|  |  |
| --- | --- |
| dsi_logo_son | DSİ Laboratuvarları |
| P7.2Yöntemlerin Seçilmesi, Doğrulanması ve Geçerli Kılınması ProsedürüRevizyon Tarihi : 15.03.2023Revizyon No : 01 |
| **Hazırlayan** | **İmza** | **Onaylayan** | **İmza** |
| Oğuzhan BAL |  | Aydın SAĞLIK |  |

# 1. AMAÇ ve KAPSAM

Bu doküman, TS EN ISO/IEC 17025 standardının Madde 7.2 Yöntemlerin Seçilmesi, Doğrulanması ve Geçerli Kılınması şartlarını kapsar.

Bu dokümanın amacı; DSİ Laboratuvarlarında gerçekleştirilen tüm laboratuvar faaliyetleri ve uygun olduğu yerlerde ölçüm belirsizliği değerlendirmesi için kullanılacak yöntemlerin seçimi, doğrulanması, geçerli kılınması ve bunların kayıt altına alınmasına ilişkin genel kurallar için bir sistem oluşturmaktır.

# 2. SORUMLULUK

Yöntemlerin seçimi, doğrulanması ve geçerli kılınması ile ilgili yöntemleri geliştirmek ve bu alandaki uygulamalarda laboratuvar birimleri ile gerekli koordinasyonu sağlamaktan TAKK Dairesi Başkanlığı sorumludur.

Yöntemlerin seçilmesinden TAKK Dairesi Başkanlığı, doğrulanması ve geçerli kılınması ile ilgili uygulamaların TS EN ISO/IEC 17025 standardı ve bu prosedüre göre gerçekleştirilmesinden DSİ Laboratuvarları sorumludur.

# 3. TERİMLER VE TANIMLAR

Deney

TS EN ISO/IEC 17025 standardında “deney” olarak ifade edilen ve test, ölçüm ve analizleri kapsayan kavram.

Test

Bir ürünün, cihazın veya sürecin bir veya birden fazla özelliğini belirlemek için belli bir talimata göre yapılan teknik işlem. Örneğin demir çekme, likit limit, beton basınç vb.

Analiz

Verilen bir maddeyi veya malzemeyi oluşturan yapı taşlarını bulmak için yapılan işlemler dizisi. Kalitatif (Nitel) ve kantitatif (Nicel) analiz olarak iki gruba ayrılır. Örneğin iyon, ağır metal, kalıntı analizi, organik madde, FT-IR, TGA (Termo Gravimetrik Analiz) vb.

Ölçme

Bir büyüklüğe ait değerin bulunmasına yönelik işlemler dizisi. Örneğin, EC, pH, sıcaklık, boyut vb.

Kalibrasyon

Belirlenmiş koşullar altında, ölçme sisteminin veya ölçme cihazının gösterdiği değerler veya maddi ölçüt ile gösterilen değerlerle ölçülen büyüklüğün bunlara karşılık geldiği bilinen değerleri arasındaki ilişkiyi belirleyen işlemler dizisi (VIM 6.13).

Geçerli Kılma (Validasyon)

Belirlenen gerekliliklerin amaçlanan kullanım için yeterli olduğu durumda yapılan doğrulama (TS EN ISO/IEC 17025, madde 3.9).

Belirtilen şartların amaçlanan kullanım için uygunluğunun doğrulanması (VIM 2.45)

Bir metodun performans karakteristiklerini ve sınırlarını düzenleyen işlem olup, bu karakteristikleri değiştirebilecek etkilerin tanımlanması (Eurochem).

Doğrulama/Teyit (Verifikasyon)

Belirli bir ögenin belirlenmiş gereklilikleri karşıladığına dair nesnel kanıt sağlanması (TS EN ISO/IEC 17025, madde 3.8)

Bir öğenin belirtilen şartları sağladığını gösteren açık kanıtların elde edilmesi (VIM 2.44)

İç Kalite Kontrol

Geçerli kılınmış / doğrulanmış bir metotla yürütülen laboratuvar hizmetlerine ait sonuçların doğruluğunu ve güvenilirliğini belirlemeye yönelik olarak laboratuvar içerisinde belirli aralıklarla gerçekleştirilen kalite kontrol faaliyetleri.

Bu faaliyetler için P7.7 Sonuçların Geçerliliğinin Güvence altına alınması Prosedürüne bakılmalıdır.

Dış Kalite Kontrol

Laboratuvarlar arası karşılaştırma deneyleri ve yeterlilik testleri ile gerçekleştirilen faaliyetler.

Bu faaliyetler için P7.7 Sonuçların Geçerliliğinin Güvence altına alınması Prosedürüne bakılmalıdır.

Doğruluk (Accuracy)

Ölçülen değer ile gerçek değer arasındaki yakınlığın ifadesi olup, kesinlik (precision) ve gerçeklik (trueness) olarak iki ana bileşenden oluşur.



Şekil 1. Doğruluğun Performans Karakteristikleri

Kesinlik (Precision)

Belirli koşullar altında aynı veya benzer nesneler üzerinde tekrarlanan ölçümler ile elde edilen sonuçlar arasındaki uyuşmanın yakınlığı.

Standart sapma olarak hesaplanır. Kesinlik, rastgele hataların dağılımını gösterir.

Tekrarlanabilirlik (Sr), laboratuvar içi tekrar üretilebilirlik (ara kesinlik / laboratuvar içi uyarlık) (Si) ve laboratuvarlar arası tekrar üretilebilirlik (laboratuvarlar arası uyarlık) (SR) koşulları altında elde edilen standart sapma (s) veya bağıl standart sapma (%RSD) ile ifade edilir.

Sr ≤ Si < SR

Tekrarlanabilirlik (Repeatibility)

Tekrarlanabilirlik koşulları altında (aynı laboratuvar, aynı metot, aynı/eşdeğer malzeme, aynı ekipman, aynı personel, kısa zaman aralığında) elde edilen bağımsız deney sonuçları.

Koşulların yakınlığı nedeniyle, beklenen kesinlik de küçük olmaktadır. Tekrarlanabilirlik, “r” harfi ile ifade edilmekte olup, tekrarlanabilirlik standart sapması Sr olarak gösterilmektedir.

Laboratuvar içi tekrar üretilebilirlik (Intra Laboratory Reproducebility) (Uyarlık)

Laboratuvar içi tekrar üretilebilirlikkoşulları altında (aynı laboratuvar, aynı metot, aynı/eşdeğer malzeme, farklı ekipman, farklı personel, uzun zaman aralığında) elde edilen bağımsız deney sonuçları.

Laboratuvar içi tekrar üretilebilirlik, “i” harfi ile ifade edilmekte olup, laboratuvar içi tekrar üretilebilirlikstandart sapması Si olarak gösterilmektedir.

Laboratuvarlar arası tekrar üretilebilirlik (Inter Laboratory Reproducebility) (Uyarlık)Laboratuvarlar arası tekrar üretilebilirlik koşulları altında (farklı laboratuvar, aynı metot, aynı/eşdeğer malzeme, farklı ekipman, farklı personel, farklı/aynı zaman aralığında) gerçekleştirilen, aynı ölçülen büyüklüğe ait birbirini izleyen ölçüm sonuçları arasındaki yakınlık derecesi.

Laboratuvarlar arası tekrar üretilebilirlik, “R” harfi ile ifade edilmekte olup, laboratuvarlar arası tekrar üretilebilirlikstandart sapması SR olarak gösterilmektedir.

Gerçeklik (Trueness)

Sonsuz sayıda tekrarlanan ölçülen büyüklük değerlerinin ortalaması ile referans büyüklük değeri arasındaki uyuşmanın yakınlığı.

Sistematik hata hakkında bilgi verir. Geri kazanım (recovery) veya hata (bias) olarak ifade edilebilir.

Geri Kazanım (Recovery)

Ölçüm sonucunun (ölçüm sonuçlarının ortalaması), ölçülen büyüklüğün gerçek değerine (referans büyüklük) oranı. Yüzde olarak ifade edilir.

Hata (Bias)

Ölçüm sonucunun (ölçüm sonuçlarının ortalaması) ile ölçülen büyüklüğün gerçek değeri (referans büyüklük) arasındaki fark.

Hata yönlü bir büyüklük olup, pozitif veya negatif yönde olabilir. Deney faaliyetlerine bağlı olarak düzeltilebilir veya ölçüm belirsizliği bütçesine dahil edilebilir.

Seçicilik (Selectivity)

Seçimli bir metotla, karışımdaki analizi istenen maddenin, ortamda bulunan diğer bileşenlerin girişimlerinden etkilenmeden tayin edilebilme durumu.

Sağlamlık, Gürbüz (Robustness, Ruggedness)

Tanımlanan deneysel koşullarda küçük değişiklikler yapıldığında sonucun bu değişikliklere karşı direnci.

Tespit Limiti (LOD, Limit of Detection)

Sıfırdan büyük ve tespit edilebilen en düşük analit derişimi.

Tespit limiti, örnekte ölçülebilen fakat uygun kesinlik ve doğrulukta miktarı belirlenemeyen ve belirlenmesi zorunlu olmayan en düşük miktardır.

Tayin limiti (LOQ, Limit of Quantification)

Numunede ölçülebilen uygun kesinlik ve doğrulukta miktarı belirlenebilen en düşük değer.

Ölçüm Aralığı, Çalışma Aralığı (Range)

Metodun uygulanma aralığı.

Doğrusallık (Linearity)

Metodun analiz edilen maddenin derişimi ile orantılı sonuçlar elde etme özelliği.

Horwitz Eşitliği

P7.6 Ölçüm Belirsizliğinin Değerlendirilmesi Prosedürüne bakınız.

# 4. UYGULAMA

## 4.1. Genel

DSİ Laboratuvarlarında prensip olarak güncel standart deney yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar; uluslararası (International Standardized Organization vb.), bölgesel (European Norm vb.), ülkelere ait (Türk Standardları, British Standards, Deutsches Institut für Normung, American National Standards Institute vb.), kurum/kuruluş/enstitü vb. (American Standards of Testing Materials, United States Bureau of Reclamation, United States Environmental Protection Agency, Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater vb). Ayrıca, gerekmesi durumunda işletme içi yöntemler de geliştirilip, kullanılabilmektedir. İşletme içi yöntemler, DSİ Laboratuvarları bünyesinde geliştirilebileceği gibi, başka dokümanlarda (teknik şartname vb.) geliştirilmiş yöntemler ve deney düzenekleri de işletme içi yöntem olarak kullanılabilir.

DSİ Laboratuvar personeli tüm dokümanlara DSİ intranet sisteminde bulunan “DSİ Paylaşım sitesi” ile ulaşabilmektedir. Dokümanlar F 0 16 00 04 Ana Doküman Listesinde belirtilmiş olup, doküman ismine tıklandığında açılacak şekilde ayarlanmıştır. Dış kaynaklı dokümanlar ve bunların güncellik bilgisi F 0 16 00 05 Dış Kaynaklı Doküman Listesinde belirtilmiştir. Burada belirtilen dokümanlardan telif hakkı kapsamda olan standart gibi dokümanların güncel sürümlerinin basılı kağıt ortamında veya elektronik ortamında temininden ve ilgili personelin erişimine sunulmasından ilgili Laboratuvar birimleri sorumludur. Bu kapsamdaki dokümanların temini için DSİ Destek Hizmetleri Daire Başkanlığına resmi yazı ile talep yapılması gerekmektedir.

## 4.2. Yöntem Seçilmesi

Laboratuvarlar, tüm laboratuvar faaliyetleri ve uygun olduğu yerlerde ölçüm belirsizliğinin değerlendirmesi için uygun metotları kullanır. Yöntem seçiminde ve uygulamasında aşağıdaki hususları göz önünde bulundurur:

1. Laboratuvarlar müşterilerin ihtiyaçlarını karşılayabilen uygun bir yöntem seçer ve seçilen yöntem hakkında müşteriyi bilgilendirir. Uluslararası, bölgesel ya da ulusal standartlarda veya saygın bir teknik kuruluş tarafından ya da ilgili bilimsel yayınlarda veya dergilerde yayınlanmış olan ya da donanım üreticisi tarafından belirlenmiş yöntemler tercih edilir. İhtiyaç durumunda laboratuvar tarafından geliştirilmiş veya değiştirilmiş (tadil edilmiş) yöntemler de kullanılabilir.
2. Varsa mevzuattaki limit değerleri karşılayabilen ve ölçüm aralıklarına uygun ulusal/uluslararası geçerli yöntemleri veya laboratuvar tarafından geçerli kılınmış yöntemleri kullanır.

Geçerli kılma, pek çok laboratuvarın katıldığı laboratuvarlar arası çalışma ile veya tek bir laboratuvar tarafından gerçekleştirilebilir. Laboratuvar tarafından, mümkün olması durumunda öncelikle laboratuvarlar arası ortak çalışma ile metot geçerli kılma verileri belirlenmiş standart metotlar tercih edilir. Bu şekilde, geçerli kılınarak yayınlanmış bir metodun dayanıklı olduğu gösterilmiş olur (laboratuvarlar arası karşılaştırmalara dayalı geçerli kılma çalışmaları ile ilgili birçok yayın bulunmaktadır, ISO 5725 standartları gibi). Standart olmayan, laboratuvarda geliştirilmiş (işletme içi) metotlar, amaçlanan kapsamları dışında kullanılan metotlar, ilavelerle takviye edilmiş veya değiştirilmiş metotlar kullanıldığında ise metodun amaçlanan kullanım için geçerliliği (metot validasyonu) laboratuvar tarafından gösterilmelidir. Bunun yapılması metodu kullanan laboratuvarın sorumluluğundadır. Standart metot seçilmesi ve aynen uygulanması durumunda ise metot laboratuvar şartlarında doğrulanmalıdır (metot verifikasyon) yani metodun laboratuvar şartlarında uygulanabilirliği gösterilir.

1. DSİ Laboratuvarlarında, prensip olarak metotların en son geçerli sürümü kullanılır. Ancak müşteri talebi, mevzuata uygunluk vb. durumlarda yeni standardın yeni sürümüne de geçiş yapılarak, iptal edilmiş sürüm kullanılabilir. Yeni sürümde belirtilen herhangi bir şartın karşılanamaması durumunda işletme içi metot kullanılabilir. Standartların güncellik takibi P8.2 Yönetim Sistemi Dokümantasyonu prosedürüne göre yapılır ve intranet üzerinden personelin erişimine sunulur.
2. Metot seçiminde; metodun belirttiği şartları, cihazları sağlama imkânı, hedef ölçüm belirsizliği değeri (bu metot hedef için uygun mu?), bütçe, fayda/bedel analizi gibi etkenler de göz önünde bulundurulur.
3. Metot, uygulaması için yeterli, anlaşılır, farklı yoruma sebebiyet vermeyecek bilgileri içeriyor ve laboratuvarda faaliyeti yapan personel tarafından kullanılabilecek bir şekilde yazılı ise, bunların ek olarak verilmesine veya prosedür, talimat olarak tekrar yazılmasına gerek yoktur. Ancak bunların aksine, tam ve/veya herkes tarafından anlaşılmıyor (örneğin dil sebebiyle) olması, kişilerce farklı yorumlanarak farklı uygulamalara sebep olabilecek ifadeler içermesi durumunda metodun tamamı için ve değiştirilmiş metotlardaki farklı basamaklar veya ek detaylar için ilave dokümantasyonun sağlanması gerekir.
4. Laboratuvar faaliyetleriyle ilgili yöntem ve prosedürlerden sapmalara ancak bunlar dokümante edildiğinde, teknik olarak gerekçelendirildiğinde, onaylandığında ve müşteri tarafından kabul edildiğinde izin verilir.

DSİ Laboratuvarlarında kullanılabilecek farklı metot alternatifleri ve hangi durumda geçerli kılma hangi durumda doğrulama yapılacağına dair bilgi aşağıda çizelgede verilmiştir.

**Çizelge 1**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Alternatif Metot Uygulamaları** | **Geçerli kılma** | **Doğrulama** |
| Standart bir metot laboratuvarda ilk defa uygulanacağı ve standart koyucu tarafından standart metot revize edildiği zaman | - | + |
| Standart olmayan bir metot ilk defa uygulanacağı zaman | + | - |
| Laboratuvarda metot geliştirildiği zaman  | + | - |
| Kullanılmakta olan standart metotta, laboratuvar tarafından değişiklik yapıldığı zaman | +/- | +/- |
| Metot, amacı dışında kullanıldığı zaman | + | - |
| Yeni personel geldiği laboratuvar şartlarında değişiklik olduğu zaman | - | + |

Geçerli kılınmış metotta değişiklikler yapıldığında, bu değişiklikler değerlendirip etkisi belirlenir. Az ve sonuca etkisi olmayacağı düşünülen değişikliklerde, metodun prensibinde değil de uygulama ekipmanlarında (örneğin kimyasal analizlerde titrimetrik metodun potansiyometrik değil de indikatör kullanılarak yapılması gibi), sonuca direk etkisi olmayacağı bilinen bazı işlem sürelerinde (örneğin sadece suyu uzaklaştırmak amacı ile yapılan kurutma işleminde sıcaklık ve sürede değişiklik gibi) vb., doğrulama yaparak değişikliğin etkisi incelenebilir. Değişiklik çok sayıda ise ve sonucu direkt etkileyeceği düşünülüyorsa metot geçerli kılma çalışması yapılmalıdır. Gerektiğinde hangisinin neden tercih edildiği bilimsel gerekçelerle açıklanabilmeli, objektif kayıtlarla ispatlanabilmelidir. DSİ Laboratuvarlarında metot seçimi, geliştirilmesi, metot üzerinde değişikliğe karar verilmesi bu konuda yeterli bilgi ve deneyime sahip yetkilendirilmiş personel tarafından yapılır.

## 4.3. Metotların Doğrulanması ve Geçerli Kılınması

Laboratuvar faaliyetleri için seçilen metotların, metodun özelliğine göre (yukarıdaki tablo ışığında) rutin kullanıma alınmadan önce, amaca uygun performans gösterdiği veya gereken performansın çalışma koşullarında elde edilebildiği (laboratuvar şartlarında uygulanabilirliği) objektif kanıtlar ile ispatlanır, yani metot geçerli kılınır veya doğrulanır.

Standart deney metotlarında metot geçerli kılma çalışması yapılmaz.

DSİ Laboratuvarlarında metot geçerli kılma çalışmaları aşağıdaki durumlarda yapılır:

1. Metot ilk defa uygulanmaya başlanmadan önce,
2. Standard metottan sapma olduğunda,
3. Laboratuvarda metot geliştirildiğinde,
4. Metodun amacı dışında kullanılmasında,
5. Daha önce geçerli kılınmış metotta değişiklik yapıldığında,

DSİ Laboratuvarlarında metot doğrulama çalışması aşağıdaki durumlarda yapılır:

1. Standart metotlarda metot ilk defa kullanılmadan önce,
2. Yeni personel yetkilendirilmek istendiğinde,
3. Cihaz değiştiği zaman,

DSİ laboratuvarlarında, geçerli kılma ve doğrulama çalışmaları, bu konularda gerekli eğitimleri almış, bilgi ve deneyime sahip, deneyin bilimsel prensibini anlamış, bu çalışmalar sonunda elde edilen sonuçların hesaplanması, yorumlanması, karşılaştırılması, farklı sonuçlar hakkında objektif kararların verilmesi, ölçüm belirsizliğinin değerlendirilmesi konusunda yeterli istatistik bilgisine ve metroloji bilgisine (kalibrasyon, izlenebilirlik, ölçüm belirsizliği vb.) sahip, yetkili ve yetkin teknik personel tarafından planlanıp yürütülür ve sonuçları değerlendirilerek raporlanır. Geçerli kılınması/doğrulanması yapılan metoda göre yürütülecek laboratuvar faaliyetinden yetkilendirilecek tüm personel, bu amaçla yapılan deneysel çalışmalara katılır ancak tüm personelin metotların geçerli kılma/doğrulama sürecine, hesaplamalarına hakim olması, raporlama yapması ve belirsizlik hesapları teorisini bilmesi beklenmez.

Geçerli kılma ve doğrulama çalışmalarında önce metot performans parametreleri belirlenir. Parametre seçimi, geçerli kılma ve doğrulama için aynı detayda olmayıp, parametre sayısı metot doğrulamada metodun geçerli kılınmasına kıyasla daha azdır. Şöyle ki bir metodun hangi matriks/numune tipi, hangi ölçüm aralığı için olduğu metot geçerli kılma işleminde ortaya konduğu için bu tür parametreler doğrulamada yer almaz. Genel olarak doğrulama ve geçerli kılma parametreleri Çizelge 2’de verilmiştir. Buradaki parametreler deney alanına göre değişir (örneğin fiziksel bir metotta LOQ’dan bahsedilmez). Bazı deney alanlarında (örneğin mekanik özellikleri belirlemeye yönelik testler) sadece kesinlik ve mümkün olduğu durumlarda gerçeklik çalışması yapılması yeterli olurken, eser element analizleri gibi bazı deneylerde tüm performans parametrelerinin çalışılması gerekebilir. Yapılacak çalışmaların kapsamı, ilgili deney alanında genel kabul görmüş uygulamaları, rehberleri dikkate alarak belirlenir.

Geçerli kılma ve doğrulama çalışmalarındaçalışılacak parametrelerden sonra, deneylerin hangi matriks/numune tipi/tipleri ve deney seviyeleri/derişim aralığı için yapılacağı, tekrar sayısı, kaç kişi katılacağı, çalışma takvimine karar verilir. Çalışmalar mümkün olduğunca metodun rutin kullanımındaki tüm değişkenleri (cihaz, mekân, sarf malzeme, zaman vb.) yansıtacak şekilde ve metotta yetkilendirilecek veya yetkili kişilerce yapılır. Geçerli kılma ve doğrulama deney sonuçları, rutin numune sonuçları gibi kayıt altına alınır (ham veri kayıtları tutulur).

DSİ laboratuvarları tarafından geçerli kılma ve doğrulama çalışmalarından elde edilen tüm sonuçlar TS EN ISO/IEC 17025 standardı, bu prosedür ve teknik alana göre geçerli rehberleri dikkate alınarak değerlendirilir, uygun bir format ve detayda raporlanır ve çalışma için objektif kanıt olarak sunulur.

**Çizelge 2 –** Genel olarak geçerli kılma ve doğrulama parametreleri.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Sıra** | **Parametre** | **Geçerli Kılma** | **Doğrulama** |
| 1 | Seçicilik | + | - |
| 2 | Tespit Sınırı (LOD) | + | +/- |
| 3 | Tayin Sınırı (LOQ) | + | +/- |
| 4 | Doğruluk-Gerçeklik | + | + |
| 5 | Doğruluk-Kesinlik (Tekrarlanabilirlik, Ara Kesinlik)  | + | + |
| 6 | Çalışma Aralığı | + | - |
| 7 | Doğrusallık | + | - |
| 8 | Sağlamlık | + | - |

## 4.4. Metotların Doğrulaması

Bir metotla yapılan ölçümün sonuçları birçok faktöre bağlıdır (laboratuvar koşulları, cihaz, kullanılan kimyasal madde, standart, personel deneyimi vb.). Bu nedenle laboratuvar kendi koşullarında, kullandığı metotla yaptığı laboratuvar faaliyetinin sonuçlarının performansını belirlemelidir. Bu amaçla laboratuvar, daha önce geçerli kılınmış standart metotları (veya yukarıda çizelgede açıklandığı şekilde metodun özelliğine göre doğrulama yapılması gereken durumlarda) uygulamaya başlamadan önce, gereken performansın elde edilebildiğini güvence altına almak suretiyle, metotların laboratuvar ortamında düzgün bir şekilde çalışılabildiğini istatistiksel yöntemlerle objektif kanıtlara dayalı olarak doğrular. Eğer yayımlayan kuruluş tarafından metot güncellenirse, doğrulama gerekli ölçüde tekrarlanır.

Doğrulama parametreleri seçilirken kullanılan standart metot incelenerek, metotta hangi metot performans parametrelerinin yer aldığına bakılır ve doğrulama parametreleri buna göre seçilir. Doğrulama parametreleri, ilgili deney alanına göre farklılık gösterir. Hangi deney alanı olursa olsun genellikle doğrulama çalışmalarının tamamında, kesinlik ve mümkün olduğunda gerçeklik değerlerinin doğrulaması yapılır. Şayet çalışılan deney alanı ile ilgili yasal şartlar var ise tüm çalışmalarda bu şartlar göz önüne alınır.

Doğrulamada genellikle değerlendirme aşamasında, bulunan sonuçlar ile metot geliştirici tarafından geçerli kılma çalışmalarıyla belirlenen ve metotta yayınlanan performans parametreleri karşılaştırıldığından metotta verilen matriks ve deney seviyelerine uygun ve özdeş numunelerle çalışılmalıdır. Aksi takdirde gerçeklik ve kesinlik verilerinin matriks ve deney seviyesi ile değiştiği durumlarda yapılan karşılaştırmalar yanlışlığa yol açabilir.

Metot geçerli kılma basamakları genel olarak aşağıdaki gibidir:

* Doğrulama parametreleri ve kriterleri belirlenir
* Metot doğrulama deneyleri tanımlanır
	+ Hangi numune (materyaller) ölçülecek
	+ Çalışma aralığı (hangi derişim seviyeleri vb.)
	+ Kaç analiz
	+ Çalışma takvimi
* Kullanılacak cihazlara ait performansın metot için yeterli olup olmadığının kontrolü yapılır
* Kullanılacak maddelerin (kimyasal, standartlar) kalitesi temin edilir
* Tüm metot doğrulama deneyleri yapılır
* Elde edilen sonuçların, metodun gereklerini sağlayıp sağmadığı kontrol edilir
* Kalite kontrol testleri ve uygulama periyodu belirlenir (QC kontrol örneği belirlenir).

Metot doğrulama çalışmaları raporlanır.

## 4.5. Metodun Geçerli Kılınması

Metot geçerli kılma basamakları genel olarak aşağıdaki gibidir:

* Metot belirlenir
* Amaç ve kapsam belirlenir
* Metodun performans parametreleri ve kriterleri belirlenir
* Metot geçerli kılma deneyleri tanımlanır
* Hangi numune (materyaller) ölçülecek
* Çalışma aralığı (hangi derişim seviyeleri vb.)
* Kaç analiz
* Çalışma takvimi
* Kullanılacak cihazlara ait performansın metot için yeterli olup olmadığının kontrolü yapılır
* Kullanılacak maddelerin (kimyasal, standartlar) kalitesi temin edilir
* Metot geçerli kılma öncesi ön deneyler yapılır.
* Metot parametreleri ön deney sonucuna göre tekrar değerlendirilir.
* Tüm metot geçerli kılma deneyleri yapılır.
* Tekrar metot geçerli kılma için kriterler belirlenir.
* Kalite kontrol testleri ve uygulama periyodu belirlenir (QC kontrol örneği belirlenir).
* Metot geçerli kılma çalışmaları raporlanır.

**Çizelge 3-** Deney Türüne Göre Geçerli Kılma Parametreleri

| Geçerli Kılma Parametreleri | Kalibrasyon |  | Deney |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Ölçüm Metodu | Analiz Metodu | Test Metodu |
| Doğruluk | Kesinlik | Tekrarlanabilirlik, Si | + | + | + | + |
| Laboratuvar İçi Tekrar Üretilebilirlik, Si | + | + | + | +/- |
| Gerçeklik | Hata / Geri Kazanım | + | + | + | + |
| Seçicilik  | - | - | + | - |
| LOD | - | - | + | - |
| LOQ | - | - | + | - |
| Çalışma Aralığı | - | - | + | - |
| Doğrusallık | - | - | + | - |
| Sağlamlık | - | - | + | - |

Genel metot performans parametreleri aşağıda verilmiştir (Çizelge 4):

## 4.5.1. Seçicilik

Genellikle kimyasal analizler için kullanılan bir parametredir ve metodun aranan analiti/analitleri örnek matriksindeki onunla benzer özellik gösteren diğer maddelerden ayırabilme özelliğini gösterir. Analitik metotlarda, normalde bir analit derişimi doğrudan ölçülemez. Bunun yerine analit derişimi ile orantılı belirli bir özelliğin miktarı (örneğin, ışığın şiddeti) belirlenir. Bu nedenle, ölçülen özelliğin sadece analitten kaynaklandığının, ölçüm sonucunda bir sapmaya neden olabilecek şekilde girişimlerden (interferences) (girişimler, ölçülen büyüklüğe ait sinyali artırarak veya azaltarak bir sapmaya neden olabilir) kaynaklanmadığının belirlenmesidir.

Bir metodun seçiciliği genellikle (numunelerde bulunması muhtemel) girişim yapan belirli bileşenlerin bilinçli olarak eklendiği numunelerdeki ilgilenilen analitin ölçülebilme yeteneğinin çalışılmasıyla incelenir. Girişim olup olmadığının açık olmadığı durumlarda, metodun seçiciliği, ilgilenilen analiti ölçebilme yeteneğinin diğer bağımsız metotlarla kıyaslanmasıyla incelenebilir.

Girişim yapan maddeler analiti içeren numuneye beklenen girişim düzeyinin üzerinde farklı derişimlerde eklenir ve ekleme yapılmamış ve yapılmış iki numune deneye tabi tutularak ölçümlerin sonuçları karşılaştırılır. Girişim yapan her bir madde için elde edilen sonuçların ortalamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığı t-testi ile değerlendirilir.

## 4.5.2. Tespit limiti (LOD) ve tayin limiti (LOQ)

Nicel analizler için kullanılan analitik metotların geçerli kılınmasında ve doğrulanmasında, metodun güvenilir ölçüm yapabildiği en düşük derişimin bilinmesine ihtiyaç duyulur. Metodun güvenilir ölçüm yapabildiği en düşük derişimin hesaplanması için farklı alanlarda farklı hesaplamalar ve terimler kullanılmaktadır: “kritik değer”, “tespit/algılama sınırı” “tayin sınırı” vb.

En çok kullanılan uluslararası referanslarda, kimyasal ölçümlerde düşük derişimleri (sınır derişimleri) ifade ederken yaygın olarak kullanılan terimler “algılama sınırı” (LOD) ve “tayin sınırı” (LOQ)’dur.

Kimyasal analizlerde LOD ve LOQ belirlemek için kullanılan yöntemler şunlardır:

* Kör örneklerin sonuçlarının standart sapmaları üzerinden,
* Metodun standart sapması üzerinden,
* Gürültü üzerinden,

Çoğunlukla sıfır veya sıfır civarındaki (matrikse uygun kör veya düşük seviyede analit içeren örneklerin) kesinlik verilerinin standart sapmasından deneysel olarak tahmin edilmesi tercih edilir.

LOD, en düşük tespit edilebilir değer olarak tanımlanır ve pratikte yukarıda bahsi geçen kör örneklerin sonuçlarının standart sapması üzerinden hesaplanan analit derişimidir. LOD tahmininde farklı yaklaşımlar kullanılabilir. Normalde, geçerli kılma çalışmasında, yaklaşık bir LOD değeri için bu standart sapmanın 3 ile çarpımı yeterli olur (LOD ≈ 3s).

LOQ, kabul edilebilir doğruluk ile belirlenebilen en düşük analit seviyesidir**.** Fakat pratikte LOQ, düşük seviyelerde elde edilen standart sapmanın (yukarıda bahsi geçen) bir faktörle çarpımına eşdeğer analit derişimi olarak hesaplanır ve çoğunlukla kullanılan faktör 10’dur (LOQ ≈ 10s veya LOQ ≈ 3LOD).

Metodun tayin sınırının altında sonuç raporlanması uygun değildir. Bunun altında bulunan sonuçlar güvenilir olmadığından, “tespit edilemedi / n.d. / < LOQ ve/veya LOD ” şeklinde raporlanır.

## 4.5.3. Doğruluk

Doğruluk elde edilen değer ile gerçek değerin yakınlığının ifadesidir. Metodun geçerli kılınmasında, bağımsız sonuçlar üzerinde sistematik ve rastgele etkileri göz önünde bulundurarak sonuçların doğruluğunun değerlendirmesi yapılır. Bu nedenle, doğruluk rastgele etkileri ortaya koymak için “kesinlik” ve sistematik etkileri ortaya koymak için “gerçeklik” olmak üzere iki bileşen olarak çalışılır.

Bazı deney alanlarında (Ampirik karakterde olan, referans malzeme ve laboratuvarlar arası karşılaştırma testlerinin bulunmadığı bazı mekanik ve fiziksel deneylerde) sadece kesinlik verileri ile doğrulama işlemi yapılabilir.

## 4.5.3.1. Kesinlik

Kesinlik, (ölçüm kesinliği) sonuçların birbirine ne kadar yakın olduğunun ölçüsüdür ve ölçüm sonuçlarının ortalama değer etrafındaki dağılımını gösterir. Genellikle, belirtilen koşullarda gerçekleştirilen tekrar ölçümlerinden hesaplanan standart sapma (veya bağıl standart sapma, değişim katsayısı) ile ifade edilir.Rastgele hataların göstergesi olan bu değer, iyi çalışma teknikleri ile minimize edilebilir; ancak tamamen elimine edilemez (hiçbir zaman sıfır olamaz).

Kesinlik ölçümünü, zaman, donanım, personel vb. gibi faktörler etkiler. Bu koşulların değişkenliğine göre kesinlik de değişir. Buna göre;

* Tekrarlanabilirlik,
* Ara kesinlik (laboratuvar içi tekrarüretilebilirlik/uyarlılık),
* Tekrarüretilebilirlik/uyarlılık (laboratuvarlar arası tekrar üretilebilirlik)

olarak üç kesinlik ölçümü bulunmaktadır. Laboratuvar içi metot geçerli kılma/doğrulama çalışmaları söz konusu olduğunda tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik olmak üzere iki bileşen değerlendirilir.

Aşağıdaki tabloda çalışma koşullarına göre kesinlik türleri verilmiştir.

**Çizelge 4**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Tekrarlanabilirlik, Sr** | **Laboratuvar İçi Tekrar Üretilebilirlik,** **Si** | **Tekrar Üretilebilirlik, SR** |
| Laboratuvar | Aynı | Aynı | Farklı |
| Metot | Aynı | Aynı | Aynı |
| Personel | Aynı | Aynı/Farklı | Farklı |
| Numune | Aynı | Aynı/Eşdeğer | Aynı/Eşdeğer |
| Kullanılan reaktif, sarf vb. koşullar | Aynı | Eşdeğer | Eşdeğer |
| Kalibrasyon Eğrisi(varsa) | Aynı | Farklı | Farklı |
| Cihaz | Aynı | Aynı/Farklı | Farklı |
| Zaman dilimi | Kısa | Uzun | Uzun |

Kesinlik genel olarak matriks ve analit derişimine/ölçüm seviyesine bağlıdır. Bu nedenle kesinlik çalışmaları planlanırken metodun kapsadığı matriksler ve ölçüm aralığı göz önüne alınır ve çalışma kapsamı buna göre belirlenir. Farklı matriksler için uygulanabilen ve geniş bir ölçüm aralığına sahip metotlar için kapsamlı bir çalışma gerekirken tek bir matriks ve dar bir ölçüm aralığında yapılan deneylerde daha basit çalışma yeterli olur. Geçerli kılmada, metot farklı matriksler için geniş bir ölçüm aralığını kapsıyorsa, tüm kapsamı temsil etmeye yeterli matriks ve her matriks için farklı derişimlerde (tercihen düşük, orta ve yüksek seviyeyi temsil eden üç derişim) kesinlik çalışması yapılır. Böylece matriks/derişim seviyeleri ile kesinlik sonuçları arasındaki ilişki ortaya konur. Doğrulama çalışmasında ise en zor matriks ile zor olan seviyede/derişimde (genellikle tespit limiti civarı) çalışma yapılması yeterlidir.

Şayet geçerli kılınan veya doğrulanan metot için (analit için) tanımlanmış bir yasal limit olması ve bunun uygunluk değerlendirmesi amacı ile kullanılacak olması durumunda bu limit değer kesinlik çalışmalarında mutlaka yer alır.

Kesinlik çalışmaları için kullanılan numunelerin, homojenlik ve kararlılık (matriks, analit derişimi için olduğu gibi) yönünden günlük (rutin) numuneleri temsil eden numuneler seçilir, ancak SRM olması gerekmez (hatta referans malzemelerle yapılan çalışmaların genellikle rutin numunelerle yapılan çalışmalara göre daha düşük kesinlik değerleri verdiği bilindiğinden referans malzeme kullanımından kaçınılmalıdır). Tekrar sayısı, metot performans özelliklerinin güvenilir bir biçimde tespiti için önemlidir. Aynı zamanda tekrarlar bağımsız olmalıdır (Örneğin, tüm ölçüm süreci, herhangi bir numune hazırlama basamağı da dahil, tekrar edilmelidir). Bu da dikkate alınarak metodun rutin kullanımı sırasında oluşabilecek tüm uygulama farklılıklarını yansıtmak amacıyla (deney süresi vb. göz önüne alarak) tekrarlanabilirlik için aynı gün (kısa zaman aralığında arka arkaya) en az 6-7 adet bağımsız deney, laboratuvar içi tekrarüretilebilirlik için günlük olarak en az 2 tekrar ile uzun zaman aralığında yayılmış en az 6-7 deney yapılarak standart sapmalar hesaplanır. Heterojen yapıda numunelere sahip laboratuvarlarda (yapı malzemeleri, fiziksel testler vb.) kesinliğin kötü olması (kesinlik verisi standart sapmalar yüksek olması) beklendiğinde deney sayısı mümkün olduğunca yüksek tutulur. Ayrıca güvenilir kesinlik sonucu için numunenin tümünü yansıtacak farklı noktalardan örneklemeler yapılmalıdır.

## 4.5.3.2. Gerçeklik

Gerçeklik, belli sayıda analiz sonuçlarının ortalamasının referans (gerçek) değere ne kadar yakın olduğunu ifade eder ve sistematik hatanın göstergesidir. Bias ve geri kazanım olarak ifade edilebilen gerçekliğin belirlenebilmesi için, doğru olduğu kabul edilen referans yani gerçek bir değere ihtiyaç vardır. Bu en kolay referans malzeme kullanımı ile sağlanır ve mümkün olması durumunda tercih edilir. Referans malzeme ya da matriks uyumlu referans malzeme bulunmadığında (örneğin zemin, beton, yapı malzemeleri laboratuvarları için) gerçek değer, üzerinde atanmış değer olarak kabul edilir.

Gerçekliğin tespiti dört şekilde yapılabilir:

1. Matriks uyumlu referans malzemelerin analizi,
2. Analit eklenmiş malzemelerle (spike) yapılan çalışmalar,
3. Referans metot, referans laboratuvardan elde edilen referans değer ile karşılaştırma,
4. LAK/YT sonuçları (z, zeta veya En değeri ile)

Kimyasal analizlere yönelik metotların çoğu için bu seçeneklerin tümü kullanılabilirken, ampirik karakterdeki metotlar (mekanik ve fiziksel testler) için RM ve spike yapma yöntemi çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bu tür metotlarda gerçeklik (sapma), referans metot/laboratuvar ile karşılaştırma veya çoğu zaman da sadece LAK/YT çevrimine katılarak ölçülür. Laboratuvar LAK/YT testinden başarılı sonuç aldığında o laboratuvara ait sapmanın yani gerçekliğin kabul edilebilir olduğu gösterilmiş olur. Gerçeklik tespiti referans metot veya laboratuvar ile karşılaştırma yolu ile yapılırsa, sonuçlar ortalamalar açısından istatistiksel testler ile karşılaştırılarak değerlendirilir.

Metot geçerli kılma/doğrulamada, amaca uygun olarak seçilen sertifikalı malzeme veya atanmış değeri belli olan malzeme ile çalışmaya katılan personeller tarafından, tekrarlanabilirlik veya tekrar üretilebilirlik koşullarında en az 6-7 bağımsız çalışma yapılır. Eğer uygunsa kesinlik çalışmasından elde edilen veriler kullanılabilir. Çalışma sonunda gerçeklik sapma (b) veya geri kazanım (R) olarak hesaplanır.

b = Δ = Cm − Cref

R =Cm/Cref

Matriks uyumlu referans malzemelere ulaşmak mümkün olmuyorsa bu kez ekleme (spike) yolu ile yapılan geri kazanım çalışması ile sistematik hatalarının ölçülmesinin mümkün olup olmadığına bakılmalıdır. Bu durumda geri kazanım değeri aşağıdaki formüller yardımı ile bulunabilir.

R =(Cson - Cilk)/Ceklenen

Gerçeklik de matriks ve derişim seviyesine bağlı olarak değişebilir. Bu yüzden geçerli kılma ve doğrulama çalışmalarında, sapma tüm matrikslerde ve çalışma aralığını kapsayacak şekilde çeşitli derişimlerde (örneğin; düşük, orta, yüksek derişim) deney metodunun tümünün uygulanması ile gerçekleştirilmelidir. Ölçümler tekrarlanabilirlik koşulları altında yürütülebilir ancak ara kesinlik koşulları altında yapılması tavsiye edilir ve mümkünse deney yapma yetkisi olan tüm personel bu çalışmalara katılmalıdır.

## 4.5.4. Çalışma aralığı

Çalışma aralığı, metodun kabul edilebilir bir belirsizlikle sonuç sağladığı, diğer bir deyişle yöntemin kabul edilebilir bir gerçeklik ve kesinlik ile uygulandığı aralıktır. Çalışma aralığının alt sınırı LOQ, tayin sınırıdır. Çalışma aralığının en üst sınırı analitik duyarlılıkta belirgin bir bozulmanın gözlendiği derişimdir/seviyedir. Çalışma aralığına ait veriler genellikle metodun geliştirilmesi sırasında elde edilir.

Geçerli kılınacak metodun çalışma aralığı çalışma raporunda belirtilmelidir. Geçerli kılma sırasında metodun bu aralıkta kullanılabildiği teyit edilmelidir. Çalışma aralığının değerlendirilmesi için laboratuvarın, hem metodun doğrusallığını hem de metotta verilen kalibrasyon prosedürünü dikkate alması gerekir.

DSİ laboratuvarlarında gravimetrik, titrimetrik yöntemler hariç analitik yöntemler için genellikle kalibrasyon grafiği kullanılır. Ölçülen analitik sinyal ile analit derişimi arasındaki ilişkiyi gösteren bu kalibrasyon grafikleri çoğunlukla doğrusaldır. Metot geçerli kılma ve doğrulama çalışması sırasında; derişim ve cihaz sinyali arasındaki ilişkinin belirlenmesi, çalışma aralığının metotta belirtilenle uyumlu olduğunun gösterilmesi gerekir. Sonrasında derişim ve cihaz sinyali arasındaki ilişki incelenerek doğrusallık, korelasyon katsayısı (r) olarak gösterilir ve analiz türüne göre kabul edilebilir seviyede, yüksek bir korelasyon katsayısı (Örneğin (r) >0,99 gibi) sağlanması hedeflenir.

DSİ laboratuvarlarında kullanılan ampirik metotların pek çoğunda (örneğin, mekanik, fiziksel, elektriksel testler) kullanılan ölçüm cihazının alt ve üst ölçüm sınırı çalışma aralığıdır. Laboratuvarlar cihazın kalibrasyonunu bu çalışma aralığını kapsayacak şekilde yaptırır.

## 4.5.5. Sağlamlık (Dayanıklılık)

Bir metodun sağlamlığı, metot parametrelerinde (analiz koşullarında) yapılan küçük fakat planlı değişikliklerden etkilenmeden kalma kapasitesinin ölçüsüdür. Sağlamlık metodun normal kullanım sırasındaki güvenilirliğini gösterir. Yani bir deney sonucu deney koşullarındaki küçük değişikliklere karşı duyarlı değilse metot sağlamdır.

Bir metodun sağlamlık çalışması genellikle metot geliştirilme aşamasında yapılmalı ve metot performansı üzerinde önemli etkileri olan değişiklikler “sağlamlık testi” yaparak belirlenmelidir. “Sağlamlık testi” metot üzerinde planlı değişiklikler yapmayı ve bu değişikliklerin performans üzerindeki etkilerini araştırmayı içerir. Böylece metotta önemli etkiye sahip değişkenler tanımlanarak, metodu kullanırken bunların kontrol altına alındığından emin olunur.

Sağlamlık çalışması için metot performansı üzerine önemli bir etkisi olan/olabilecek değişkenler (faktörler) (numune miktarı, üretim tarihi farklı kimyasallar, kimyasal maddelerin saflığı, pH, ekstraksiyon süresi, çalkalama süresi, sıcaklık, basınç, akış hızı, kolon sıcaklığı vb.) belirlenir ve her bir değişken (faktör) üzerinde değişiklikler uygulanır. Değişkenlerin sistematik olarak değişiminin, deney sonuçları üzerindeki etkilerini izlemek için deneyler tasarlanır (deney numuneleri veya RM analizi ile). Gözlenen etkilerin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına karar vermek için anlamlılık testi yapılır. Sonuçları önemli ölçüde etkileyen değişkenler (faktörler) belirlenir ve bunlar hazırlanan metot dokümanında (standart, talimat, validasyon raporu) açık bir şekilde tanımlanır.

## 4.6. Geçerli Kılma ve Doğrulama Sonuçlarının Değerlendirilmesi

DSİ laboratuvarlarında metot geçerli kılma ve doğrulama çalışmalarından elde edilen sonuçların değerlendirmesi aşağıdaki şekillerde yapılır. Değerlendirme sonucunda amaca uygunluğu güvence altına alınan metotlar rutin kullanıma alınır.

## 4.6.1. Geçerli kılma sonuçlarının değerlendirmesi

Geçerli kılma sürecinde, metot kontrol altındayken metodun rutin kullanımındaki performans özellikleri ve sınırları belirlenmiş olur. Geçerli kılma sonunda elde edilen verilerin, metodun kullanım amacına uygun olup olmadığı (yasal gereklilikleri, analitik gereklilikleri, şartname ve müşteri isteklerini sağlayıp sağlamadığı vb.) ve ilave geçerli kılma gerekli olup olmadığı değerlendirilir. Bu değerlendirmeyi yaparken;

* Metodun algılama sınırı, çalışma aralığı kullanım amacını karşılıyor mu?
* Sonuçları etkileyen faktörler var mı, bunlar nelerdir? (sağlamlık testi sonucuna göre)
* Kesinlik ve gerçeklik sonuçları yeterli mi? (metot geçerli kılmada metot performans parametreleri hakkında yeterli bilgi olmadığından varsa ilgili mevzuattan, şartnameden, mümkün olması durumunda Horwitz denkleminden, referans metot veya malzemelerden vb. elde edilecek hedef değerlerle veya sonuçlar kendi içlerinde uygun istatistiksek tekniklerle karşılaştırılıp değerlendirilmesi yapılarak yeterli olup olmadığına karar verilir)

sorularına vb. cevaplar aranır. Uygun sonuçlar elde edilmesi durumunda metot kullanıma alınır ve yukarıdaki veriler ise metodun performans verileri olarak kullanılır. Bunların uygun çıkmaması durumunda ise amacın gerekliklerinin esnetilip esnetilmeyeceği ya da metotta geliştirme yapılıp yapılmayacağı gözden geçirilerek metodun kullanılıp kullanılmayacağına karar verilir. Şekil 2’de özetlenmiştir.



**Şekil 2.** Metot geçerli kılma basamakları

## 4.6.2. Doğrulama sonuçlarının değerlendirmesi

Metodun geçerli kılma ile ortaya konan performansının laboratuvar ortamında elde edilip edilemediğini göstermek için, doğrulama sürecinde elde edilen sonuçlar değerlendirilir. Bu değerlendirmeyi yapabilmek için öncelikle metotta verilen performans parametreleri, doğrulamada çalışılarak teyidi yapılır. Örneğin, metot LOQ değerini vermiş ise, laboratuvar bu değeri çalışarak sağlayabildiğini gösterir.

Doğrulama parametreleri, ilgili deney alanına göre farklılık gösterse de, genellikle doğrulama çalışmalarının tamamında kesinlik ve gerçeklik parametreleri olduğundan, bunların sonuçlarının nasıl doğrulanabileceğine dair alternatif seçenekler aşağıda verilmiştir:

Kesinlik verilerini (Sr ve Si) değerlendirme yöntemleri:

1. Mümkün olması durumunda öncelikli olarak laboratuvar personelinden bulunan kesinlik verilerini (Sr ve Si) deney metodunda verilen (veya yapılan laboratuvarlar arası karşılaştırma ile belirlenebilen) kesinlik verileri (Sr-metot) ile karşılaştırmak,
2. Metotta kesinlik verileri mevcut değilse veya verilen kesinlik verilerinin kullanılması mümkün değilse laboratuvarda bulunan değerleri, varsa ve ilgili deney alanı buna izin veriyorsa literatür bilgileri ile karşılaştırmak,
3. Yüzde (%) tayinlerde Horwitz Eşitliğini kullanmak (Ampirik metotlara uygulanmaz),
4. Başka laboratuvarlarla ikili veya çoklu karşılaştırma yapmak,
5. Laboratuvarda çalışan kişilerin sonuçlarını kendi içlerinde karşılaştırmak

Gerçeklik verilerini (bias veya geri kazanım) değerlendirme yöntemleri :

1. Deney alanı ile ilgili sertifikalı referans veya referans malzeme ve metotta veya literatürde gerçeklik verileri olması durumunda, bu malzemeler ile (deney seviyeleri/derişimleri metotta verilenler ile uyumlu olacak şekilde) çalışarak elde edilen gerçeklik verileri (bias/geri kazanım) metotta veya literatürde verilen gerçeklik verileri ile karşılaştırılır, bunların olmaması durumunda istatistiksel test (Önem Testi) yaparak karşılaştırılır,
2. Deney alanı ile ilgili sertifikalı referans veya referans malzeme olmamasına rağmen deney metodunda kesinlik verilerinin (Sr ve SR değerleri) olması durumunda, bu değerlerin verildiği matriks ve deney/derişim seviyesinde numune temini mümkünse bunların sonuçları “t-test” ile karşılaştırılır,
3. Sertifikalı referans veya referans malzeme temininin mümkün olmaması ve metotta gerçeklik verilerinin bulunmaması durumunda sistematik hata doğrulaması için;
4. Deney alanı ile ilgili referans metot var ise kendi metodumuzla (laboratuvarın rutin metodu) bulunan sonuçlar referans metotla karşılaştırılır.
5. Deney alanı ile ilgili bir referans metot yoksa laboratuvarlar arası karşılaştırma (LAK) testleri yardımı ile bias hataları değerlendirilir.
6. LAK testleri ile bias değerlendirmesi mümkün değilse veya buna ilave olarak başka laboratuvarlarla ikili veya çoklu karşılaştırma
7. Laboratuvarpersonelleri arasında karşılaştırma çalışmaları yapılarak sonuçlar, lab/personel sayısına göre “t-test” veya Anova yolu ile değerlendirilir.

## 4.7. **Geçerli Kılma** ve Doğrulama Sonuçlarının Raporlanması

Geçerli kılma/doğrulama çalışmalarından elde edilen tüm sonuçlar, istatistiksel testlerle değerlendirildikten sonra F 0 16 00 59 Çalışma Raporu Formu’na kaydedilerek raporlanır. Bu rapor en az aşağıda belirtilen bilgileri ve açıklamaları içerecek detayda olmalıdır.

1. Metodun türü (standart, modifiye, makaleye dayanan metot vb.) ve geçerli kılma/doğrulama çalışmasına karar verme gerekçesi)
2. Çalışılan matriks veya matriksler (numune tipi)
3. Çalışma aralığı, derişim seviyeleri
4. Kullanılan cihazlar ve ekipmanlar (varsa iç dokümanlara atıf)
5. Kullanılan kimyasallar / referans malzemeler (varsa iç dokümanlara atıf)
6. Numune hazırlama yöntemi (varsa iç dokümanlara atıf)
7. Deney Yöntemi (varsa iç dokümanlara atıf)
8. Çalışılacak Metot geçerli kılma / doğrulama parametreleri,
9. Çalışılan parametrelere ait deneysel sonuçları (tarihleri ve personel isimleri ile)
10. Sonuçların değerlendirmesi için yapılan hesaplama, istatistiksel testler ve yorumları
11. Metot geçerli kılma / doğrulama sonuçlarının amaca uygunluğunu veya uygulanabilirliğini belirten ifade
12. Raporu hazırlayan ve çalışmaya katılan personelin isimleri
13. Raporun hazırlanma tarihi
14. Metodun geçerliliğini izlemek için belirlenen iç kalite kontrol periyodu ve numunesi
15. Ham veriler (Ek olarak verilebilir)

Geçerli kılma/doğrulama raporları, deneysel çalışmalara katılan tüm personel tarafından okunmuş ve değerlendirilmiş olmalıdır. Yeni bir personelin çalışmalara katılması durumunda mutlaka önceki veriler konusunda bilgi sahibi olması sağlanmalıdır.

## 4.8. Geçerli Kılınmış / Doğrulanmış Metotların Kullanımı

Geçerli kılma/doğrulama çalışması sonrasında rutin kullanıma alınan metotların kullanım sürecinde, metodun kontrol altında olduğunun, geçerli sonuçlar üretebildiğinin izlenmesi gerekir. Bu amaçla laboratuvarlarda uygun bir kontrol numunesinin (genellikle kararlı bir test numunesinin) ölçümüne devam edilerek, metodun performansında beklenmeyen ve istenmeyen değişikliklerin olup olmadığının tespit edilmesine olanak sağlanır. Yapılan kontroller, deneyin doğasına, süresine, önemine, sıklığına, otomasyon derecesine, zorluğuna, geliştirme ve geçerli kılma süreci sırasında çıkarılan sonuçlara bağlı olarak belirlenen aralıklarla gerçekleştirilir. Metodun geçerliliğini izlemek için hem laboratuvar içinde (iç) hem de laboratuvarlar arasında (dış) yapılacak kalite kontrol uygulamaları, P7.7 Sonuçların Geçerliliğinin Güvence Altına Alınması Prosedürüne göre gerçekleştirilir.

Geçerli kılınmış veya doğrulanmış metodun, laboratuvar şartlarında değişiklik olmadığı ve yapılan kalite kontrol sonuçlarının uygun olduğu müddetçe kullanılması uygundur. Laboratuvar koşullarında aşağıdaki değişiklikler olması durumunda bu değişikliklerin metot performansını etkileyip etkilemediği kontrol edilir. Değişikliğin etkisi ortaya konmadan, değişiklikler metoda dahil edilerek sonuç üretilmez.

* Personel değişikliği (yeni personelin gelmesi, mevcut personelin ayrılması)
* Yeni cihaz (donanım) kullanılmaya başlanması
* Yeni bir alana taşınması durumunda
* Yeni matriksle çalışılmaya başlanması

Bunların dışında kalite kontrol çalışmaları sırasında başarısız sonuçlar elde edildiğinde, kök-sebep analizi ile sorunun kaynağı belirlenmeye çalışılır. Sorunun metottan kaynaklanmış olabileceğine karar verilirse, yetkinliği ispatlanmış herhangi bir personel (tüm personelin bu çalışmalarda yer almasına gerek yoktur) tarafından gözden geçirilmelidir.

Bir metot uzun süre kullanılmamışsa gerçeklik ve kesinlik (deney alanına göre LOD/LOQ teyidi de gerekebilir) çalışmalarını içeren metot doğrulama çalışması yapılarak, sonuçlar metot performans verileri (verilen veya belirlenen) veya önceki sonuçlar ile istatistiksel olarak karşılaştırılır ve metot performansının devam ettiği gösterilir.

Değişikliklere karşı metot performansını kontrol etmek için yapılacak çalışmalar aşağıda belirtilmiştir.

## 4.8.1. Personel değişikliği

Geçerli kılınmış/doğrulanmış metodu kullanan her kişinin metodu uygulama performansı kanıtlanmalıdır. Bu nedenle, yeni bir personel daha önce geçerli kılınmış/doğrulanmış bir metotla deney yapması gerektiğinde veya laboratuvara yeni bir personel katıldığında, metodu uygulama performansının yetkili personellerle aynı olduğunu gösterecek çalışmaları yaptıktan sonra metodu kullanabilir.

Bunun için sadece yeni personele gerçeklik ve kesinlik (deney alanına göre LOD/LOQ teyidi de gerekebilir) çalışmalarını içeren metot doğrulama çalışması yaptırılır. Yapılan çalışmalar sonunda yeni personelden elde edilen sonuçlar, metot performans verileri (verilen veya belirlenen) veya o metot için yetkinliği ispatlanmış personel sonuçları ile istatistiksel olarak karşılaştırılarak, metodu uygulayıp uygulayamadığı gösterilir. Uygulayabilmesi durumunda yeni personelin metottan yetkilendirmesi yapılabilir (farkın önemli olması durumunda tecrübeli personel gözetiminde metodu uygulaması tekrarlanır). Yeni personelin daha önceden belirlenen performansı sağladığını gösteren çalışmalar rapora ek olarak verilir. Yeni personelin yetkilendirilmesinden sonra mevcut ölçüm belirsizliği üzerinde önemli bir değişikliğe neden olup olmadığı kontrol edilir. Önemli oranda değişiklik olmaması durumunda mevcut ölçüm belirsizliği kullanılır, değişiklik saptanması durumunda ise ölçüm belirsizliği yeni personel verileri dahil edilerek gözden geçirilir.

Geçerli kılınmış/doğrulanmış metottan yetkili bir personelin ayrılması durumunda ise, ayrılan personel sonuçları metot performansını etkilemeyeceğinden geçerli kılma/doğrulama çalışmalarının yenilenmesine gerek yoktur, sadece belirsizlik hesabı gözden geçirilir.

## 4.8.2. Yeni donanım

Geçerli kılınmış bir metot için yeni bir cihaz temin edildiğinde bu yeni donanımın deney/ölçüm metodunda tanımlanmış olan özellikleri karşılaması yeterlidir. Bunun için yeni donanım devreye alınmadan önce o metot için verilen/belirlenen özellikleri (LOD, LOQ, ölçüm aralığı vb.) sağladığını göstermek için doğrulama çalışması yapılır. Bu kapsamda yapılacak çalışmalar yetkinliği ispatlanmış herhangi bir personel tarafından yapılabilir. Tüm personelin bu çalışmalarda yer almasına gerek yoktur.

Cihazın bakım ve/veya arıza-tamir sonrası kullanımından önce, gerekiyorsa cihaz kalibrasyonu yapılmalı (yeni kalibrasyon eğrisi çizilmeli) ve sadece yetkili personellerden biri tarafından cihazın son halinin veya yeni kalibrasyonun metot performansına etkisini gösterecek çalışma yapılmalı (kontrol numunesi çalışarak)

## 4.8.3. Taşınma

Laboratuvar yeni bir alana taşındığında, yeni fiziki alan ve çevre koşullarının deney sonuçları üzerinde etkisi olmadığı gösterilmelidir. Bu kapsamda yapılacak çalışmalar yetkinliği ispatlanmış herhangi bir personel tarafından yapılabilir. Bu durumda cihaz performansı doğrulamasının tüm personeli kapsayacak şekilde tekrarlanmasına gerek yoktur.

## 4.8.4. Yeni Matriks

Laboratuvar uygulama kapsamına metotta yer alan ancak geçerli kılma/doğrulama aşamasında çalışmadığı yeni bir matriksi aldığında, tüm yetkili personel tarafından geçerli kılma veya doğrulama çalışmasının yapılması ve o matriks içinde metot performansının ve uygulanabilirliğin gösterilmesi gerekir.

# 5. İLGİLİ DOKÜMANLAR

* P7.7 Sonuçların Geçerliliğinin Güvence Altına Alınması Prosedürü
* T 0 16 00 02 İstatistik Tekniklerle Veri Analizi Talimatı
* *T 0 16 00 03 Kalite Kontrol Kartı Düzenleme Talimatı*
* F 0 16 00 59 Çalışma Raporu Formu

# 6. REVİZYON TARİHÇESİ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Sayfa No** | **Revizyon Tarihi**  | **Revizyon No** | **Revizyon Nedeni** |
| Tümü | 06.05.2019 | 00 | İlk yayımlama |
| 22 | 15.03.2023 | 01 | İlgili Dokümanlar güncellendi |

**EK 1**



