

Validacija i mjerna nesigurnost

Method validation and measurement uncertainty

Višnja Gašljević

Croatian Metrology Society, Zagreb, Croatia

Corresponding author: visnja.gasljevic@hmd.hr

Sažetak

U današnjemu globalnome svijetu važnost točnih, pouzdanih i usporedivih mjernih rezultata od vitalnog je značaja. Stoga i norme koje propisuju zahtjeve na rad laboratorija (ISO/IEC 17025, ISO 15189) traže mjeriteljski pristup procesu mjerenja, zahtijevajući validaciju metoda, osiguranje mjeriteljske sljedivosti, poznavanje mjerne nesigurnosti, praćenje trendova u mjernim procesima i sl.

Donošenje ispravne odluke je li neki mjerni postupak prikladan za određenu svrhu (validacija), kao i realno procjenjivanje mjernih nesigurnosti rezultata mogući su samo uz dobro poznavanje mjernih postupaka. „Dobrotu“ mjernog procesa određuje iznos slučajnih i sustavnih pogrešaka. Eksperimenti koje provodimo u svrhu validacije metode mogu dati dobar uvid u njihovu veličinu, ali i izvore pa stoga mogu poslužiti i pri procjenjivanju mjernih nesigurnosti. Opseg provedenih eksperimenata nadilazi potrebe za samu procjenu mjernih nesigurnosti. Njima se želi istražiti ponašanje metode u svim realnim radnim uvjetima, naći joj slabe točke, dokazati usklađeni rad ljudi, razmotriti i dokazati selektivnost ili provjeriti granicu detekcije i sl. Iako neće bitno utjecati na informaciju o točnosti mjerenja, osigurat će pouzdaniji rad, lakše otkrivanje grešaka u radu i veće povjerenje u točnost rezultata.

Cljučne riječi: validacija metoda; mjerna nesigurnost

Abstract

In today's global world, accurate, reliable and comparable measurement results are of vital importance. Therefore, the standards which regulate laboratory requirements (ISO/IEC 17025, ISO 15189) demand a metrological approach to the measurement processes, requiring method validation, establishment of metrological traceability, estimation of measurement uncertainty, monitoring of trends in measurement processes etc.

Making the right decision on whether or not some measurement procedure is adequate for a stated use (validation), as well as a realistic estimation of measurement uncertainty, is only possible when a measurement process is well known. Its 'goodness' is characterized in terms of random and systematic errors that affect the measurements. Experiments conducted in order to validate a method can give good insight into their magnitude and also into their sources and therefore can be used for measurement uncertainty estimation. The scope of performed experiments surpasses the need for the assessment of measurement uncertainties. They are used to explore method behavior in all realistic operational conditions, to find its weak points, prove coordinated work of personnel as well as to prove selectivity or check limits of detection etc. Even though it will not have a major impact on the information about measurement accuracy, it will ensure more reliable work, easier detection of errors in work and a higher level of confidence in results' accuracy.

Keywords: method validation; measurement uncertainty

Pristiglo: 13. studenog 2009.

Prihvaćeno: 31. prosinca 2009.

Received: November 13, 2009

Accepted: December 31, 2009

Uvod

Svaki imalo odgovoran analitičar prije uvođenja nove, nepoznate metode u rad, provest će njenu validaciju. Čini to zbog svoje profesionalne savjesti i težnje da daje vjerodostojne mjerne rezultate, tj. rezultate na temelju kojih će mjerodavne osobe moći donositi ispravne odluke. U skladu s definicijom u novome mjeriteljskom rječniku VIM 3 (engl. *International Vocabulary of Metrology*) (1), validacija nekog elementa (npr. mjernog postupka, metode) je

Method validation

Prior to introducing a new, unknown method, every conscientious analyst will first carry out its validation. This is done out of professional conscience and aspiration to provide reliable measurement results, i.e. results on which the right decisions can be made. In line with the definition from the new vocabulary in metrology VIM 3 (1), a validation of an item (e.g. of a measurement procedure, method) means provision of objective evidence that a

osiguravanje objektivnih dokaza da taj element udovoljava zahtjevima koji su prikladni za neku jasno utvrđenu uporabu. Objektivni dokazi su zapisi o provedbi validacijskih eksperimenata.

Radne značajke metode i kriteriji prihvaćanja

Validacijski eksperimenti troše vrijeme i novac i zato ih je neizmerno važno dobro isplanirati. U tom planiranju dva su nadasve kritična koraka:

- prepoznavanje bitnih radnih značajki metode za utvrđenu uporabu te metode; i
- postavljanje zahtjeva (kriterija) na te značajke, a opet uvažavajući utvrđenu uporabu te metode.

Radne su značajke metode:

- **linearnost** (mjerno područje);
- **mjerna preciznost** (označuje rasipanje rezultata u nekim uvjetima):
 - **mjerna ponovljivost** - preciznost pod uvjetima ponovljivosti – isti analitičar, isti uzorak, isti mjerni sustav, isti radni uvjeti, kratko vremensko razdoblje (uobičajeni naziv koji se rabi u području medicinske biokemije je nepreciznost u seriji);
 - **međupreciznost** (intermedijarna preciznost) – preciznost koja se postiže unutar istog laboratorija u duljem vremenskom razdoblju uz očekivane promjene (ponovljene kalibracije s različitim kalibratorima, razni analitičari, različita oprema) (uobičajeni naziv koji se rabi u području medicinske biokemije je nepreciznost iz dana u dan);
 - **mjerna obnovljivost** - preciznost koja se postiže između laboratorija (uobičajeno se ne kvantificira kod validacije metode unutar laboratorija, ali je to bitan parametar kod normiranja metode);
- **mjerna istinitost** (kvalitativan pojam koji označava bliskost slaganja rezultata i referentne vrijednosti):
 - kvantitativni pokazatelji istinitosti mogu biti: procjena sustavne pogreške (*b*) i/ili iskorištenje;
- **selektivnost;**
- **granica detekcije;**
- **granica kvantifikacije;**
- **robustnost metode.**

Nije potrebno za svaku uporabu metode ispitati sve radne značajke, već samo one koje su bitne. Na primjer, kod metoda čija je zadaća otkriti ima li nečega u uzorku ili nema, analitičare će najvjerojatnije zanimati granica detekcije i selektivnost. Moraju li odrediti što je to u uzorku (identifikacija), od presudnog će značenja biti selektivnost. No, kada će morati izdati kvantitativan rezultat, zanimljivim

given item fulfils specified requirements, where the specified requirements are adequate for an intended use. Objective evidence means records of having carried out validation experiments.

Method performance characteristics and related acceptance criteria

Validation experiments spend time and money and therefore it is exceedingly important to plan them well. There are two highly critical steps in this particular planning:

- recognizing significant method performance characteristics for a stated usage of a method; and
- setting requirements (criteria) to these characteristics, and yet again keeping in mind the stated usage of a method.

Method performance characteristics are as follows:

- **linearity** (measurement area);
- measurement precision:
 - **measurement repeatability** - precision under the repeatability condition of measurement – same analyst, same sample, same measuring system, same operating conditions, same location, short period of time (frequently used term for this concept in clinical chemistry and laboratory medicine is intra-assay precision);
 - **intermediate precision** – precision which is achieved within the same laboratory over an extended period of time but may include other conditions involving changes: new calibrations, calibrators, operators, and measuring systems;
 - **measurement reproducibility** - precision under the reproducibility condition - precision which is reached between laboratories (it is usually not quantified in case of in-house method validation, but it is an important parameter in method standardization);
- **measurement trueness:**
 - bias (*b*) and/or recovery;
- **selectivity;**
- **limits of detection;**
- **limits of quantification;**
- **method robustness.**

It is not necessary to test all performance characteristics for each usage of the method. For instance, in methods where the task is to discover whether something exists in the sample or not, the analysts will most probably be interested in the limits of detection and selectivity. If they have to determine the cause (identification), selectivity will be of critical significance. But, when they have to

postaju sve nabrojene radne značajke metode, osim granice detekcije. Često upotrebljavana krilatica da je opseg validacije kompromis troškova i rizika, ne odnosi se na odabir radnih značajki, već samo na broj i opseg eksperimenata s kojima će biti određene.

Laboratorijima u praksi ipak najviše problema predstavlja postavljanje kriterija prihvaćanja na radne značajke metode, a ne njihov odabir. Kriteriji bi se trebali odrediti prije provedbe validacijskih eksperimenata, uvažavajući sposobnost tumačenja rezultata dobivenih tom metodom, odnosno donošenja ispravnih odluka na temelju tih rezultata. Nažalost, učestala je praksa da se kriteriji postavljaju na temelju dobivenih rezultata iz validacijskih eksperimenata. Izjava koja se piše na kraju validacije da metoda zadovoljava za utvrđenu uporabu tada nema smisla.

Ciljana mjerna nesigurnost i kriteriji radnih značajki metode

Kada je neki rezultat kvantitativan, korisnički zahtjev odnosi se na njegovu točnost. Kvantitativno taj zahtjev opisujemo ciljanom mjernom nesigurnošću (engl. *target measurement uncertainty*) koja predstavlja najveću dozvoljenu nesigurnost za neku određenu uporabu tog rezultata. Kako mjerna nesigurnost obuhvaća sve slučajne i nekorrigirane sustavne pogreške, razumljivo je da će iznos ciljane mjerne nesigurnosti utjecati na definiranje kriterija na značajke kao što su ponovljivost mjerenja, intermedijarna preciznost (međupreciznost), obnovljivost, sustavna pogreška i/ili iskorištenje.

Mjerna nesigurnost

Mjerna se nesigurnost procjenjuje u skladu s međunarodno i multidisciplinarno harmoniziranim postupkom koji se naziva: *Uputa za iskazivanje mjerne nesigurnosti* (engl. *Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement, GUM*) (2), izdanim 1993. godine, ispravak 1995. U njegovu su nastanku surađivale sljedeće međunarodne organizacije: Bureau international des poids et mesures (BIPM), International Electrotechnical Commission (IEC), International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), International Organization for Standardization (ISO), International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), International Union for Pure and Applied Physics (IUPAP) i International Organization of Legal Metrology (OIML).

Prema GUM-u, svaka se sastavnica nesigurnosti kvantificira standardnim odstupanjem koje se, u tu svrhu, naziva standardna nesigurnost. GUM opisuje dva načina njihova procjenjivanja – A i B.

Ukoliko se standardno odstupanje (standardna nesigurnost) dobije primjenom neke statističke metode, govorimo o procjeni vrste A. Standardne nesigurnosti vrste A

issue a quantitative result, all the above stated method performance characteristics become interesting, except for the limits of detection. The frequently used slogan whereby the scope of validation is a compromise of costs and risks does not pertain to the selection of performance characteristics, but only to the number and scope of experiments to be estimated.

In real life, most problems for laboratories are posed by setting the acceptance criteria to method performance characteristics, not by their selection. The criteria should be set before carrying out validation experiments, keeping in mind the ability to interpret results thus obtained, i.e. making the right decisions based on these results. Unfortunately, in most cases the criteria are set based on results obtained through validation experiments. The statement written at the end of the validation stating that the method complies with a particular usage makes no sense then.

Target measurement uncertainty and acceptance criteria

When a result is quantitative, the user's request will be its accuracy. In quantitative terms, this request is described with target measurement uncertainty which represents the greatest allowed uncertainty for a particular usage of that result. Since measurement uncertainty encompasses all random and non-corrected systematic errors, it is understandable that the target measurement uncertainty will impact the defining of criteria to characteristics such as measurement repeatability, intermediate precision, reproducibility, bias and/or recovery.

Measurement uncertainty

Measurement uncertainty is estimated in line with the internationally and multidisciplinary harmonized *Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM)* (2) issued in 1993, corrected in 1995. The following international organizations participated in its assembly: Bureau international des poids et mesures (BIPM), International Electrotechnical Commission (IEC), International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), International Organization for Standardization (ISO), International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), International Union for Pure and Applied Physics (IUPAP) and International Organization of Legal Metrology (OIML).

According to GUM, each uncertainty component is quantified by an estimated standard deviation, called, for this purpose - standard uncertainty. GUM describes two ways of evaluation – type A, estimated by statistical means, and type B, estimated by other means.

Type A standard uncertainties are obtained as a standard deviation (of the mean) of replicate measurements, or

su standardno odstupanje (od aritmetičke sredine) niza mjerenja, rezidualno standardno odstupanje kalibracijske krivulje, standardno odstupanje određeno provedbom internih mjera kontrole kvalitete rezultata (kontrolne karte) i dr.

Primjeri izvora nesigurnosti koji se procjenjuju procjenom vrste B su kataloški podaci o granicama točnosti nekog instrumenta, raspon vrijednosti nekog kalibratora koje je dao njegov proizvođač, podaci iz umjernica instrumenata i dr. Iako se procjene vrste B temelje na stručnoj prosudbi procjenitelja te su stoga subjektivne, pouzdanost procjena pojedinih sastavnica nesigurnosti ne ovisi o načinu njihove procjene, već isključivo o kvaliteti informacije na temelju koje su procijenjene.

Mjerna nesigurnost rezultata dobiva se iz drugog korijena zbroja kvadrata pojedinačnih sastavnica nesigurnosti, uvažavajući njihove faktore osjetljivosti. Pritom se sve standardne nesigurnosti jednako matematički tretiraju, neovisno jesu li dobivene procjenama vrste A ili B. Rezultat se uobičajeno iskazuje s proširenom nesigurnošću, koja je umnožak sastavljene standardne nesigurnosti rezultata i faktora k koji osigurava dogovorenu obuhvatnu vjerojatnost, uobičajeno $P = 95\%$.

Mjerna nesigurnost još je relativno neshvaćena u mnogim područjima mjerenja pa tako i na području medicinske biokemije. Ipak, kako je procjenjivanje mjerne nesigurnosti jedan od zahtjeva norme ISO 15189, sve se više prihvaća da pored radnih značajki metoda može biti jedan od indikatora kvalitete (3).

Kako uključiti podatke iz validacijskih eksperimenata u procjenu mjerne nesigurnosti?

Mjerna je nesigurnost svojstvo mjernog rezultata, a ne metode, opreme ili laboratorija, te je za očekivati da se procjenjuje tek kada se rezultat dobije. Očekuje li se da će glavni izvori pogrešaka biti unutar samog mjernog/ispitnog procesa, a ne npr. zbog nehomogenosti uzorka koji se ispituje, moguće je napraviti zadovoljavajuću procjenu mjernih nesigurnosti rezultata na temelju radnih značajki metode o preciznosti i istinitosti. Inicijalne informacije o radnim značajkama metode dobivaju se provedbom validacijskih eksperimenata.

Slučajne se pogreške kvantificiraju eksperimentima preciznosti te iskazuju kao standardna odstupanja (s), ili koeficijenti varijacije (KV). Od spomenute tri razine preciznosti (ponovljivost, međupreciznost i obnovljivost) u procjeni mjerne nesigurnosti na temelju validacijskih podataka, najzanimljivija je međupreciznost, jer uključuje puno šire izvore slučajnih pogrešaka nego li ponovljivost. Obnovljivost se ne određuje u validaciji koju provodi sâm laboratorij.

as a standard deviation from the fit of a calibration curve, characteristic standard deviation from a control chart etc.

Examples of uncertainty sources evaluated by type B evaluation are: manufacturer's quoted error bounds for a measuring instrument, interval of values of measurement standards, data from calibration report etc. Despite the fact that type B uncertainties are essentially based on scientific judgement and are therefore subjective and personal, the reliability of some uncertainty estimate does not depend on the way of evaluation, but exclusively on the quality of information which was basis for evaluation.

Combined standard uncertainty is obtained using the "root-sum-of-squares" method. All standard uncertainties thereat are equally mathematically treated, regardless if they were obtained through type A or B evaluations. The result is usually reported with expanded uncertainty which is the multiplication of combined standard uncertainty of result and factor k which ensures the agreed coverage probability, usually $P = 95\%$.

Measurement uncertainty is still relatively misunderstood in many areas of measurement and so in the field of medical biochemistry. However, as the evaluation of measurement uncertainty is one of the requirements of ISO 15189, it is increasingly accepted that in addition to the method performance characteristics can be one of the quality indicators (3).

How to include data from validation experiments into measurement uncertainty estimation?

Measurement uncertainty is a property of measurement result, not of the method, equipment or laboratory and therefore it is to be expected that it is assessed only once the result is obtained. If the main sources of error would be within the measurement (or testing) process itself, and not for instance caused by a non-homogenous sample, it is possible to make a satisfactory measurement uncertainty estimation using method performance characteristics like precision and trueness estimates. Initial information on this method performance characteristics are obtained by performing validation experiments.

Random errors are estimated via precision experiments and represented as standard deviations (s) or coefficients of variation (CV). Out of the three precision levels mentioned (repeatability, intermediate precision and reproducibility), the most interesting one in measurement uncertainty assessment (made from validation experiments) is intermediate precision since it includes much wider sources of random errors than it would be the case with repeatability. Reproducibility is not established in an in-house validation.

Istinitost metode koja se numerički iskazuje kao procjena sustavne pogreške b (engl. *bias*) određuje se preko eksperimenata u kojemu se uspoređuje referentna vrijednost (x_{ref}) i očekivana vrijednost koja se dobiva metodom (aritmetička sredina, \bar{x}):

$$b = \bar{x} - x_{\text{ref}}$$

Referentna je vrijednost najčešće certificirana vrijednost referentnog materijala (engl. *Certified Reference Material*, CRM) određena prikladno malom mjernom nesigurnošću te dokumentiranom mjeriteljskom sljedivošću. Referentni materijali moraju imati matriks što bliži matriksu originalnog mjernog materijala. Procjena sustavne pogreške može se odrediti i uz pomoć neke druge mjeriteljski bolje metode, ali to je praksi vrlo rijetko moguće.

1. slučaj: iskazivanje nesigurnosti uz korigiran rezultat

Temeljno načelo GUM-a je da se rezultat korigira s iznosom svih prepoznatih i značajnih sustavnih učinaka. Korigirani se rezultat (y_{kor}) tada iskazuje kao:

$$y_{\text{kor}} = y - b.$$

Korekcija je tehnički moguća i opravdana, ako je procjena sustavne pogreške (b) vrlo dobro određena (s malom mjernom nesigurnosti) te značajna po svom iznosu. Doprinos nesigurnosti zbog sustavne pogreške tada je samo nesigurnost korekcije u_b :

$$u_b = \sqrt{s(\bar{x})^2 + u(x_{\text{ref}})^2}$$

gdje je $s(\bar{x})$ eksperimentalno standardno odstupanje aritmetičke sredine, koje se određuje pomoću formule:

$$s(\bar{x}) = \frac{s(x)}{\sqrt{n}}$$

$s(\bar{x})$ je eksperimentalno standardno odstupanje rezultata (x) koje daje ispitivana metoda kada joj se umjesto uzorka stavi referentni materijal poznate vrijednosti (x_{ref}). n je broj mjerenja iz kojeg je određena srednja vrijednost (\bar{x}). $u(x_{\text{ref}})$ je mjerna nesigurnost vrijednosti pridružene referentnom materijalu. Određuje se iz podataka koje je dao proizvođač referentnog materijala (procjena vrste B, GUM (2)).

Uključe li se i doprinosi slučajnih pogrešaka (preciznost s), mjerna je nesigurnost korigiranog rezultata:

$$u(y_{\text{kor}}) = \sqrt{s^2 + u_b^2}$$

gdje je:

s standardno odstupanje dobiveno iz eksperimenata međupreciznosti.

u_b je sastavnica nesigurnosti zbog procjene sustavne pogreške.

Trueness, which is expressed in terms of bias (b), is investigated by comparing the expected reference value (x_{ref}) with the estimation of the result given by the method (\bar{x}):

$$b = \bar{x} - x_{\text{ref}}$$

Reference value is most commonly the value of certified reference material (CRM) determined with the appropriately low measurement uncertainty and with documented metrological traceability. Reference material should have a matrix as close as possible to the matrix of the material subjected to measurement. Bias could also be determined using another method of higher metrological order, but this is rarely possible in real life.

Case 1: uncertainty when correction is applied

A prerequisite for the GUM is that "the result of a measurement has been corrected for all recognized significant systematic effects". In such a situation the result of measurement (y_{kor}) is reported as:

$$y_{\text{kor}} = y - b.$$

To make correction technically feasible and justified, the estimate of bias (b) should be sufficiently accurate, well established, and significant in size. Then only the uncertainty of correction u_b enters into the calculation of uncertainty:

$$u_b = \sqrt{s(\bar{x})^2 + u(x_{\text{ref}})^2}$$

where:

$s(\bar{x})$ is experimental standard deviation of the mean \bar{x} , given by:

$$s(\bar{x}) = \frac{s(x)}{\sqrt{n}}$$

$s(\bar{x})$ is experimental standard deviation of response of the method to a reference material with the known value assigned to the material (x_{ref}).

n is the number of observations made in this trueness experiment.

$u(x_{\text{ref}})$ is measurement uncertainty associated with the quantity value of a reference material (type B evaluation GUM (2)).

If contribution of random errors is added (precision s), then the measurement uncertainty of the corrected result is:

$$u(y_{\text{kor}}) = \sqrt{s^2 + u_b^2}$$

where:

s is standard deviation obtained from intermediate precision experiment.

Ponekad je ovu nesigurnost potrebno proširiti doprinosom izvora nesigurnosti koje nisu uključene u ove dvije sastavnice. Tipični su primjeri takvih izvora nesigurnosti: uzorkovanje, priprema uzorka, nehomogenost uzorka. Rezultat se iskazuje kao:

$$Y = y_{kor} \pm ku(y_{kor}).$$

Uz pretpostavku Gaussove (normalne) razdiobe faktor $k = 2$.

2. slučaj: Iskazivanje nesigurnosti uz nekorigiran rezultat

Iako GUM (2) strogo preporučuje korekciju rezultata s prepoznatom sustavnom pogreškom, ponekad to nije niti praktično ni moguće. Korekcija rezultata može zahtijevati modifikacije softvera, a ako bi se provele ručno, postoji bojazan od pogrešaka, i sl. U takvim, više-manje izvanrednim slučajevima, kada nije praktično ili moguće korigirati rezultat, uz nekorigirani rezultat mjerenja iskazuje se nesigurnost uvećana za prepoznatu sustavnu pogrešku (b). Matematički to se može napraviti na više načina. GUM (2) savjetuje da se nesigurnost iz prvog slučaja uveća za prepoznatu sustavnu pogrešku te se rezultat iskazuje kao:

$$Y = y \pm (ku(y_{kor}) + |b|).$$

Eurolab (4) je skloniji statistički pridružiti procjenu sustavne pogreške preko modela:

$$u = \sqrt{s^2 + b^2 + u_b}$$

Rezultat se tada iskazuje kao:

$$Y = y \pm k\sqrt{s^2 + b^2 + u_b}.$$

Postoje još neke druge metode iskazivanja rezultata. Odabrana metoda morala bi biti praktična za primjenu, razumljiva korisniku rezultata i ne bi smjela davati krivi dojam o veličini nesigurnosti. Npr. Eurolabovo rješenje (4) ne bi se smjelo primjenjivati u situacijama kada je $b \gg s$.

Realnost procjene mjerne nesigurnosti

Opseg validacije temelji se na kompromisu rizika i troškova pa je i opseg eksperimenata rezultat takvog kompromisa. Najizraženije je to kod istraživanja međupreciznosti s . Da bi laboratorij dobio dobru aproksimaciju međupreciznosti, on mora prepoznati koji će čimbenici unijeti pogreške u mjerenje te ih tijekom validacije simulirati. U praksi najčešće se primjenjuje promjena dva faktora: osoblje i vrijeme, odnosno ponavljajuća mjerenja uobičajeno izvodi različito osoblje u nekoliko dana. Nerijetko se kasnije dokaže da je stvarna preciznost znatno lošija od one određene iz validacijskih eksperimenata.

Stoga, kada se mjerna nesigurnost procjenjuje na temelju podataka o radnim značajkama metode (odnosno mjer-

u_b is a component of uncertainty due to estimation of bias.

Sometimes to this uncertainty some other of its components should be added. Examples of such components are contribution of sampling effects, sample preparation, sample inhomogeneity etc. The result is reported as:

$$Y = y_{kor} \pm ku(y_{kor}).$$

When normal distribution is assumed, coverage factor k is equal to 2.

2. Case: Uncertainty when correction is not applied

Although GUM (2) strongly recommends the correction of reported results of measurement with a known systematic effect (b), in some cases it might not be practical and feasible or might be too expensive. The correction of results may require modifications to existing software and "paper and pencil" corrections can be time consuming and prone to error. In such very special circumstances when a known correction b for systematic effect cannot be applied, the "uncertainty" assigned to the result can be enlarged by it. Several methods could be applied for this. GUM (1) describes a method when such enlarged "uncertainty" is the sum of expanded uncertainty and a known systematic effect (b). The measurement result is reported as:

$$Y = y \pm (ku(y_{kor}) + |b|).$$

Eurolab document (4) gives a method where a known systematic effect (b) is treated as an uncertainty component:

$$u = \sqrt{s^2 + b^2 + u_b}$$

The measurement result is reported as:

$$Y = y \pm k\sqrt{s^2 + b^2 + u_b}.$$

There are some other suggested methods for reporting the uncertainty. Laboratories should choose the one that can be easily interpreted by the user and that will not give a wrong insight into the magnitude of the uncertainty of measurement. E.g. the method of reporting described in Eurolab document (4) is not appropriate when $b \gg s$.

The accuracy of measurement uncertainty estimation

The scope of validation is a compromise of risks and costs, so the extent of experiments results from this compromise. This is most prominent in the determination of intermediate precision. In order for a laboratory to get a good approximation of intermediate precision, it has to recog-

nog/ispitnog procesa), nužno je osigurati njihov trajni (statistički) nadzor. Takvim se nadzorom dokazuje realnost procjena radnih značajki metoda, a time i valjanost procjene nesigurnosti, te uočavaju njihove promjene. Osim internih mjera kontrole kvalitete bitno je i redovito sudjelovanje na međulaboratorijskim ispitivanjima jer se ponekad, samo na taj način, mogu otkriti u laboratoriju neotkrivene sustavne pogreške.

Zaključak

Mjerna nesigurnost je svojstvo mjernog rezultata, a ne metode, odnosno ispitnog/mjernog procesa. Pretpostavi li se da je ispitni/mjerni proces glavni izvor nesigurnosti, moguće je napraviti procjenu mjerne nesigurnosti na temelju njegovih radnih značajki. Prvu informaciju o njima dobivamo iz validacijskih eksperimenata. Nakon tog nužno je pratiti te radne značajke, kako bi se dokazala valjanost procjene. Primijeti li se da su se radne značajke promijenile, nužno je ažurirati procjenu novim podacima.

nize the factors which will cause errors in measurement and simulate them in the course of validation. In practice, the change of two factors is applied most frequently: staff and time, meaning the repetition in measurement is usually done by different personnel over the course of several days. Later, it is regularly proven that actual precision is a great deal lower than determined by validation experiments.

Consequently, when measurement uncertainty is assessed on the basis of information on method performance characteristics, it is important to ensure permanent statistical monitoring. This monitoring proves the reality of estimation of the method performance characteristics, and thereby also the validity of measurement uncertainty estimation and recognizing the changes thereof.

Besides for internal quality control measures, it is important to regularly participate in inter-laboratory testing since sometimes it is the only way to discover systematic effects undetected in a laboratory.

Conclusion

Measurement uncertainty is a property of measurement result, not of the method, i.e. of the testing/measurement process. Assuming that the testing/measurement process is the chief source of uncertainty, it is possible to estimate measurement uncertainty on the grounds of its performance characteristics. The first information thereof is obtained through validation experiments. Afterwards, it is essential to monitor their performance characteristics in order to prove the validity of assessment. Should it be noticed that the performance characteristics have changed, it is necessary to update the assessment with new data.

Literatura/References

1. *International Vocabulary of Metrology – Basic and General Concepts and Associated Terms (VIM 3)*, JCGM 200:2008.
2. *BIPM/IEC/IFCC/ISO/IUPAC/IUPAP/OIML: Guide to the expression of uncertainty in measurement*, 1995.
3. *Simundic AM, Topic E. Quality indicators. Biochemia Medica 2008; 18:311-9.*
4. *Measurement Uncertainty revisited: Alternative approaches to uncertainty evaluation, Eurolab, Technical report No.1, March 2007.*