio. Nova standardna devijacija *ponovljivosti u okviru laboratorije*, kao i aritmetička sredina se izračunavaju, osim u situaciji kad je to već urađeno za potrebe pripreme novih kontrolnih granica za X-kartu. Laboratorije koje koriste R-karte će takođe biti u stanju da izračunaju standardnu devijaciju ponovljivosti. Novoutvrđene vrednosti moraju biti upoređene sa zahtevima za kvalitet, koristeći F-test (standardne devijacije), ili t-test (aritmetička sredina), i ukoliko su prihvatljive potrebno je ažurirati podatke o kvalitetu. Jednačine su date u poglavlju 12. Analize su sprovedene kao duplirane, i uobičajeno je da se koristi nivo pouzdanosti od 95%. Primer 8 u poglavlju 14 ilustruje proceduru.

11. Druga primena podataka iz kontrole kvaliteta i kontrolnih karti

Podaci dobijeni svakodnevnom upotrebom kontrolnih karti nisu korisni samo za internu kontrolu kvaliteta, nego mogu biti primenjeni i u druge svrhe. U ovom poglavlju će biti navedeni i drugi načini upotrebe, u zavisnosti od toga koji se tip kontrolne karte koristi

Merna nesigurnost

Za izračunavanje merne nesigurnosti mogu se koristiti podaci iz kontrolnih karata, zajedno sa drugim dostupnim podacima. Najčešće se za izračunavanje merne nesigurnosti kombinuju sistematski efekti i slučajni efekti (standardna devijacija). Kako se to radi, detaljno je opisano u Nordtestovom *Priručniku za izračunavanje merne nesigurnosti u laboratorijama koje se bave analitikom medijuma životne sredine*, a delimično i u Eurachem-ovom vodiču (6). U ovom slučaju se merna nesigurnost utvrđuje na osnovu rezultata dobijenih iz kontrolnih karti kombinovanih sa rezultatima testova provere veština (PT-proficiency tests), podataka iz validacija metoda (ili informacija datih u standardnim metodama). Ovaj pristup obezbeđuje praktičan i opšti način korišćenja informacija koje već postoje. Pod uslovom da je celokupan analitički tok obuhvaćen kontrolnim kartama (to jest i priprema uzorka koja podrazumeva filtraciju, ukoncentrisavanje itd.), moguće je doći do pouzdane procene merne nesigurnosti.

Validacija metode

U normalnim uslovima kompletna validacija metode bi morala biti urađena **pre** nego što metoda počne da se koristi u laboratoriji. Međutim, moguće su i situacije kada je metoda u upotrebi i nakon parcijalne validacije, pri čemu je moguće podatke iz kontrolnih karti koristiti kao dopunu već postojećim podacima. Ove situacije se javljaju na primer, kada je metoda koja se koristi pretrpela vrlo male promene, ili kada je u laboratoriji prihvaćena za rad standardna metoda direktno iz literaturnih podataka.

- Ukoliko je matriks upotrebljenog CRM za izradu kontrolnih karata sličan matriksu uzoraka koji se svakodnevno analiziraju, rezultati će nam omogućiti direktnu informaciju o biasu metode, na taj način što ćemo porediti srednju vrednost dobijenih rezultata sa očekivanom (sertifikovanom) vrednošću. Sa standardom koji nije sertifikovan, ili je napravljen u samoj laboratoriji, dobićemo samo grubu procenu biasa, sa manjom sigurnošću nego pri upotrebi CRM.
- Svi tipovi kontrolnih karti daju nam podatke o rasprostranjenosti (slučajna varijacija), na osnovu izračunavanja standardne devijacije ili na osnovu procene korišćenjem opsega.

Poređenje metoda

Kontrolne karte mogu da se koriste za poređenje različitih analitičkih metoda, na taj način što se koriste odvojene kontrolne karte za svaku metodu. Ovo može biti izvor dragocenih podataka o poređenju metoda, na primer u slučaju kada se laboratorija nalazi u procesu prelaska sa manualne na automatizovanu analitičku metodu, ili sa standardne na ne standardnu metodu (na primer neku test-kit metodu). Radeći ove dve metode paralelno tokom određenog vremenskog perioda možemo doći do sledećih podataka:

- rasprostranjenosti analitičkih podataka (iz standardne devijacije ili iz opsega)
- biasu (ukoliko se koristi CRM)
- efektima matriksa (interference), ukoliko spajujemo uzorak ili koristimo CRM
- robustnosti analitičke metode, to jest da li je neka metoda osetljivija na temperaturne promene, način na koji se izvodi analiza i slično.

Utvrđivanje granice detekcije (LOD)

Mnogobrojne laboratorije utvrđuju granicu detekcije kao standardnu devijaciju ponovljivosti pomnoženu faktorom. Uobičajena vrednost faktora iznosi između 3 i 5. Standardna devijacija ponovljivosti, koja se koristi u ovom izračunavanju, mora biti validna za niske koncentracije.

Podaci dobijeni iz R-karte daće nam vrednost standardne devijacije ponovljivosti, i ukoliko je koncentracija niska, ta vrednost standardne devijacije biće od koristi za utvrđivanje granice detekcije. Za utvrđivanje granice detekcije u rutinskoj analizi mogu biti od koristi i podaci iz X-karte, dobijene sa test uzorcima u kojima je analit prisutan u niskoj koncentraciji. Podaci dobijeni analiziranjem kontrolnog uzorka tipa III (blank uzorak) mogu biti korišćeni za utvrđivanje granice detekcije, ali pod uslovom da laboratorija može da dokaže da je standardna devijacija blank uzorka reprezentativna i u slučaju test uzoraka u kojima je analit prisutan u niskoj koncentraciji.

Kvalifikovanje i poređenje analitičara

Na isti način kako se to radi sa analitičkim metodama, moguće je porediti način izvođenja analize različitih analitičara zaposlenih u jednoj laboratoriji. Iako ova vrsta kontrole može naići na nerazumevanje od strane zaposlenih, sa druge strane ova vrsta kontrolnih karti može, bez ikakve sumnje, biti od velike koristi za potrebe treninga, kao i obučavanja novog osoblja u laboratoriji. Deo aktivnosti treninga bi bio grafičko predstavljanje rezultata analiziranja kontrolnih uzoraka, kao i utvrđivanje ciljnih vrednosti dopuštenih sistematskih efekata i rasprostranjenosti, koji su dobijeni radom osobe koja se nalazu u trenažnom procesu; da bi se potom izvršilo poređenje sa istovetnim podacima dobijenih radom već obučanih analitičara. Na ovaj način rukovodilac laboratorije, ali i novopridošli analitičar koji uči, objektivno mogu doći do procene u kom momentu je izvođenje analize na zadovoljavajućem nivou.

Evaluacija testova provere veština (PT testova)

Ukoliko laboratorija redovno učestvuje u testovima provere veština iz slične oblasti, unoseći PT rezultate u kontrolne karte (slično kao u X-karte), to će omogućiti rukovodiocu za kvalitet dobar pregled kvaliteta izvođenja analize, uključujući moguće sistematske efekte, kao i trendove. Ovde je z-skor prikazan u X-kontrolnoj karti. Normalno je CL = 0, WL = 2 i AL = 3.

$$z = \frac{(x_{labvrednost} - x_{utvrđenavrednost})}{s} \text{ ili } zeta = \frac{(x_{labvrednost} - x_{utvrđenavrednost})}{\sqrt{u_{lab}^2 + u_{utvrđenavrednost}^2}}$$

Primer: Totalna standardna devijacija izvedenog PT testa (svih laboratorija) iznosi 0.08 mg/kg, dok je Vaš rezultat 0.12 mg/kg niži od ustanovljene vrednosti. Vaš z-skor ima vrednost -1.5. Preporuka je da sve vrednosti koje se nalaze izvan granice upozorenja budu istražene. Maksimalno dozvoljene greške od strane merodavnih tela (vidi poglavlje 3), mogu takođe biti upotrebljene za izračunavanje z-skora. Druga mogućnost je izračunavanje zeta skora, kojom prilikom se koristi merna nesigurnost (u_{lab}) koju ste Vi sami utvrdili. U_{lab} predstavlja kombinovanu standardnu nesigurnost (6).

Parametri radne sredine i slične provere

Prilikom praćenja parametara radne sredine u laboratoriji, kao što su na primer temperatura u laboratoriji, ili u frižiderima od koristi je, a i lako za upotrebu, primenjivati prostije vrste ciljnih kontrolnih karti za unošenje i predstavljanje podataka. U tom slučaju idealna očekivana temperatura biće korišćena kao centralna linija, a dopuštene granice biće korišćene kao akcione granične vrednosti. Kontrolne karte daju vrlo prostu grafičku prezentaciju bilo kakvog trenda ili neočekivane varijacije koja bi mogla da utiče na analizu, te se iz tog razloga mora uzeti u pažljivo razmatranje.

Takođe od koristi može biti predstavljanje rezultata učestalosti verifikacije analitičke vage ili bilo koje druge provere, koja se obavlja redovno, iz razloga da bi se otkrili trendovi u analitičkom toku, ali takođe i da bi se lako uočilo da li su rezultati izvan ili unutar dozvoljenih granica.

12. Terminologija i jednačine

U ovom poglavlju će na jasan način biti predstavljene statističke jednačine i do sada korišćeni izrazi. Korišćene su precizne definicije za upotrebljene izraze iz VIM Ref (13). Direktni navodi iz te reference su dati u italiku. Svi izrazi koji se definišu su dati u boldu.

Terminologija

Tačnost merenja

*Bliskost ili slaganje između rezultata merenja i prave vrednosti količine analita (13). Na tačnost utiču kako **sistematski** tako i slučajni efekti.*

Analit

Supstanca ili parameter koji se meri.

Analitička serija – serija analiza

Analize određenog broja rutinskih uzoraka i **kontrolnih uzoraka**. U normalnim uslovima rada, za svaku seriju analiza jedna **kontrolna vrednost** je ubačena u svaku od **kontrolnih karata**.

Bias – sistematska greška

Razlika između prihvaćene referentne vrednosti i **vrednosti aritmetičke sredine** većeg broja test merenja (*Grafik 6*).

Interval poverenja

Opseg oko **vrednosti aritmetičke sredine** u kojem se očekuje da će ležati određeni procenat (koji se navodi) vrednosti. Na primer u slučaju normalne distribucije, približno 95% vrednosti leže u oblasti $\pm 2 s$ (*Grafik 7*).

Kontrolna karta

Osnovno sredstvo u internoj kontroli kvaliteta. Karta u koju se unose **kontrolne vrednosti** i u kojoj se one porede sa **kontrolnim granicama**.

Kontrolne granice

Granice u **kontrolnoj karti**. Postoje dve vrste kontrolnih granica: granice akcije (AL) i granice upozorenja (WL).

Kontrolni uzorak

Uzorak na osnovu čijeg se testiranja dobijaju rezultati koji se koriste za konstruisanje **kontrolne karte**, na primer standardni rastvori, test uzorci, slepe probe.

Kontrolna vrednost

Rezultat testiranja dobijen analizom standarda, i u cilju interne kontrole kvaliteta uvršten u **kontrolnu kartu**. On, na primer, može biti pojedinačna vrednost, vrednost aritmetičke sredine većeg broja merenja, ili pak opseg. Ove vrednosti se daju u izveštaju drugačije od rezultata testiranja – vrednosti dobijenih analiziranjem rutinskog uzorka: kontrolne vrednosti se u izveštaju daju sa jednom značajnom cifrom više, a takođe nužno je u izveštaju navesti i dobijene negativne kontrolne vrednosti. Recimo na primer, u X-karti navedena negativna vrednost koja iznosi – 0,07 mg/l, bila bi za rutinski uzorak navedena kao $< 0,1$ mg/l.

Stepeni slobode, df

Broj nezavisnih poređenja koji mogu biti izvršeni između individualnih rezultata u okviru grupe. Govoreći uopšteno broj stepeni slobode, na primer za procenjenu standardnu devijaciju obezbeđuje nagoveštaj pouzdanosti te procenjene vrednosti. Kako broj stepeni slobode raste, slučajna greška procenjene vrednosti opada. Stepeni slobode se koriste prilikom poređenja statističkih veličina, vidi F-test i t-test u tekstu niže.

Granica detekcije

Najniža koncentracija **analita** koja, sa zadatom verovatnoćom, može biti detektovana određenom analitičkom metodom.

Granica kvantifikacije

Ukoliko je analitički rezultat ispod ove granice on se izveštava kao manje od (<). Drugi izraz koji se koristi je i granica izveštavanja.

Mežurand

Količina koju treba izmeriti, na primer količina kadmijuma rastvorljivog u kiselini (**analit**) u uzorku sveže vode.

Procedura merenja

Detaljan opis analitičke metode koja se koristi u laboratoriji.

Merna nesigurnost

Parametar koji, zajedno sa rezultatom merenja, opisuje disperziju vrednosti koje osnovano mogu biti pripisani **mežurandu** (13). Merna nesigurnost može biti interpretirana kao kvantitativna procena **tačnosti** (**pouzdanost** + preciznost) – vidi *Grafik 3*.

Odbacivanje nepouzdatih vrednosti

Za statističko preračunavanje preporučljivo je odbacivanje nepouzdatih vrednosti koji su za više od 4s različiti od vrednosti aritmetičke sredine (10). Ovo bi bio praktičan pristup problemu. Alternativa ovome je primena Grub-ovog testa – videti statističke knjige.

Ponovljivost

Stepen slaganja između nezavisnih rezultata testiranja ponovljenih određivanja uzorka, istom metodom i pod istim uslovima, *na primer isti instrument, isti analitičar i u kratkom vremenskom periodu*. Celokupna procedura bi trebala biti ponovljena na isti način, počev od uzimanja nove porcije uzorka, pa sve do konačnog očitavanja odnosno preračunavanja rezultata.

Reproduktivnost

Stepen slaganja između pojedinačnih rezultata dobijenih analiziranjem istog uzorka istom metodom, ali pod promenjenim uslovima, na primer vreme, analitičar, laboratorija.

Reproduktivnost unutar laboratorije (središnja preciznost)

Stepen slaganja između pojedinačnih rezultata određenih u laboratoriji na istom uzorku, koristeći istu proceduru merenja tokom dužeg vremenskog perioda, to jest najmanje tokom jedne godine. Ovaj period od jedne godine može biti i kraći u slučaju da je sakupljeno dovoljno podataka, ali u najvećem broju slučajeva period od godinu dana je odgovarajući da se zaokruži slika o varijacijama u reagensima, osoblju, servisu instrumenata itd.

Rezultat testiranja (vrednost odgovora)

Vrednost dobijena nakon primene procedure merenja. **Kontrolna vrednost** ubačena u **kontrolnu kartu** je, ili test rezultat **kontrolnog uzorka** (u izveštaju naveden sa jednom značajnom cifrom više), ili vrednost izračunata iz test rezultata, na primer opsega. Zavisno od tipa **kontrolnog uzorka**, moguće je da samo deo procedure merenja može biti primenjen na kontrolni uzorak.

Rasprostranjenost

Varijacija između nezavisnih test rezultata dobijenih pod utvrđenim uslovlma. Suprotno od ovoga bi bila bliskost slaganja između test rezultata – koja se još zove i preciznost.

Sistemska efekat (bias)

Razlika između prihvaćene referentne vrednosti i **vrednosti aritmetičke sredine** velikog broja analitičkih rezultata.

Pouzdanost

Bliskost slaganja između **vrednosti aritmetičke sredine** dobijene iz velike serije **test rezultata** i prihvaćene referentne vrednosti. Pouzdanost se normalno izražava preko **biasa (sistematski efekat)**.

Jednačine

Aritmetička sredina (\bar{x})

Suma svih pojedinačnih rezultata (x_i), podeljena sa brojem (n) rezultata:

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n} \quad 1)$$

Standardna devijacija (s)

Mera **rasprostranjenosti** pojedinačnih rezultata (x_i) oko **vrednosti aritmetičke sredine** (\bar{x}):

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{(n-1)}} \quad 2)$$

Stepeni slobode, $df = n - 1$

Koeficijent varijacije (CV)

Standardna devijacija izražena kao relativni procenat **vrednosti aritmetičke sredine**:

$$CV (\%) = \frac{100 \cdot s}{\bar{x}} \quad 3)$$

Standardna devijacija iz opsega ($n=2$)

Izračunata za primenu R-karti (opseg ovde predstavlja razliku između dve vrednosti): za vrednosti gde je n od 3 do 5. Videti Poglavlje 13 *Tabela 4*.

$$s = \frac{Opseg}{1,128} \quad (n = 2) \quad 4)$$

F-test

(videti Poglavlje 13, *Tabela 3*). Koristi se za evaluaciju podatka da li se **standardne devijacije** (s_1 i s_2) značajno razlikuju od serije do serije određivanja:

$$F = s_1^2 / s_2^2, \quad s_1 > s_2 \quad 5)$$

Kada je izračunata F-vrednost veća nego kritična F-vrednost nađena u *Tabeli 3*, dve standardne devijacije se statistički značajno razlikuju.

t-test

(videti Poglavlje 13, *Tabela 2*). Koristi se za evaluaciju podataka da li postoji statistički značajna razlika između **vrednosti aritmetičke sredine** (x) za seriju određivanja i prihvaćene referentne vrednosti (T):

$$t = \frac{|\bar{x} - T|}{s} \cdot \sqrt{n} \quad 6)$$

alternativno, između vrednosti aritmetičkih sredina (x_1 i x_2) dve različite serije analiza:

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{s_c} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{(n_1 + n_2)}} \quad 7)$$

gde s_c predstavlja kombinovanu **standardnu devijaciju** (videti formulu 9).

Kada je izračunata t-vrednost veća od kritične t-vrednosti koja je data u *Tabeli 2*, razlika između dve poređene vrednosti je statistički značajna.

Kombinovana aritmetička sredina (\bar{x}_C) za nekoliko serija analiza

Izračunata iz vrednosti aritmetičke sredine za k serija analiza sa ukupnim brojem $n_1+n_2+\dots=n_{tot}$ očitavanja:

$$\bar{x}_C = \frac{n_1 \cdot \bar{x}_1 + n_2 \cdot \bar{x}_2 + \dots + n_k \cdot \bar{x}_k}{n_{tot}} \quad 8)$$

Kombinovana (kumulativna) standardna devijacija (s_C) za nekoliko serija analiza

Izračunata iz vrednosti standardnih devijacija za k serija analiza sa ukupnim brojem od $n_1+n_2+\dots=n_{tot}$ očitavanja:

$$s_C = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \cdot s_1^2 + (n_2 - 1) \cdot s_2^2 + \dots + (n_k - 1) \cdot s_k^2}{n_{tot} - k}} \quad 9)$$

Stepeni slobode, $df = n_{tot} - k$

Ukoliko je n približno isti za različite serije

$$s_C = \sqrt{\frac{s_1^2 + s_2^2 + \dots + s_k^2}{k}} \quad 10)$$

Granica detekcije (LOD)

Uobičajeno je da se nalazi u rasponu između 3 s i 5 s. **Standardna devijacija, s**, je standardna devijacija ponovljivosti koja vredi za niske koncentracije.

13. Tabele

U ovom poglavlju prva tabela je pod brojem 2. Tabela broj 1 se može naći na strani 5.

Tabela 2. Kritične t-vrednosti (test dve vrednosti).

Stepeni slobode	Interval poverenja (%)				Stepeni slobode	Interval poverenja (%)			
	90	95	99	99.9		90	95	99	99.9
1	6,31	12,7	63,7	637	21	1,72	2,08	2,83	3,82
2	2,92	4,30	9,92	31,6	22	1,72	2,07	2,82	3,79
3	2,35	3,18	5,84	12,9	23	1,71	2,07	2,81	3,77
4	2,13	2,78	4,60	8,61	24	1,71	2,06	2,80	3,75
5	2,01	2,57	4,03	6,86	25	1,71	2,06	2,79	3,73
6	1,94	2,45	3,71	5,96	26	1,71	2,06	2,78	3,71
7	1,89	2,36	3,50	5,41	27	1,70	2,05	2,77	3,69
8	1,86	2,31	3,36	5,04	28	1,70	2,05	2,76	3,67
9	1,83	2,26	3,25	4,78	29	1,70	2,05	2,76	3,66
10	1,81	2,23	3,17	4,59	30	1,70	2,04	2,75	3,65
11	1,80	2,20	3,11	4,44	35	1,69	2,03	2,72	3,59
12	1,78	2,18	3,05	4,32	40	1,68	2,02	2,70	3,55
13	1,77	2,16	3,01	4,22	45	1,68	2,01	2,69	3,52
14	1,76	2,14	2,98	4,14	50	1,68	2,01	2,68	3,50
15	1,75	2,13	2,95	4,07	55	1,67	2,00	2,67	3,48
16	1,75	2,12	2,92	4,02	60	1,67	2,00	2,66	3,46
17	1,74	2,11	2,90	3,97	80	1,67	1,99	2,64	3,42
18	1,73	2,10	2,88	3,92	100	1,66	1,98	2,63	3,39
19	1,73	2,09	2,86	3,88	120	1,66	1,98	2,62	3,37
20	1,72	2,09	2,85	3,85	∞	1,64	1,96	2,58	3,29

Tabela 3. Kritične F-vrednosti za interval poverenja od 95% (test dve vrednosti) za df od 4 do 120.

Vrednosti $F_{1-\alpha}(df_1, df_2)$, $\alpha = 0,025$														
df ₁	4	5	6	7	8	10	12	15	20	24	30	40	60	120
df ₂														
4	9,60	9,36	9,20	9,07	8,98	8,84	8,75	8,66	8,56	8,51	8,46	8,41	8,36	8,31
5	7,39	7,15	6,98	6,85	6,76	6,62	6,52	6,43	6,33	6,28	6,23	6,18	6,12	6,07
6	6,23	5,99	5,82	5,70	5,60	5,46	5,37	5,27	5,17	5,12	5,07	5,01	4,96	4,90
7	5,52	5,29	5,12	4,99	4,90	4,76	4,67	4,57	4,47	4,42	4,36	4,31	4,25	4,20
8	5,05	4,82	4,65	4,53	4,43	4,30	4,20	4,10	4,00	3,95	3,89	3,84	3,78	3,73
10	4,47	4,24	4,07	3,95	3,85	3,72	3,62	3,52	3,42	3,37	3,31	3,26	3,20	3,14
12	4,12	3,89	3,73	3,61	3,51	3,37	3,28	3,18	3,07	3,02	2,96	2,91	2,85	2,79
15	3,80	3,58	3,41	3,29	3,20	3,06	2,96	2,86	2,76	2,70	2,64	2,59	2,52	2,45
20	3,51	3,29	3,13	3,01	2,91	2,77	2,68	2,57	2,46	2,41	2,35	2,29	2,22	2,14
24	3,38	3,15	2,99	2,87	2,78	2,64	2,54	2,44	2,33	2,27	2,21	2,15	2,08	2,01
30	3,25	3,03	2,87	2,75	2,65	2,51	2,41	2,31	2,20	2,14	2,07	2,01	1,94	1,87
40	3,13	2,90	2,74	2,62	2,53	2,39	2,29	2,18	2,07	2,01	1,94	1,88	1,80	1,72
60	3,01	2,79	2,63	2,51	2,41	2,27	2,17	2,06	1,94	1,88	1,82	1,74	1,67	1,58
120	2,89	2,67	2,52	2,39	2,30	2,16	2,05	1,94	1,82	1,76	1,69	1,61	1,53	1,43

df1 = stepeni slobode u brojiocu (s_1^2), df2 = stepeni slobode u imeniocu (s_2^2)

Tabela 4. Faktori za procenu standardne devijacije iz aritmetičke sredine opsega, i izračunavanje centralne linije, granice upozorenja i granice akcije, za konstruisanje R-karti (9).

Broj ponavljanja	Standardna devijacija s	Centralna linija CL	Granica upozorenja WL	Granica akcije AL	
	Aritmetička sredina opsega ¹ /d ₂	d ₂ •s	D _{WL} ² •s	D ₂ •s	¹ Aritmetička sredina opsega $= \frac{\sum (Max - Min)}{n_{uzoraka}}$
2	Aritmetička sredina opsega/1,128	1,128•s	2,833•s	3,686•s	² Izračunata iz
3	Aritmetička sredina opsega /1,693	1,693•s	3,470•s	4,358•s	$D_{WL} = d_2 + \frac{2}{3}(D_2 - d_2)$
4	Aritmetička sredina opsega /2,059	2,059•s	3,818•s	4,698•s	Formula originalno razvijena za ovaj priručnik
5	Aritmetička sredina opsega /2,326	2,326•s	4,054•s	4,918•s	

Komentari

Intervali poverenja za granice kontrole u X-kartama i R-kartama

Granica akcije ($\pm 3s$) u slučaju X-karte se odnosi za normalnu distribuciju sa intervalom poverenja od 99,73 %. Korišćenjem nesigurnosti, granica akcije u slučaju R-karti, baziranoj na analizi dupliranih uzoraka, a sa istim intervalom poverenja, bio bi $4,25 (\pm 3 \cdot \sqrt{2} = 4,25 \cdot s)$. Međutim, ISO standard 8258 za kontrolne karte (9) daje faktor 3,686. Primenom ovog faktora 3,686 interval poverenja za normalnu distribuciju će biti 99,1 % (koristeći statističku tabelu preko funkcije standardne normalne kumulativne raspodele za $z \pm 3,686/\sqrt{2}$). To se uobičajeno koristi i dobro funkcioniše.

Granice upozorenja za R-karte, sa ovde predloženom našom jednačinom, su sa istim intervalom poverenja (oko 95,5%), kao i za X-karte.

Različiti faktori za izračunavanje granica kontrole

Ukoliko se aritmetička sredina opsega koristi direktno za izračunavanje granica upozorenja i akcije umesto standardne devijacije, faktori su, na primer u slučaju dva ponavljanja: 2,512 i 3,268 (2,833/1,128) i (3,686/1,128).

14. Primeri

U ovom poglavlju daćemo primere različitih kontrolnih karti iz različitih sektora. Svi primeri koriste podatke iz laboratorija autora priručnika. Godišnji pregled kontrolnih granica opisan je detaljno u primeru 8.

Primer 1

Određivanje Ni u niskoj leguri čelika X - Ray Fluorescencijom (XRF)

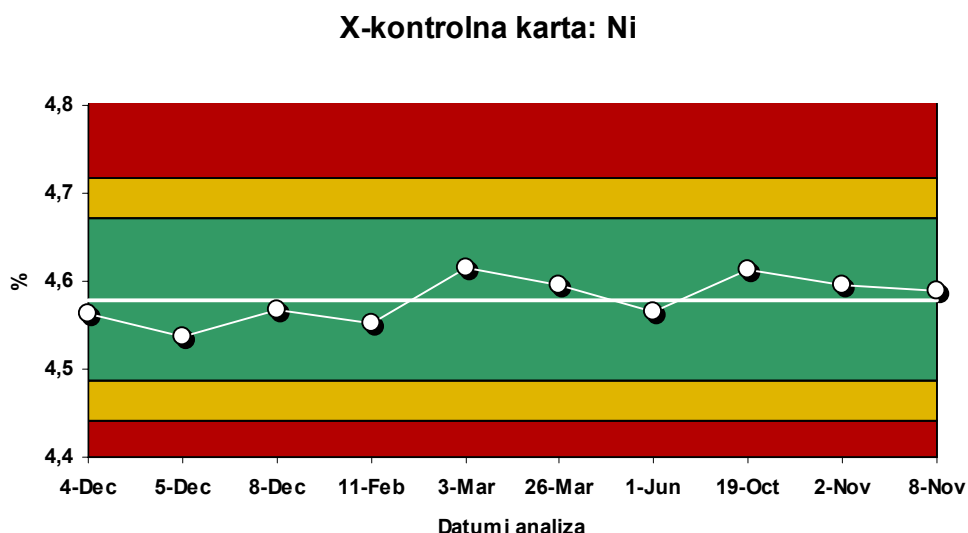
Tip uzorka	Kontrolna karta	Kontrolne granice	Centralna linija
Uzorak čelika – rutinski uzorak	X-kontrolna karta	Ciljne	Aritmetička sredina

Visoka koncentracija nikla. Aritmetička sredina za naše kontrolne vrednosti tokom jedne godine je 4,58 % (abs)⁶ sa standardnom devijacijom od 0,026 % (abs). Kontrolni uzorak obuhvata celu proceduru merenja (glačanje i merenje).

Zahtev za proširenu mernu nesigurnost⁷ (U) je 4 % (rel). To će biti 2 % (rel) kao standardna nesigurnost u_c . Zahtev za s_{RW} može normalno biti podešen na polovinu ili 50 % od standardne nesigurnosti⁸, tako da dobijamo procenu zahteva iz jednačine

$$s_{RW} = \frac{u_c}{2} = \frac{U}{4} = \frac{4\% (rel)}{4} = 1\% (rel) \text{ ili } 0,0458\% (abs)$$

Iz zahteva za s_{RW} mi izračunavamo ciljne kontrolne granice.



$\bar{x} = 4,58\% (abs)$
 $s_{ciljna} = 0,0458\% (abs)$
 CL: 4,58 % (abs)
 WL: $4,58 \pm 2 \cdot 0,0458 = 4,67$ i $4,49\% (abs)$
 AL: $4,58 \pm 3 \cdot 0,0458 = 4,72$ i $4,44\% (abs)$

⁶ U X-kontrolnim kartama jedinice su u težinskim% nikla (% abs), a zahtev je dat u relativnom procentu vrednosti nikla (% rel).

⁷ Dalje informacije o proširenosti standardne nesigurnosti su dostupne u Eurachem/CITAC vodiču (6).

⁸ Prema načinu na koji je standardna devijacija dodata, to će dovesti do 25 % **doprinos**a standardnoj nesigurnosti.

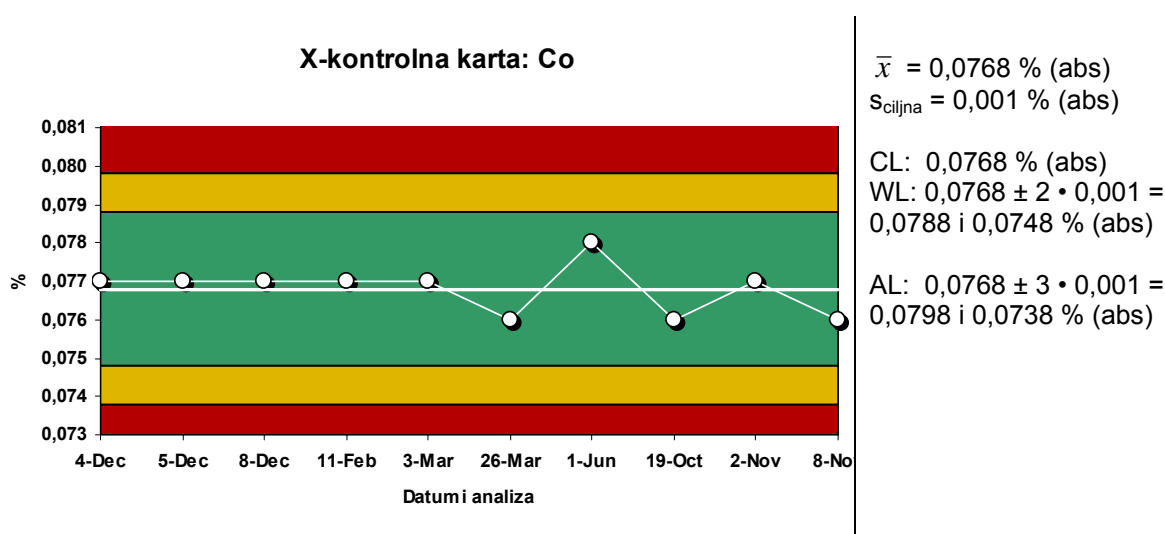
Primer 2

Određivanje Co u niskoj leguri čelika X - Ray Fluorescencijom (XRF)

Tip uzorka	Kontrolna karta	Kontrolne granice	Centralna linija
Uzorak čelika–rutinski uzorak	X-kontrolna karta	Ciljne	Aritmetička sredina

Niska koncentracija kobalta. Aritmetička sredina za naše kontrolne vrednosti tokom jedne godine je 0,0768 % (abs)⁹ sa srednjom devijacijom od 0,00063 % (abs). Kontrolni uzorak obuhvata celu proceduru merenja. (glačanje i merenje).

Zahtev za granicu kvantifikacije LOQ je 0,01 % (abs) i to je normalno podešeno na 6 do 10 vrednosti standardne devijacije slepe probe ili uzorka sa niskom koncentracijom. Ovo će zahtevati 0,001 % (abs) kao standardnu devijaciju, a ova vrednost može biti korišćena za podešavanje kontrolnih granica. Iz granice kvantifikacije (LOQ) izračunaćemo kontrolne granice kao:



Komentar

Koncentracija kontrolnog uzorka je 6 vrednosti od LOQ. Za navedeni slučaj ovo odražava koncentracije od interesa, te je zato i odgovarajuće.

⁹ Vidi futnotu 6 na strani 35.

Primer 3

Određivanje N - NH₄ u vodi indofenol plavim metodom

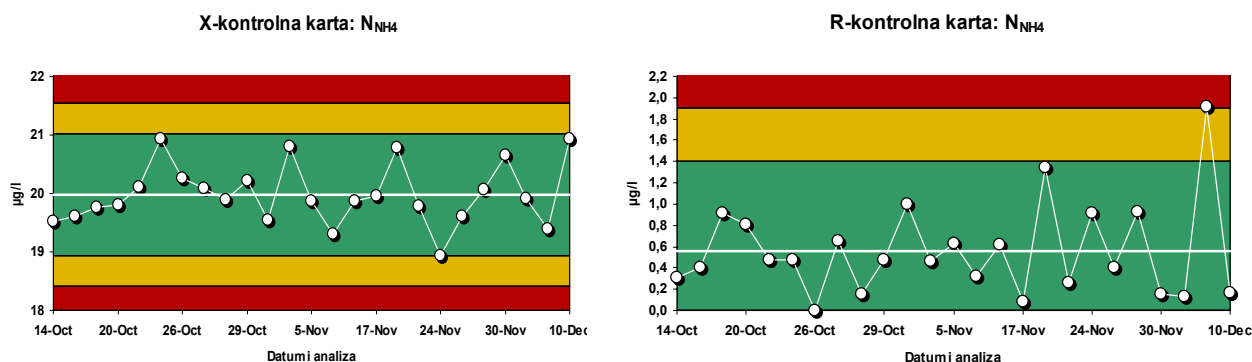
Tip uzorka	Kontrolna karta	Kontrolne granice	Centralna linija
Standardni rastvor	X – kontrolna karta	Statistički	Aritmetička sredina
Standardni rastvori	R – kontrolna karta	Statistički	Aritmetičkih sredina opsega

Niska koncentracija (20 µg/l) u sintetičkom rastvoru. (NH₄)₂SO₄ je korišćen za pripremu osnovnog rastvora od 100 mg/l, a od njega je pripreman kontrolni uzorak. Osnovni uzorak je bio različit od rastvora koji se koriste za kalibraciju (koji su pripremani od NH₄Cl). Kontrolni uzorak je korišćen za analizu vode u koncentracionom opsegu između 2 µg/l i 100 µg/l.

Kontrola je izvršena analiziranjem duplih uzoraka.

X-kontrolna karta i R-kontrolna karta su uspostavljene na osnovu sledećeg:

- aritmetička sredina duplih uzoraka je korišćena za crtanje X-kontrolne karte, dok je vrednost aritmetičke sredine svih rezultata korišćena kao centralna linija (CL). Standardna devijacija je korišćena za izračunavanje kontrolnih granica.
- Vrednost opsega duplih uzoraka je korišćena za crtanje R-kontrolne karte. Vrednost aritmetičke sredine opsega je korišćena kao centralna linija (CL). Standardna devijacija (procenjena iz opsega) je korišćena za izračunavanje kontrolnih granica.



$\bar{x} = 19,99 \text{ µg/l}$ i $s = 0,521 \text{ µg/l}$ CL: 19,99 µg/l WL: $19,99 \pm 2 \cdot 0,521 = 19,99 \pm 1,04 \text{ µg/l}$ (18,95 & 21,03 µg/l) AL: $19,99 \pm 3 \cdot 0,521 = 19,99 \pm 1,56 \text{ µg/l}$ (18,43 & 21,55 µg/l)	Aritmetička sredina opsega = 0,559 µg/l i $s = 0,559/1,128 = 0,496 \text{ µg/l}$ CL: 0,559 µg/l WL: $2,83 \cdot 0,496 = 1,40 \text{ µg/l}$ AL: $3,67 \cdot 0,496 = 1,82 \text{ µg/l}$
---	---

Komentar

Na X-kontrolnoj karti vrednost aritmetičke sredine je ista kao i izračunata koncentracija 20 µg/l – nikakvi sistematski efekti nisu dobijeni tokom analiza. Nije bilo rezultata koji prekoračuju kontrolne granice (Poglavlje 9). Na R-kontrolnoj karti postoji jedna vrednost koja prelazi granicu akcije. Kontrolni uzorak kao i test uzorci su ponovo analizirani dana 10 decembra sa pozitivnim ishodom. Kada se R-kontrolna karta razmatra, ova kontrolna vrednost van granica akcije treba da bude odbačena (Poglavlje 9 i 10).

Primer 4

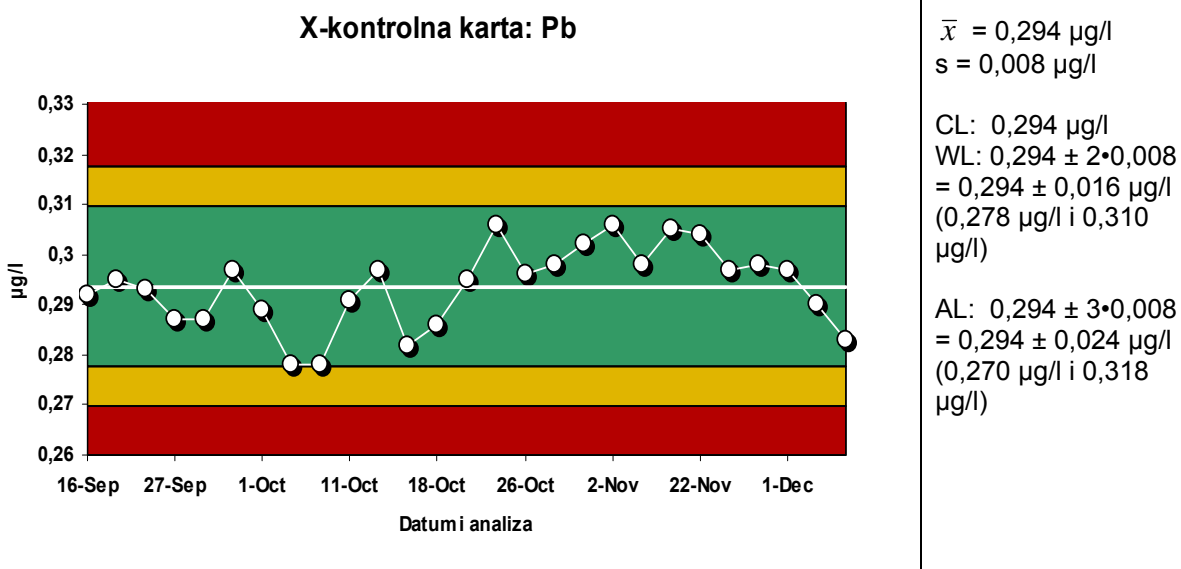
Određivanje Pb u vodi ICP – MS analitičkom tehnikom

Tip uzorka	Kontrolna karta	Kontrolne granice	Centralna linija
Laboratorijski materjal - jezerska voda	X-kontrolna karta	Statistički	Aritmetička sredina

U laboratorijskom materjalu je prisutna niska koncentracija olova ($0,29 \mu\text{g/l}$). Kontrolni uzorak je pripremljen iz jezerske vode, za analizu niskih koncentracija Pb ($< 1 \mu\text{g/l}$) u vodi. Uzorak je konzerviran sa HNO_3 . Kontrolni uzorak je analiziran po jednom u svakoj analitičkoj seriji.

X-kontrolna karta je uspostavljena na osnovu sledećeg:

- pojedinačni rezultati su korišćeni za crtanje X-kontrolne karte
- vrednost aritmetičke sredine svih rezultata je korišćena kao centralna linija (CL)
- standardna devijacija je korišćena za izračunavanje kontrolnih granica



Komentar

Na X- kontrolnoj karti kontrolne vrednosti su unutar granica. Nisu detektovani sistematski efekti u rezultatima.

12 uzastopnih rezultata je iznad centralne linije. Ovo je izvan statističke kontrole, ali kako je opisano u Poglavlju 9 može se prihvatiti.

Primer 5

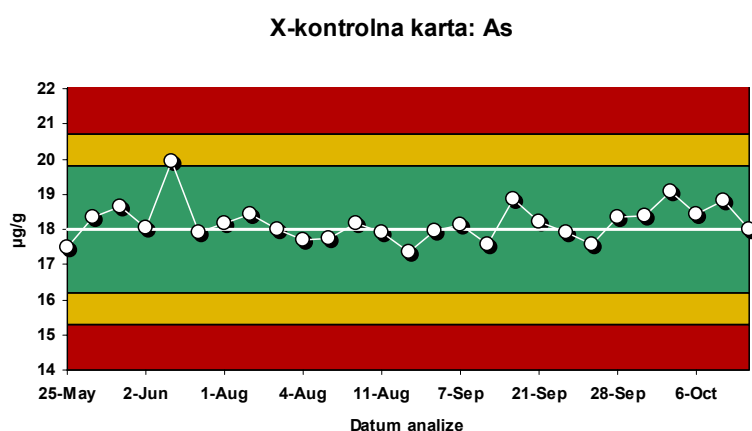
Određivanje As u biološkom materijalu ICP – MS analitičkom tehnikom

Tip uzorka	Kontrolna karta	Kontrolne granice	Centralna linija
CRM	X-kontrolna karta	Ciljne	Sertifikovana vrednost

Visoka koncentracija As ($18 \mu\text{g/g}$) u CRM (Dogfish muscle NRC/DORM-2). Kontrolni uzorak je korišćen za određivanje As u biološkom materijalu. Uzorak je analiziran jedanput u svakoj analitičkoj seriji.

X-kontrolna karta je uspostavljena na osnovu sledećeg:

- pojedinačni rezultati su korišćeni za crtanje X-kontrolne karte
- sertifikovana vrednost je korišćena kao centralna linija (CL)
- ciljna standardna devijacija od 5 % je korišćena za izračunavanje kontrolnih granica



Sertifikovana vrednost = $18,0 \mu\text{g/g}$
 $S_{\text{ciljna}} = 0,05 \cdot 18,0 = 0,9 \mu\text{g/g}$

CL: $18,0 \mu\text{g/g}$

WL: $18,0 \pm 2 \cdot 0,9 =$
 $= 18,0 \pm 1,8 \mu\text{g/g}$
($16,2 \mu\text{g/g}$ i $19,9 \mu\text{g/g}$)

AL: $18,0 \pm 3 \cdot 0,9 =$
 $= 18,0 \pm 2,7 \mu\text{g/g}$
($15,3 \mu\text{g/g}$ i $20,7 \mu\text{g/g}$)

Komentar

Na X-kontrolnoj karti je jedna kontrolna vrednost prekoračila granicu upozorenja. Međutim, kako su predhodna i sledeća vrednost bile unutar granica upozorenja, to znači da je metoda pod kontrolom (Poglavlje).

Primer 6

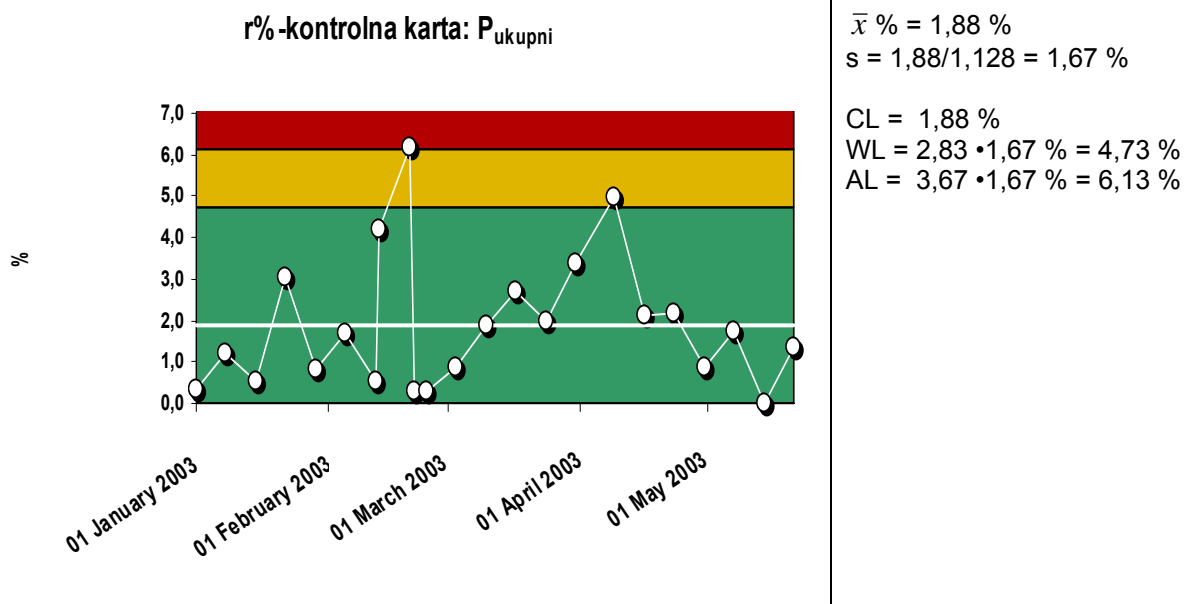
Određivanje ukupnog P u vodi spektrofotometrijskom metodom

Tip uzorka	Kontrolna karta	Kontrolne granice	Centralna linija
Rutinski uzorci	r%-kontrolna karta	Statistički	Aritmetička sredina relativnog opsega

Rutinski uzorci (10 - 50 µg/l). Na osnovu podataka dobijenih validacijom metode detekcioni limit (3 s) je 2 µg/l. U svakoj analitičkoj seriji jedan od test uzoraka je analiziran dva puta. Rezultati su korišćeni za izradu r%-kontrolne karte.

r%-kontrolna karta je uspostavljena na osnovu sledećeg:

- za crtanje karte korišćene su vrednosti razlika između dva puta analiziranih uzoraka, kao procenat aritmetičke sredine
- aritmetička sredina r%-vrednosti je korišćena kao centralna linija (CL)
- standardna devijacija r%-vrednosti je korišćena za izračunavanje kontrolnih granica



Komentar

U r%-kontrolnoj karti dve kontrolne vrednosti (serija 9 i 17) su izvan kontrolnih granica. U seriji 17 je prekoračena granica upozorenja, a u seriji 9 granica akcije. U seriji 9 ponovljivost je bila van kontrole (Poglavlje 9), i nakon rešavanja problema test uzorci su ponovo analizirani (serija 10).

Primer 7

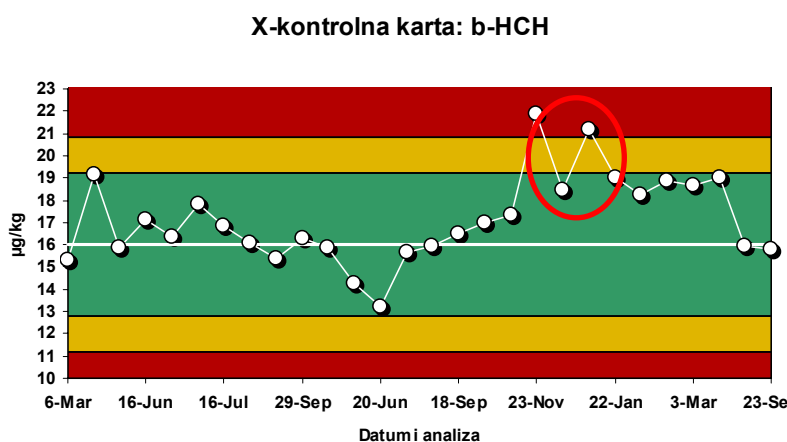
Određivanje b-HCH (b-heksahlorcikloheksana) u biološkom materijalu gasnom hromatografijom (GC)

Tip uzorka	Kontrolna karta	Kontrolne granice	Centralna linija
CRM	X-kontrolna karta	Ciljne	Referentna vrednost

Ulje jetre bakalara BCR/598 sa b-HCH (16 µg/kg). Kontrolni uzorak je korišćen za analizu b-HCH u biološkom materijalu. Analiziran je po jedan uzorak u svakoj analitičkoj seriji.

X-kontrolna karta je uspostavljena na osnovu sledećeg:

- pojedinačni rezultati su korišćeni za crtanje X-kontrolne karte
- sertifikovana vrednost je korišćena kao centralna linija (CL)
- ciljna standardna devijacija od 15 % je korišćena za izračunavanje kontrolnih granica



Sertifikovana vrednost = 16,0 µg/kg
 $s_{ciljna} = 0,15 \cdot 16,0 = 2,4$ µg/kg

CL: 16,0 µg/kg

WL: $16,0 \pm 2 \cdot 2,4$
= $16,0 \pm 4,8$ µg/kg
(11,2 µg/l i 20,8 µg/kg)

AL: $16,0 \pm 3 \cdot 2,4$
= $16,0 \pm 7,2$ µg/kg
(8,8 µg/l i 23,2 µg/kg)

Komentar

Trend je vidljiv u rezultatima: od meseca septembra 11 rezultata je bilo iznad CL, a jednom su dve od tri uzastopne kontrolne vrednosti bile iznad granica upozorenja. U to vreme (oko 1 Januara) analize su bile izvan kontrole.

Određivanje Cu u vodi ICP-OES analitičkom tehnikom

Tip uzorka	Kontrolna karta	Kontrolne granice	Centralna linija
Laboratorijski sintetički standard	X- i R-kontrolne karte	Statistički	Aritmetička sredina

Laboratorijski sintetički standard ($1,00 \pm 0,02$ mg/l). Kontrolni uzorak je pripremljen od komercijalnog standarda. Uzorak je konzerviran sa HNO_3 . Kontrolni uzorak je analiziran dva puta u svakoj analitičkoj seriji.

X- i R-kontrolne karte su uspostavljene 2003 godine. Preliminarne kontrolne granice i centralna linija su procenjene na osnovu rezultata prvih 60 analitičkih serija.

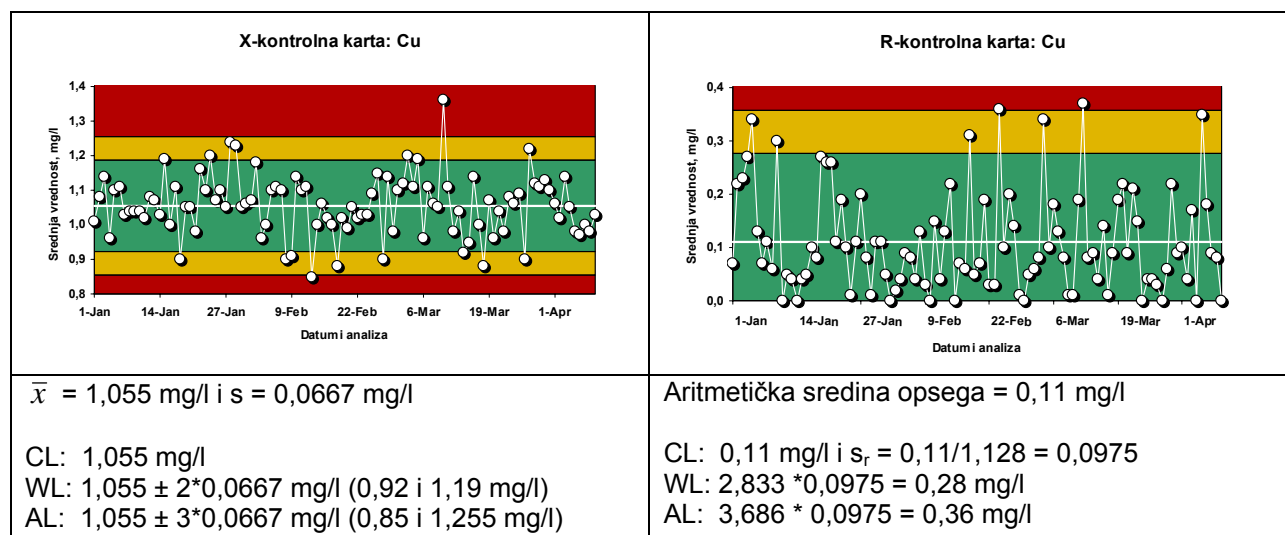
X-kontrolna karta je uspostavljena na osnovu sledećeg:

- srednja vrednost rezultata kontrolnog uzorka u svakoj analitičkoj seriji je ucrtavana
- vrednost aritmetičke sredine je korišćena kao centralna linija (CL)
- standardna devijacija je korišćena za izračunvanje kontrolnih granica

R-kontrolna karta je uspostavljena na osnovu sledećeg:

- opseg za duple vrednosti (najviša vrednost minus najmanja vrednost) je korišćen za ucrtavanje
- vrednosti aritmetičke sredine opsega istih 60 analitičkih serija, koje su korišćene za uspostavljanje X-kontrolne karte, je upotrebljena kao centralna linija
- standardna devijacija ponovljivosti (s_r) je izračunata iz vrednosti aritmetičke sredine opsega je korišćena za uspostavljanje kontrolnih granica, množenjem sa faktorima D_{WL} i D_2 (Poglavlje 13, Tabela 4).

Na ovaj način uspostavljene su kontrolne karte, a analize su nastavljene.



Kontrola podataka

Sada je vreme za kontrolu kontrolnih karata. Kao što je opisano u Poglavlju 9, posmatra se 60 zadnjih podataka. Ovi podaci su ucrtavani od 9 februara 2004.

Mi prebrojavamo broj kontrolnih vrednosti koje su van granica upozorenja od 9 februara (vertikalna linija u X-kontrolnoj karti). Na kontrolnoj karti postoje tri slučaja gde su gornje granice upozorenja **jasno** prekoračene, jedna od njih je i izvan granice akcije, dok je sedam slučajeva jasno ispod donje granice upozorenja. Ovo znači da su granice upozorenja bile prekoračene ukupno 10 puta. Dakle, eto razloga da se preliminarne granične vrednosti

promene. Na R-karti postoji pet slučajeva van granica upozorenja. To je manji broj od zahtevanog, koji kaže: šest puta van granica upozorenja, ali u svakom slučaju provera kontrolnih granica i u slučaju X- i u slučaju R-kontrolne karte je neophodna.

Kontrolna vrednost na X-kontrolnoj karti je 11 marta bila iznad gornje granice akcije. Tog dana su redovne analize odbačene i naknadno ponovo analizirane. Prema kontrolnoj vrednosti dobijenoj tog dana smo se odnosili kao prema kao nepouzdanosti (outlier), zato što se u odnosu na centralnu liniju razlikuje za više od 4 standardne devijacije; vidi objašnjenja o nepouzdanosti vrednostima u Poglavlju 10. Ovu tačku smo iz tog razloga isključili iz svih daljih statističkih analiza podataka.

Izračunali smo novu aritmetičku sredinu i standardnu devijaciju za preostalih 59 tačaka na X-kontrolnoj karti (samo 59 jer je nepouzdana vrednost izbačena), kao i novu vrednost aritmetičke sredine opsega za 60 tačaka na R - kontrolnoj karti.

Nova \bar{x} = 1,041 mg/l i nova s = 0,0834 mg/l	Nova R = 0,108 mg/l
--	---------------------

X-kontrolna karta

Upoređujemo novu standardnu devijaciju sa originalnom koristeći F-test:

$$s_{nova}^2 / s_{originalna}^2 = 0,0834^2 / 0,0667^2 = 1,563$$

s vrednosti imaju 59 odnosno 58 stepeni slobode jer se zasnivaju na 60 odnosno 59 podataka.

U Poglavlju 13, *Tabela 3* mi ne možemo naći podatak za 58 ili 59 stepeni slobode, ali možemo naći za 60. Stoga što su razlike između vrednosti iz tabele za 40 i 60 stepeni slobode male, ne moramo da brinemo zbog interpolacije. Koristeći 60 stepeni slobode za df_1 (nova s) i df_2 (originalna s) u tabeli smo našli da je kritična vrednost za F 1,67. Ona je veća nego naša izračunata vrednost za F (1,563), što znači da nova s nije značajno veća od originalne vrednosti s. Međutim, izračunata F vrednost je bliska kritičnoj vrednosti, što se i moglo očekivati na osnovu podatka koliko je puta prekoračena granica upozorenja (10 puta od 60 podataka). S obzirom na činjenicu da promena nije značajna, preporučujemo ponovno izračunavanje kontrolnih granica na osnovu svih podataka koje posedujemo. Optimalno je imati dobro definisane kontrolne granice za što je duže moguć period; poželjno je preko godinu dana.

Sada ispitujemo da li se centralna linija značajno promenila. Za ovo koristimo t-test. Jednačina u Poglavlju 12 je:

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{s_C} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{(n_1 + n_2)}}$$

Ova jednačina koristi s_C , koja predstavlja kombinovanu standardnu devijaciju za dva seta podataka, koji daju originalnu i novu vrednost aritmetičke sredine. Jednačina za izračunavanje s_C je takođe data u Poglavlju 12:

$$s_C = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \cdot s_1^2 + (n_2 - 1) \cdot s_2^2 + \dots + (n_k - 1) \cdot s_k^2}{n_{tot} - k}} =$$

$$\frac{(60 - 1) \cdot 0,0667^2 + (59 - 1) \cdot 0,0834^2}{(60 + 59 - 2)} = 0,07545 \text{ mg/l}$$

Kako je vrednost s_C dobijena na osnovu oba seta podataka, to njen broj stepeni slobode iznosi $59 + 58 = 117$.

$$t = \frac{|1,055 - 1,041|}{0,07545} \cdot \sqrt{\frac{60 \cdot 59}{(60 + 59)}} = 1,012$$

U Poglavlju 13, *Tabela 2* naći ćemo kritičnu vrednost t–testa, za nivo poverenja od 95%. Kritična vrednost je ista za 100 i 120 stepeni slobode, tako da i za 117 stepeni slobode iznosi 1,98. Izračunata t-vrednost za naš test je manja u odnosu na kritičnu tabelarnu vrednost, tako da vidimo da ne postoji statistički značajna razlika između centralne linije (orginalna aritmetička sredina) i aritmetičke sredine za zadnjih 60 podataka.

Predhodna preliminarna X-kontrolna karta	Nova X-kontrolna karta bazirana na dužem periodu vremena
$\bar{x} = 1,055 \text{ mg/l}$ i $s = 0,0667 \text{ mg/l}$	$\bar{x} = 1,048 \text{ mg/l}$ i $s = 0,0822 \text{ mg/l}$
CL: 1,055 mg/l	CL: 1,048 mg/l
WL: $1,055 \pm 2 \cdot 0,0667 \text{ mg/l}$ (0,92 i 1,19 mg/l)	WL: $1,052 \pm 2 \cdot 0,0822 \text{ mg/l}$ (0,888 i 1,217 mg/l)
AL: $1,055 \pm 3 \cdot 0,0667 \text{ mg/l}$ (0,85 i 1,255 mg/l)	AL: $1,052 \pm 3 \cdot 0,0822 \text{ mg/l}$ (0,806 i 1,300 mg/l)

R-kontrolna karta

U R-kontrolnoj karti centralna linija ima vrednost identičnu vrednosti aritmetičke sredine opsega, dobijenoj iz orginalnih podataka. Vrednost aritmetičke sredine opsega je proporcionalana standardnoj devijaciji ponovljivosti (vidi Jednačinu 4 u Poglavlju 12). Zato smo u mogućnosti da poredimo standardne devijacije ponovljivosti, poredeći aritmetičke sredine opsega. Ponovo ćemo koristiti F-test:

$$F = r_{\text{originalna}}^2 / r_{\text{nova}}^2 = 0,11^2 / 0,108^2 = 1,037$$

Kritična vrednost F iz *Tabele 3* u Poglavlju 13 iznosi 1,67 (vidi dalje pod X-kontrolnom kartom). Ona je veća od naše izračunate vrednosti za F, što znači da se standardna devijacija ponovljivosti i opseg nisu statistički značajno promenili. Iz tog razloga preporučujemo ponovno izračunavanje kontrolnih granica na osnovu svih podataka koje posedujemo. Kako je novo izračunavanje dalo istu vrednost aritmetičke sredine opsega, to znači da u R-kontrolnoj karti nema promena.

Zaključak

Ovi rezultati pokazuju da se rasprostranjenost i bias analiza nisu promenili *značajno*. Iskoristili smo prednost posedovanja većeg broja podataka, kako bi smo izračunali nove i pouzdanije kontrolne granice bazirane na svim dostupnim podacima.

Međutim, dobijen je 5% bias u poređenju sa očekivanom vrednošću kontrolnog uzorka za standardni rastvor visoke koncentracije ($1,00 \pm 0,02 \text{ mg/l}$), tako da preporučujemo da se istraže razlozi za to, kao i da se izvrši promena procedure u cilju smanjenja biasa.

Primer 9

Određivanje Zn u vodonik peroksidu ICP-OES analitičkom tehnikom - slepa proba

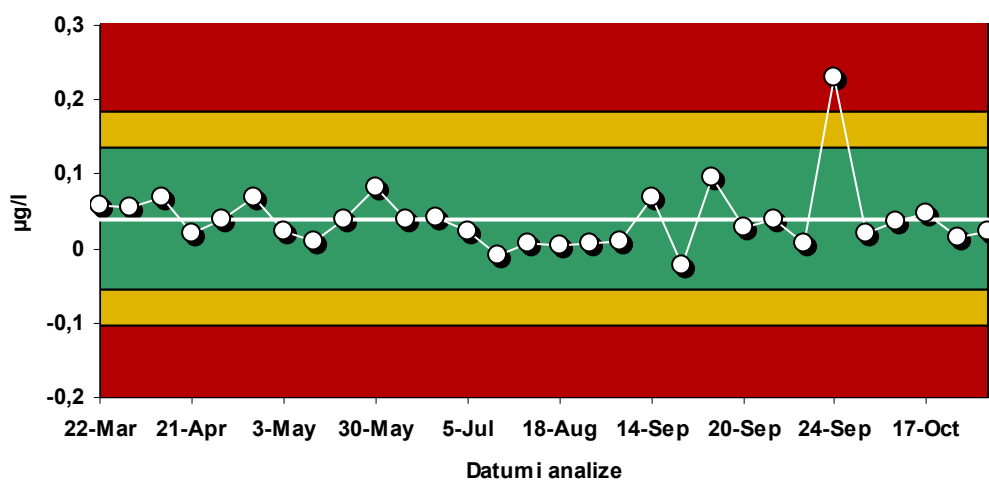
Tip Uzorka	Kontrolna karta	Kontrolne granice	Centralna linija
Slepa proba	X- kontrolna karta	Statistički	Aritmetička sredina

Slepa proba - ultra čista voda. Određivanje slepe probe je sprovedeno radi provere kontaminacije. U proceduri je 50 ml H₂O upareno skoro do suva. Potom je na to dodato 0,5 ml kiseline i razblaženo do 5 ml.

X- kontrolna karta je uspostavljena na osnovu sledećeg:

- vrednost aritmetičke sredine rezultata je korišćena kao centralna linija (CL).
- standardna devijacija je korišćena za izračunavanje kontrolnih granica.

X-kontrolna karta: Zn u slepoj probi



$$\begin{aligned}\bar{x} &= 0,039 \text{ mg/l} & s &= 0,045 \text{ mg/l} \\ \text{CL} &: 0,039 \text{ mg/l} \\ \text{WL} &: 0,039 + 2 \cdot 0,045 = 0,129 \text{ mg/l} & \text{i} &- 0,051 \text{ mg/l} \\ \text{AL} &: 0,039 + 3 \cdot 0,045 = 0,174 \text{ mg/l} & \text{i} &- 0,096 \text{ mg/l}\end{aligned}$$

Komentar

Samo je jedan rezultat (24-Sep) prešao granicu akcije.

15. Literatura

1. V. B. Jensen, K. Haapala, H. Hovind & Ö. Lindgren. *Handbook of internal quality control in water laboratories*. Copenhagen: Water Quality Institute, 1984 (in Danish).
2. H. Hovind: *Internal Quality Control. Handbook for Water Analysis Laboratories*. Oslo: Norwegian Institute for Water Research, 1986 (in Norwegian).
3. ISO / IEC 17025:2005 – *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories*, Geneva: International Organization for Standardization; 2005.
4. E. Hund, D. Luc Massart, J. Smeyers-Verbeke. *Operational definition of uncertainty*, TRAC 2001; 20(8):394-406.
5. B. Magnusson, T. Naykki, H. Hovind, M. Krysell. *Handbook for Calculation of Measurement Uncertainty*. NORDTEST report TR 537 (project 1589-02) 2003. Internetversion 2003. Can be obtained from www.nordicinnovation.net/nordtest.cfm under link Rapport: accessed 2007-03-25.
6. Eurachem/CITAC Working Group. *Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement*. EURACHEM/CITAC Guide, 2nd Internet edition 2000. www.eurachem.org, accessed 2007-03-25H.
7. A. J. Duncan. *Quality control and industrial statistics*. 5th Edition. Homewood. Illinois: Richard D. Irwin, 1986.
8. R. V. Cheeseman & A. L. Wilson (revised by M. J. Gardner). *A manual on analytical quality control for the Water Industry*. Swindon (UK): Water Research Centre; 1989, Publication NS30.
9. ISO 8258. *Shewhart Control Charts*. Geneva: International Organization for Standardization; 1991.
10. ISO/CD 13530:2005. *Water quality Guide to analytical quality control for water analysis*. Geneva: International Organization for Standardization; 2005.
11. R. Caulcutt & R. Boddy. *Statistics for analytical chemists*. New York/London: Chapman & Hall, 1983.
12. W. Funk, V. Dammann, G. Donnevert: Funk W. *Quality assurance in analytical chemistry. Applications in Environmental, Food and Materials Analysis, Biotechnology and Medical Engineering*. 2nd revised Edition. Weinheim: Wiley-VCH, 2006.
13. BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML. *International vocabulary of basic and general terms in metrology (VIM)*; Geneva: International Organization for Standardization; 1993.



norden

Nordic Innovation Centre

Return address:

Nordic Innovation Centre,
Stensberggata 25
NO-0170 Oslo, Norway

NORDTEST

NORDTEST is a Nordic Innovation Centre brand offering competence and expertise in the field of harmonizing of norms and methods, a large Nordic net-work of experts, more than 650 recommended Nordic testing methods and 550 published technical reports.

www.nordicinnovation.net

Nordic Innovation Centre

The Nordic Innovation Centre initiates and finances activities that enhance innovation collaboration and develop and maintain a smoothly functioning market in the Nordic region.

The Centre works primarily with small and medium-sized companies (SMEs) in the Nordic countries. Other important partners are those most closely involved with innovation and market surveillance, such as industrial organisations and interest groups, research institutions and public authorities.

The Nordic Innovation Centre is an institution under the Nordic Council of Ministers. Its secretariat is in Oslo.

For more information: www.nordicinnovation.net