Arşiv Kaynak Tarama Dergisi
Archives Medical Review Journal

DERLEME/REVIEW

Ülkeler Arasındaki Tıbbi Cihaz Düzenlemelerinin Karşılaştırmalı Bir Analizi

A Comperative Study of Medical Device Regulation Between Countries

Ezgi Birken[1], Hande Gürer-Orhan[1]

[1]Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Medical devices are fundamental tools used for the diagnosis, treatment, and prevention of diseases in humans. This review article provides a comparative analysis of the regulatory systems governing medical devices in the United States (US), the European Union (EU) and Turkey. In the US, the Food and Drug Administration (FDA) employs risk-based pathways such as "Premarket Approval" (PMA) for high-risk devices, the "510(k) notification system" based on equivalence to predicate devices and the "De Novo pathway" for novel devices carrying low-to-moderate risk. In the EU, following major safety incidents, regulatory oversight was strengthened by transitioning from Directives to the Medical Device Regulation (MDR 2017/745). The MDR introduced stricter rules focusing on clinical evaluation, enhanced post-market surveillance, mandatory registration on the European Medical Device Database (EUDAMED), implementation of UDI (Unique Device Identification) and increased oversight of Notified Bodies. Turkey (TİTCK) has harmonized its regulations with the EU, implementing the MDR and establishing the Product Tracking System (ÜTS) to ensure effective traceability of devices from manufacturing until they reach the final user. Furthermore, biocompatibility testing is a core requirement in the pre-market safety assessment, particularly for high-risk devices. The "Big Three" tests—cytotoxicity, irritation, and sensitization—are required for almost all devices regardless of contact duration or risk category. However, discrepancies in testing requirements, such as the US still requiring *in vivo* rabbit data for irritation while the EU adopts *in vitro* models, pose a significant challenge and contribute to dual testing burdens for the global medical device industry.

Keyword: Medical device regulation, food and drug administration, turkish medicines and medical devices agency, biocompatibility tests

ÖZET

Tıbbi cihazlar, insanlarda hastalıkların tanı, tedavi ve önlenmesinde kullanılan temel araçlardır. Bu derleme makalesi Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avrupa Birliği (AB) ve Türkiye'de tıbbi cihazları düzenleyen sistemlerin karşılaştırmalı analizini sunmaktadır. ABD'de Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) yüksek riskli cihazlar için "Pazarlama Öncesi Onay", emsal cihazlara eşdeğerlik esasına dayalı "510(k) bildirim sistemi" ve düşük-orta risk düzeyine sahip yenilikçi cihazlar için "De Novo yolağı" gibi risk temelli düzenleme yolları uygulamaktadır. AB'de büyük güvenlilik zafiyeti olaylarını takiben düzenleyici Direktiflerden Tıbbi Cihaz Yönetmeliğine (MDR 2017/745) geçişle sistem güçlendirilmiştir. Söz konusu yönetmelik klinik değerlendirmeye daha sıkı yaklaşım, güçlendirilmiş piyasa sonrası gözetim, Avrupa Tıbbi Cihaz Veri Tabanı'na zorunlu kayıt, Benzersiz Cihaz Tanımlama (UDI) sisteminin uygulanması ve "Onaylanmış Kuruluşlar"ın (Notified Bodies) artan denetimi gibi daha katı kurallar getirmiştir. Türkiye (TİTCK), MDR'ı uygulayarak AB düzenlemeleriyle uyum sağlamış ve cihazların üretimden son kullanıcıya kadar etkin izlenebilirliğini sağlamak amacıyla Ürün Takip Sistemi'ni (ÜTS) oluşturmuştur. Tüm bunların yanında piyasa öncesi güvenlilik değerlendirmesinde biyouyumluluk testleri kritik bir gerekliliktir ve özellikle yüksek riskli cihazlar için önemli rol oynamaktadır. "Büyük Üçlü" test—sitotoksisite, irritasyon ve duyarlılık—cihazların temas süresi veya risk kategorisinden bağımsız olarak neredeyse tüm cihazlar için zorunludur. Bununla birlikte, test gerekliliklerinde, ABD'nin hâlâ irritasyon için *in vivo* tavşan modeli talep edilirken AB'nin *in vitro* modelleri benimsemesi gibi farklılıklar, küresel tıbbi cihaz endüstrisi için küresel uyumluluğu zorlaştırmakta ve çift test yapma zahmetine neden olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Tıbbi cihaz düzenlemesi, gıda ve ilaç idaresi, türkiye ilaç ve tıbbi cihaz kurumu, biyouyumluluk testleri

Correspondence Address / Yazışma Adresi
Hande Gürer-Orhan, Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İzmir, Türkiye
e-mail: hande.gurer.orhan@ege.edu.tr

2025;34(4):282-293
doi:10.17827/aktd.1816848
Geliş tarihi/ Received: 03.11.2025
Kabul tarihi/Accepted: 17.11.2025

Giriş

Tıbbi cihazlar, insanlarda hastalıkların tanı, tedavi ve önlenmesinde kullanılan ekipman, makine, implant veya benzeri diğer ürünlerdir. Türkiye Cumhuriyeti Tıbbi Cihaz Yönetmeliği'nin 3. Maddesinin 1.fıkrasına göre tıbbi cihazlar, amaçlanan asli fonksiyonunu insan vücudu içerisinde veya üzerinde farmakolojik, immünolojik veya metabolik etkiler ile sağlamayan fakat fonksiyonunu yerine getirirken bu etkiler tarafından desteklenebilen alet, aparat, teçhizat, yazılım, implant, reaktif, materyal veya diğer malzemeler olarak tanımlanır.

Bu tanım, imalatçı tarafından insan üzerinde tek başına veya birlikte kullanılmak üzere tasarlanan ve aşağıdaki tıbbi amaçlardan biri veya daha fazlası için kullanılan ürünleri kapsar:

1. Hastalığın; tanısı, önlenmesi, izlenmesi, tahmini, prognozu, tedavisi veya hafifletilmesi,
2. Yaralanma veya sakatlığın; tanısı, izlenmesi, tedavisi, hafifletilmesi veya kompanse edilmesi,
3. Anatominin ya da bir fizyolojik yahut patolojik sürecin veya durumun araştırılması, ikame edilmesi veya modifikasyonu,
4. Organ, kan ve doku bağışları dâhil olmak üzere, insan vücudundan elde edilen örneklerin *in vitro* tetkiki vasıtasıyla bilgi sağlanması,

Tıbbi cihaz tanımına dâhil edilen diğer ürünler:

• Gebeliğin önlenmesine veya desteklenmesine yönelik cihazlar.

• Tıbbi cihazların ve bunların aksesuarlarının temizliği, dezenfeksiyonu veya sterilizasyonu için özel olarak tasarlanan ürünlerdir[1].

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise tıbbi cihazı üretici tarafından tek başına veya birlikte tıbbi bir amaç için kullanılmak üzere tasarlanmış herhangi bir alet, cihaz, makine, implant, *in vitro* tanı amaçlı kullanılan reajanlar, yazılım, malzeme veya benzeri bir ürün olarak tanımlamaktadır[2]. Tıbbi cihaz kullanımında hasta ve kullanıcı güvenliği çok önemlidir ve karar vericiler tüm düzenlemeleri bu doğrultuda hazırlamaktadır[3]. Birçok ülkenin tıbbi cihazlar için kendi düzenleyici kurumları ve gereklilikleri bulunmaktadır. Üreticiler, cihazlarını pazarlamayı planladıkları her ülkedeki ilgili düzenleyici kurumlara danışarak yerel düzenlemelere uyumu sağlamak şartı ile ürünlerini piyasaya sunabilmektedir. Tıbbi cihaz üreticileri, ürünlerine uygulanan özel düzenlemeleri ve standartları bilmeli ve bunlara uymalıdır[4].

Tıbbi Cihaz Düzenlemelerinin Tarihsel Evrimi

Amerika Birleşik Devletleri'nde Tıbbi Cihaz Düzenlemelerinin Tarihsel Evrimi

Amerika Birleşik Devletleri'nde "tıbbi cihaz" kavramının düzenleyici bir terim olarak yer aldığı ilk mevzuat, 1938 tarihli Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasasıdır (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act – FD&C Act). Bu yasa, yanlış etiketlenmiş veya tağşiş edilmiş gıda ve ilaçların eyaletler arası ticaretini yasaklamış, yasağın kapsamını kozmetiklere ve "terapötik tıbbi cihazlara" (therapeutic medical devices) kadar genişletmiş ve FDA'ı tıbbi ürünleri düzenleme ve denetleme konusunda yetkilendiren temel yasal dayanak haline getirmiştir[5].

Bununla birlikte, tıbbi cihazların kapsamlı ve modern anlamda ilk düzenlenmesi 1970'li yıllarda gerçekleşmiştir. 1970 yılında Başkan Richard Nixon, tıbbi cihaz mevzuatındaki eksiklikleri incelemek üzere Cooper Komitesi'ni kurmuştur. Komite raporu, cihazlara özgü yeni bir mevzuatın gerekliliğini vurgulamış ve risk temelli sınıflandırma sistemini önermiştir[6].

1970'li yılların başında ABD'de yaşanan Dalkon Shield olayı tıbbi cihazların düzenlenmesine ilişkin yasal çerçevenin şekillenmesinde bir dönüm noktası olmuştur. Dalkon Shield, 1971 yılında A.H. Robins Company tarafından piyasaya sunulan bir rahim içi doğum kontrol cihazı (intrauterine device, IUD) idi. Cihaz, gebeliği önlemede etkili olduğu iddiasıyla kısa sürede milyonlarca kadın tarafından kullanılmış, ancak tasarımındaki kusurlar nedeniyle ciddi sağlık sorunlarına yol açmıştır. Cihazın tasarımında yer alan multifilament kuyruk ipi, vajinal ortamdan rahim içine mikroorganizmaların taşınmasına neden olmuş ve bunun sonucunda pelvik

inflamatuvar hastalık, sepsisli düşük, infertilite ve ölüm vakaları bildirilmiştir. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından yapılan incelemelerde, yüzlerce ciddi enfeksiyon olgusu rapor edilmiş ve cihazın güvenliliği kamuoyunda yoğun biçimde tartışılmıştır[7].

1972–1976 yılları arasında piyasadaki tıbbi cihazların %31,9'unun geri çağrılması8, cihaz güvenliği konusunda yapısal bir sorun bulunduğunu göstermiştir. O dönemde özellikle kalp pillerinde kullanılan civa çinko pillerinin gaz çıkışı ve epoksi kapsül geçirgenliği nedeniyle hermetik sızdırmazlığı bozulmuş, bu da kısa ömür ve arızalara yol açmıştır. Bu deneyimler, lityum–iyot pillerin endüstri standardı haline gelmesinin önünü açmıştır[9].

Bu dönemde FDA'nın ilaçlar için güçlü bir ruhsatlandırma ve denetim mekanizması bulunmasına karşın, tıbbi cihazlar benzer bir düzenleyici sürece tabi değildi. Dalkon Shield ve kalp pili vakaları, tıbbi cihazların güvenliliğini değerlendirmeye yönelik yasal boşlukları ve denetim eksikliklerini açık biçimde ortaya koymuştur. Olayın ardından hem kamuoyu hem de sağlık profesyonelleri, cihazların piyasaya sunulmadan önce bilimsel olarak değerlendirilmesi ve daha sıkı şekilde izlenmesi yönünde baskı oluşturmuştur[10].

Bu toplumsal ve politik baskılar sonucunda ABD Kongresi, 1976 yılında Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası'nda yapılan değişikliklerle "Tıbbi Cihazlara İlişkin Yasal Düzenlemeleri" (Medical Device Amendments) kabul etmiştir[11]. Bu düzenleme, tıbbi cihazlar için modern bir denetim sisteminin başlangıcı olarak kabul edilir[12]. Yeni yasal çerçeve ile cihazlar risk düzeyine göre üç sınıfa (Sınıf I, II ve III) ayrılmış, yüksek riskli cihazlar için piyasaya çıkış onayı (Premarket Approval, PMA) zorunluluğu getirilmiştir. Ayrıca o dönemde çok sayıda cihazın zaten piyasada bulunması nedeniyle, eşdeğer (predicate) cihazların güvenlilik ve performans benzerliğine dayalı olarak daha hızlı bir değerlendirme olanağı sağlayan "510(k) bildirimi" sistemi geliştirilmiştir[13]. Böylece mevcut cihazlarla "özdeş veya benzer" olduğu gösterilen ürünler için daha basitleştirilmiş bir onay mekanizması tanımlanmıştır.

FDA bünyesindeki kurumsal yapılanma da bu dönemde yeniden şekillenmiştir. 1982 yılında, tıbbi cihazlar ve radyasyon yayan ürünleri denetleyen birimler birleştirilerek Cihazlar ve Radyolojik Sağlık Merkezi (Center for Devices and Radiological Health-CDRH) oluşturulmuştur. CDRH, günümüzde ABD'de tıbbi cihazların güvenlik, etkinlik ve piyasaya giriş süreçlerinden sorumlu ana düzenleyici kurumdur[14].

Daha yakın dönemde, 13 Aralık 2016'da yürürlüğe giren 21. Yüzyıl Tedavileri Yasası[15] (The 21st Century Cures Act, Public Law No. 114-255) ile FDA, "De Novo yolağı" olarak adlandırılan, piyasada benzeri bulunmayan ancak düşük veya orta riskli yeni cihazlar için özel bir değerlendirme yolu tanımlamıştır. Bu düzenleme, genel ve özel kontrollerin bu tür cihazların güvenliliği ve etkinliği açısından yeterli olduğu durumlarda kullanılmasını amaçlamaktadır. Ancak De Novo yolağında cihazların performans standartlarının tanımlanması ve özel kontrollerin belirlenmesi güçlük yaratmıştır. 2019 yılında yayımlanan kılavuz ile birlikte, De Novo yolak başvuru sahiplerinin cihazları için bu özel kontrolleri kendilerinin önermesi zorunlu hale getirilmiştir16. Bu durum, patent korumalarıyla birleştiğinde rekabeti sınırlayıcı sonuçlar doğurabilmektedir.

Son yıllarda ise tıbbi cihazlarda yapay zekâ (YZ) ve makine öğrenimi uygulamalarının artışı, düzenleyici sistemin yeni bir evresini başlatmıştır. FDA, Nisan 2019'da yayımladığı tartışma belgesine ilişkin paydaş geri bildirimlerini değerlendirerek YZ tabanlı yazılımların (Software as a Medical Device – SaMD) düzenlenmesine yönelik bir eylem planı hazırlamıştır[17]. Bu plan, yapay zekâ içeren tıbbi cihazların amacına, sağladığı bilginin önemine ve hasta güvenliği açısından oluşturduğu riske göre nasıl değerlendirileceğini tanımlamaktadır[18].

Avrupa Birliği'nde Tıbbi Cihaz Düzenlemelerinin Tarihsel Evrimi

Avrupa Birliği 1990'ların başında, kalp pili gibi aktif implantlarda güvenlilik ihlallerinden dolayı hem hasta güvenliğini artırmak hem de serbest dolaşımı sağlamak için aktif implantlara özel AIMDD 90/385/EEC dokümanını yürürlüğe koymuştur[19]. Bunu takiben, 1993 yılında yayımlanan 93/42/EEC – Tıbbi Cihazlar Direktifi (MDD) ile tıbbi cihazları kapsayan genel düzenleme yürürlüğe girmiştir. MDD 93/42/EEC ile birlikte CE (Conformité Européenne) işareti, bildirim kuruluşları (Notified Body) aracılığıyla yürütülen uygunluk değerlendirmesi ve cihaz sınıflandırma kuralları sistematik bir yapıya kavuşturulmuştur. Bu direktif, tıbbi cihaz üreticilerine ve ithalatçılarına birçok sorumluluk yüklemiştir. Risk değerlendirmesi, piyasa gözetimi ve denetim gibi gereklilikler, bir tıbbi cihazın üretim hattından son kullanıcıya kadar yaşam

döngüsünün tüm aşamaları için belirlenmiştir. Ayrıca bu direktifte tıbbi cihazlar 4 risk sınıfına ayrılmıştır: Sınıf I, Sınıf IIa, Sınıf IIb ve Sınıf III[20](Tablo1).

Tablo 1. Avrupa, ABD ve Türkiye'de tıbbi cihazların sınıflandırılması

Avrupa	Amerika (FDA)	Türkiye	Dahil Edilen Tıbbi Cihazlara Örnekler
Sınıf I	Sınıf I	Sınıf I	Steril olmayan ürünler veya düşük potansiyel riskli steril ürünler: cerrahi aletler, endoskop, termometre, kişisel koruma kitleri
Sınıf IIa	Sınıf II	Sınıf IIa	Steril ürünler, cerrahi eldivenler, kateterler, infüzyon pompaları, iğneler, ultrasonik teşhis ekipmanları
Sınıf IIb	Sınıf II	Sınıf IIb	Cerrahi lazerler, uzun süreli kontak lensler, kan torbaları, emilemeyen sütürler,
Sınıf III	Sınıf III	Sınıf III	Kardiyovasküler kateterler, Emilebilir sütürler

Uygunluk değerlendirmesi, bir tıbbi cihazın piyasaya sürülmesinde önemli bir adımdır. En düşük risk sınıfına ait cihazlar dışındaki tıbbi cihazlar için, uygunluk değerlendirme prosedürü yetkili onaylanmış kuruluşlardan biri tarafından yürütüldükten sonra bir AB sertifikası verilmelidir. Dolayısıyla bu sertifikasyon üreticiler için ek bir maliyet oluşturmaktadır[3].

Ancak direktiflere rağmen 2010'ların başında pazar gözetiminde Poly Implant Prothèse (PIP) meme implantı skandalı patlak vermiştir. 2001–2010 yıllarında pazar satışları yapılan meme implantlarında medikal kullanıma uygun silikon yerine endüstriyel silikon kullanıldığı belirlenmiştir. Ürünler 2010'da geri çağrılmış ve firma aleyhine gerekli yasal süreçler başlatılmış ve yetkililer cezalandırılmıştır[21].

Tüm bu olayların sonucunda, AB, direktifleri yönetmelik düzeyine yükseltmiştir. MDR 2017/745 (tıbbi cihazlar)[22] ve IVDR 2017/746 (IVD)23 Tıbbi Cihaz Yönetmelikleri yayımlanmıştır. Tıbbi cihaz yönetmeliği; klinik değerlendirme, pazar sonrası gözetim, cihazların sistem üzerine tanımlanması (UDI), Avrupa Tıbbi Cihaz Veri Tabanı (EUDAMED)'na kayıtlanma, bildirim kuruluş denetimleri (Notified Body) ve yüksek riskli cihazlarda ek incelemeler ile sistemi sertleştirmiştir[19].

Türkiye'de Tıbbi Cihaz Düzenlemelerinin Tarihsel Evrimi

Türkiye ve AB arasında 1963 yılında imzalanan Ankara Anlaşması ile kurulacak bir Gümrük Birliği vasıtasıyla Türkiye'nin AB Ortak Pazarına kademeli olarak girişi öngörülmüştür[24]. 2000'lerin başına kadar Türkiye'de ürünlerin serbest dolaşıma girebilmesi için her ürün grubuna (örneğin tıbbi cihaz, elektrikli eşya, oyuncak, makine, gıda ekipmanı) özel yönetmelikler veya ithalat izin prosedürleri uygulanmıştır. Bu parçalı sistem, hem piyasa gözetimi ve denetimini zorlaştırmış hem de üreticiler açısından belirsizliklere neden olmuştur. Özellikle CE işaretli ürünlerin AB'ne uyumlu şekilde ürünü güvenli bir şekilde piyasaya arz edebilmek için 2001 yılında 4703 sayılı "Ürünlere İlişkin Teknik Mevzuatın Hazırlanması ve Uygulanmasına Dair Kanun" çıkarılmıştır[25].

Türkiye'de tıbbi cihazlar alanındaki ilk kapsamlı yönetmelik ise AB'nin temel direktifi (93/42/EEC) ile uyumlu Tıbbi Cihaz Yönetmeliği 13 Mart 2002 tarihli ve 24694 sayılı Resmi Gazete'de ve *İn vitro* Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliği ise 14 Ekim 2003 tarihli ve 25259 sayılı Resmî Gazete 'de yayımlanmıştır[26-27]. Sınıflandırma sürecinde Avrupa Birliğinin kategorizasyonu baz alınarak 4 risk sınıfına atıfta bulunulmuştur. 2011 yılında ise, ilaç, tıbbi cihaz, kozmetik ürünlerinin güvenlilik, etkinlik ve kalite standartlarının sağlanması, ruhsatlandırma süreçlerinin yürütülmesi, piyasa gözetimi ve denetiminin yapılması, gerektiğinde uygunsuz ürünlerin toplatılması ve geri çağırma süreçlerinin yürütülmesi amacıyla Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) kurulmuştur[28]. Avrupa Birliği 2017 yılında Tıbbi Cihaz Yönetmeliği'ni çıkarmasıyla beraber Türkiye de uyumlaştırma sürecine girmiş, 2 Haziran 2021 tarih ve 31499 sayılı resmi gazetede "*İn vitro* Tanı Amaçlı Cihaz Yönetmeliği" ve "Tıbbi Cihaz Yönetmeliği" yayımlanmıştır. Uyumlaştırma sürecinde risk

değerlendirmesi, teknik dosya hazırlık süreci ve gereklilikleri, piyasa gözetimi ve bildirim kuruluş denetimleri, izlenebilir cihaz kayıtlarının oluşturulması gibi gereklilikler aynı şekilde yansıtılmıştır. Ayrıca "Unique Device Identification"(UDI) mantığında kurulan güvenli ürüne erişim, etkili denetim ve kayıt dışı tıbbi cihaz risklerine karşı ÜTS (Ürün Takip Sistemi) sistemi kurulmuştur[1].TİTCK ile birlikte ürün takip sistemi kurgusu en göze çarpan olgulardan biri haline gelmiştir. Bu, üretimi gerçekleştirilen ya da ithal edilen bir tıbbi cihaz son kullanıcıya ulaşıncaya kadar izlediği yolun etkin bir şekilde takip edilmesini sağlayan bir sistemdir[29]. Sistem piyasaya sürülmesine izin verilen güvenli ürünlerin envanter, bakım, onarım ve kalibrasyon işlemlerine ait garanti sürelerinin takibini sağlayarak bu işlemlerin zamanında ve etkin bir şekilde gerçekleştirilmesine de imkan tanımaktadır. Örneğin ameliyat sırasında hastanın kalçasına takılan bir protezin ya da kalbe yerleştirilen bir pilin hangi üretici firmadan temin edildiği, son kullanıcı olan hangi hastada kullanıldığı ÜTS üzerinden takip edilebilmektedir[30].

TİTCK ile birlikte etkin hale gelen ikinci bir konu, tıbbi cihazın kullanımı esnasında cihazın performansında bozulma ve/veya uygunsuzluk, etiket bilgileri, kullanım kılavuzundaki eksiklik nedeniyle hasta, kullanıcı yada üçüncü kişilerde ölüm ya da sağlık durumunda ciddi bozulma ile sonuçlanan/sonuçlanabilecek olayların bildirimi, sonrasında olayın değerlendirilmesi ve raporlanması süreci olarak tanımlanan "tıbbi cihaz izleme sistemi" (vijilans) dir[1].Tıbbi cihaz uyarı sistemi denetim faaliyetleri sonrası uygunsuzluklar sebebi ile açılabildiği gibi üretici tarafından bir risk tespit edilmesi durumunda "Saha Güvenlik Bildirimi" ile de yayımlanabilmektedir. Buna çok iyi bir örnek küresel ölçekli Philips Uyku ve Solunum Sağlığı Cihazları tarafından yapılan bildirimdir. Philips, 2021 yılında belirli Mekanik Ventilatör cihazlarındaki filtre parçalarının partikül veya bileşenlerinin kimyasal olarak ortama salınması ile ilgili iki olası sağlık riskini tespit ettikten sonra gönüllü bir Saha Güvenlik Bildirimi yayımlamıştır[31].

Ülkeler Arası Yasal Düzenlemeler Arasındaki Farklar

Avrupa Birliği ve ABD'deki tıbbi cihazların düzenlenmeleri arasındaki göze çarpan farklardan biri, FDA'da tüm tıbbi cihazları, ilaçları ve biyolojik ürünleri düzenleyen tek bir hükümet otoritesinin olmasıdır. AB'de ise ilaçların ve biyolojik ürünlerin onay ve takibinden sorumlu tek yetkili otorite Avrupa İlaç Ajansı (EMA) bulunurken, tıbbi cihazlar için merkezi bir yetkili otorite bulunmamaktadır. AB'de onay süreci için "Onaylanmış Kuruluş" sistemi oluşturulmuştur ve Mart 2023 itibarıyla MDR kapsamında 38 Onaylanmış Kuruluş atanmıştır. Onaylanmış Kuruluşlar bulundukları üye devletlerin yetkili makamı tarafından denetlenirler. MDR bir Yönetmelik olarak tüm AB üye devletlerinde geçerli olsa da yetkili makam ve Onaylanmış Kuruluş sayısı belirli gerekliliklerin yorumlanmasında potansiyel bir farklılık riski yaratmaktadır. Ülkeler arasındaki uyumu artırmak ve netlik sağlamak için aralarında Türkiye'nin de yer aldığı 31 ülkenin temsilcileri ile Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu (MDCG) oluşturulmuş ve grup birkaç kılavuz belge yayımlamıştır[32-33].

Ülkeler arası pazar onayı geçerliliği süreci incelendiğinde, FDA tarafından verilen pazar onayı, tıbbi cihaz geri çağrılmadığı sürece ABD pazarına sunulabileceği ve piyasada kalabileceği süreyi sınırlamaz. Buna karşılık AB'de CE işaretinin geçerlilik süresi sınırlıdır; genellikle cihazın CE işaretini yenilemek için bir uygunluk değerlendirme prosedüründen geçmesi gerekene kadar beş yıl geçerliliği bulunmaktadır[14].

Ülkeler arası pazar onayı alma sürecinde ise, ABD'nde tek düzenleyici otorite olarak FDA'nın varlığı onay sürecinin daha hızlı ve tutarlı yürütülmesini sağlayabilirken, AB'nde onaylanmış kuruluşların ülkelere göre değişen uygulamaları, düzenlemelerin yorumlanmasında ve uygulanmasında farklılıklara yol açabilmektedir. Buna karşılık pazar sonrası gözetim her iki otorite tarafından ön planda tutulmaktadır. FDA üreticiye ölüm ve ağır yaralanma raporları için 30 gün raporlama süresi tanırken, Avrupa Komisyonu 10 gün gibi daha kısa sürede raporlama beklemektedir[34]. Bunların yanında ABD ve AB, mükerrer test ve idari tekrarlarının azaltılması, onay süresinin kısaltılması ve güvenliliğin küresel olarak uyumlu hale getirilmesi amacıyla belirli cihazların denetim sonuçlarını karşılıklı tanıma yönünde adımlar atmıştır[35]. Tablo 2' de Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Türkiye'de tıbbi cihaz mevzuatlarının karşılaştırılması temel adımlarıyla özetlenmiştir.

Tablo 2. AB, ABD ve Türkiye'de tıbbi cihaz mevzuatlarının karşılaştırması

	Avrupa	**Amerika**	**Türkiye**
Düzenleyici Kurum	Avrupa Komisyonu	Gıda ve İlaç İdaresi	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
Kalite Yönetim Sistemi	EN ISO 13485	21 CFR 820	TS ISO 13485
Ön Pazar Onayı	Sınıf I (steril olmayan) için: üretici beyanı Teknik dosya ve kalite yönetim sistemi kurma: Sınıf II ve sınıf III	510(k): Sınıf II Pazar sonrası gözetim: Sınıf III	Sınıf I (steril olmayan) için: üretici beyanı Teknik dosya ve kalite yönetim sistemi kurma: Sınıf II ve sınıf III
Pazarlama Sonrası Gözetim	MDR tarafından zorunlu	FDA tarafından zorunlu	TİTCK tarafından zorunlu
Tıbbi Cihazlarda Yapay Zekâ Kullanımı	Yakında çıkacak Yapay Zekâ Mevzuatı	Yapay Zekâ Eylem Planı	Yakında çıkacak Yapay Zekâ Mevzuatı
Gelecekteki Gelişmeler	EUDAMED'in devreye alınması, Yapay Zekâ düzenlemeleri	Sürekli güncellemeler ve ayarlamalar	EUDAMED'in devreye alınması, Yapay Zekâ düzenlemeleri

EUDAMED: Avrupa Tıbbi Cihaz Veri Tabanı, FDA: Gıda ve İlaç İdaresi, MDR: Tıbbi Cihaz Düzenlemesi, TİTCK: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Tıbbi Cihaz Güvenliliğinde Düzenleme İhtiyacını Doğuran Olaylar

Tıbbi cihazların güvenliliğine ilişkin düzenleyici gerekliliklerin gelişiminde, geçmişte yaşanan ciddi güvenlik olayları ve geniş kapsamlı geri çağırma vakaları belirleyici rol oynamıştır. Bu vakalar, üreticilerin cihazlarını piyasaya sunmadan önce güvenlilik ve etkinlik açısından titizlikle değerlendirmesi gerektiğini ortaya koymuş; aynı zamanda düzenleyici kurumların hem piyasa öncesi hem de piyasa sonrası denetim mekanizmalarını güçlendirmesine zemin hazırlamıştır.

Tarihte yer alan en dikkat çekici örneklerden biri, Johnson & Johnson şirketinin bir bölümü olan DePuy Orthopaedics tarafından üretilen kalça implantlarıdır. Şirket, bu implantların ağrı, şişlik, yürüme zorluğu, protez gevşemesi, çıkık ve kırılma gibi komplikasyonlara yol açtığının bildirilmesi üzerine 2010 yılında ASR™ XL Asetabular Sistemi ve ASR Kalça Yüzey Yenileme Sistemi ürün serisini gönüllü olarak geri çağırmıştır[36]. İngiltere ve Galler Ulusal Eklem Kayıt Sistemi (National Joint Registry of England and Wales) verileri, birçok hastanın implantasyondan sonraki ilk beş yıl içinde revizyon cerrahisine ihtiyaç duyduğunu göstermiştir. Bu olay, metal-on-metal kalça protezlerinin biyomekanik güvenliği ve malzeme biyouyumluluğu konusundaki eksiklikleri gündeme taşımıştır[37].

Benzer şekilde MitraClip® Dağıtım Sistemi ile ilgili yaşanan sorunlar tıbbi cihazlarda da advers olay raporlamasının önemini vurgulamıştır. Mitral yetmezliğin tedavisinde kullanılan bu cihazın belirli tarihler arasındaki üretim serilerinde klips ayrılması hatası tespit edilmiş, bu hatalar hasta ölümü dahil olmak üzere ciddi klinik sonuçlara yol açmıştır. Bu durum, ilgili cihazların geri toplatılmasına ve üretim sürecinde kalite güvence sistemlerinin yeniden değerlendirilmesine neden olmuştur[38].

Tıbbi cihaz güvenliği alanında yalnızca ABD'de değil, Avrupa Birliği içinde de benzer krizler yaşanmıştır. Özellikle "metal-on-metal" kalça protezleri ile ilgili sorunlar[39] ve Poly Implant Prothèse (PIP) adlı Fransız üreticinin silikon meme protezlerinde tespit edilen ciddi sorunlar[40] Avrupa'daki tıbbi cihaz mevzuatının yetersizliğini gündeme getirmiştir. Bu skandalların ardından, Avrupa Komisyonu, cihaz güvenliğini artırmak ve izlenebilirliği güçlendirmek amacıyla 2017 yılında Tıbbi Cihaz Yönetmeliği'ni (Medical Device Regulation – MDR) yürürlüğe koymuştur. MDR, üreticilerin sorumluluklarını artırmış, klinik değerlendirme süreçlerini sıkılaştırmış ve cihazların tüm yaşam döngüsü boyunca gözetim yükümlülükleri getirmiştir[22].

Piyasa sonrası denetim eksikliklerini gösteren bir diğer önemli vaka ise cerrahi prosedürlerde karın boşluğuna girmek için kullanılan temel araçlar olan laparoskopik trokarlara bağlı yaralanmalar olmuştur. FDA MAUDE[41] (Manufacturer and User Facility Device Experience) veri tabanında yapılan analizler trokarlarla ilişkili 31 ölümcül ve 1353 ölümcül olmayan vaka bildirimi olduğunu ortaya koymuştur[42]. Bu bulgular,

olumsuz olay raporlamasının eksikliklerini ve mevcut gözetim sistemlerinin sınırlılıklarını gözler önüne sermiş, kullanıcı güvenliği verilerinin daha sistematik biçimde toplanması gerektiğini göstermiştir.

Yakın dönemde yaşanan COVID-19 pandemisi de farklı bir açıdan küresel ölçekte tıbbi cihazların piyasaya arzında güvenliliği ve düzenleme eksikliklerinin sonuçlarını çarpıcı biçimde ortaya koymuştur. Pandemi sürecinde ventilatörler, cerrahi maskeler ve tanı testleri gibi cihazlara yönelik talep keskin biçimde artmış, bu durum tedarik zincirinde aksamalara, fahiş fiyatlara ve bazı durumlarda uygunsuz veya sahte cihazların piyasaya sürülmesine yol açmıştır. Bu süreç, özellikle Avrupa'da, kamu sağlığı acil durumlarında tıbbi cihaz tedariğinin izlenmesi ve yönetimi için kurumsal yapıların (örneğin Avrupa İlaç Ajansı bünyesinde) güçlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur[43].

Tüm bu vaka örnekleri, tıbbi cihaz düzenlemelerinin yalnızca piyasaya giriş aşamasında değil, cihazların tüm yaşam döngüsü boyunca etkin bir denetim ve geri bildirim mekanizması gerektirdiğini göstermektedir. Ciddi advers olaylar (ölüm, kalıcı sakatlık veya ciddi sağlık bozulması) ile kamu sağlığını tehdit eden durumlar, üreticilerin yetkili otoritelere derhal raporlama yükümlülüğünü tetiklemektedir. Bu bağlamda, FDA ve Avrupa Komisyonu gibi düzenleyici kurumlar, piyasa öncesi değerlendirme, piyasa sonrası gözetim, ve geri çağırma/uygunsuzluk müdahaleleri gibi araçlarını giderek daha proaktif biçimde uygulamaya başlamıştır.

Tıbbi Cihazlarda Pazar Öncesi Biyouyumluluk Test Süreci

Yeni ilaç başvurularında olduğu gibi bir tıbbi cihazın amaçlandığı gibi performans göstermesi ve güvenliliğini garanti altına almak amacıyla piyasaya sunulmadan önce belirli testlerden geçirilmesi gerekmektedir. Piyasaya çıkış onayı prosedürü, tıpkı yeni ilaç başvurularında olduğu gibi, cihazın amaçlanan kullanımı için güvenliliğini ve etkinliğini garanti altına almak amacıyla geniş çapta testler yaptırılması gerekmektedir[37].

Mevzuata uygun olarak piyasaya sürülmüş cihazlara önemli ölçüde eşdeğer olduğu iddia edilemeyen Sınıf III cihazlar yüksek riskli kabul edilen cihazlar olup, FDA tarafından Piyasaya Çıkış Onayı gerektirir ve kapsamlı piyasa öncesi değerlendirmelere tabi tutulur. Bu cihazların klinik ortamlarda kullanılmadan önce hem teknik hem de klinik testler dahil olmak üzere kapsamlı testlerden geçmesi gerekmektedir[37].

Özellikle yüksek riskli tıbbi cihazların ruhsatlandırma sürecinde klinik öncesi değerlendirmeler kapsamında biyouyumluluk testleri zorunludur: Biyouyumluluk testleri, tıbbi cihazların biyolojik sistemlerle uyumluluğunu ve potansiyel olarak zarar veya advers reaksiyonlara neden olma durumlarını değerlendirerek güvenliliğini sağlar[4].

Türkiye'deki Tıbbi Cihaz Yönetmeliği cihazların piyasaya arz edilmeden önce Yönetmeliğin Ek 1'inde belirtilen ilgili genel güvenlilik ve performans gerekliliklerini karşılamasını zorunlu kılar. Bu gerekliliklere uygunluğun gösterilmesi, uyumlaştırılmış standartlara (ISO 10993) uygunluk yoluyla varsayılır[1]. Söz konusu standartların ilk bölümü (ISO 10993-1:2018(E) Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi) biyolojik değerlendirmeye yönelik genel prensipleri belirler[44].

Biyolojik testler, son halini almış cihaz veya son cihazla aynı işlenmiş şekilde (örneğin sterilizasyon yapılmış) cihazı temsil eden örnekler üzerinde gerçekleştirilmelidir. Testlerin seçimi, cihazın kullanım amacı, vücutla temasının türü, süresi, sıklığı ve kimyasal yapısı dikkate alınarak yapılır. ISO 10993-1,tıbbi cihazın insan vücuduyla temasının doğasına ve süresine göre değerlendirilmesi gereken biyolojik etki sonlanım noktaları (endpoint) için çerçeveyi çizmektedir. Temel biyouyumluluk testleri arasında sitotoksisite, duyarlılık, irritasyon, akut sistemik toksisite, subakut/subkronik toksisite, genotoksisite, implantasyon ve hemouyumluluk bulunur[44].Bu testler ve uygulama amaçları Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tıbbi cihaz testlerinde hayvan kullanımını değerlendirmede risk temelli bir yaklaşım kullanılmaktadır. Örneğin yalnızca yüzey teması olacak cihazlar implante edilebilir cihazlara göre daha az potansiyel risk taşır ve maruz kalma süresi uzadıkça risk ve dolayısıyla daha fazla teste ihtiyaç artar. Yalnızca cilt teması olan cihazlar için temel olarak sitotoksisite, duyarlılık ve irritasyon testi gerekirken, kemik ve dokuyla temas eden cihazlar için daha kapsamlı testler gerekir. ISO 10993-1 hangi cihazlarda hangi biyouyumluluk testlerinin yapılması gerekeceği yönünde bir çerçeve sunmaktadır. Aslında, cihaz ne kadar invazivse ve temas ne kadar uzunsa o kadar fazla toksikolojik sonlanım noktası dikkate alınmalıdır[44]. Testlere geçmeden önceki ilk basamak bir çözücü kullanarak tıbbi cihazdan ekstraksiyon elde etmek ve testlerde kullanılacak örneği

hazırlamaktır. ISO 10993-12'de açıklanan yönergelere göre polar ve polar olmayan ekstraksiyon çözücüleri olarak tuzlu su, su, kültür ortamı ve bitkisel yağ kullanılabilmektedir. Tıbbi cihazlar ve bileşenlerin ekstraksiyon hacmi genellikle "yüzey alanı/ekstraksiyonda kullanılan çözücü hacmi" esasına göre hesaplama yapılır ancak yüzey alanı hesaplanamıyorsa "ağırlık/ ekstraksiyonda kullanılan çözücü hacmi" üzerinden de hesap yapılabilmektedir[45].

Tablo 3. ISO 10993'de yer alan temel biyouyumluluk testleri, amaçları ve ilgili bölüm

Test	Testin Amacı	İlgili Bölüm
Sitotoksisite	Hücre kültürleri kullanılarak hücre ölümü, hücre büyümesinin inhibisyonu veya diğer hücresel olumsuz etkileri belirlemek.	ISO 10993-5
Duyarlılık	Cihaz malzemelerine temastan kaynaklanan hassasiyet (gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu) potansiyelini belirlemek.	ISO 10993-10
İrritasyon/İntrakütanöz Reaktivite	Cilt, göz veya mukoza zarı üzerindeki irritasyon potansiyelini değerlendirmek.	ISO 10993-10
Sistemik Toksisite	Cihazlardan elde edilen ekstraktların sistemik toksik etkilerini değerlendirmek.	ISO 10993-11
İmplantasyon Etkileri	İmplantasyon bölgesinde lokal patolojik etkileri ve canlı doku üzerindeki etkileri değerlendirmek.	ISO 10993-6
Genotoksisite	Cihazların gen mutasyonlarına, kromozom yapı değişikliklerine veya diğer DNA hasarlarına yol açma potansiyelini değerlendirmek.	ISO 10993-3
Karsinojenite	Cihaz malzemelerinin hayvan testlerinde karsinojenik etki potansiyelini değerlendirmek.	ISO 10993-3
Üreme ve Gelişimsel Toksisite	Cihazların üreme ve embriyonik gelişim üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmek.	ISO 10993-3
Etkileşimler	Kan ile etkileşim (Hemouyumluluk).	ISO 10993-4
Kimyasal Karakterizasyon	Bozunma ürünlerinin ve süzülebilir maddelerin tanımlanması ve miktarının belirlenmesi.	ISO 10993-18 ve diğerleri

Tıbbi cihazların onay süreçlerinde temel bir unsur olan biyouyumluluk testlerinin merkezinde "Üç Büyük" (The Big Three) olarak adlandırılan sitotoksisite, irritasyon ve duyarlılık testleri bulunmaktadır. Bu üç temel biyolojik etki testi cihazın kategorisi, hasta teması ve kullanım süresi ne olursa olsun, piyasaya sunulan hemen hemen tüm tıbbi cihazlar için gerçekleştirilmesi gereken standart değerlendirmelerdir[4]. Bunlara ek olarak, cihazın doğasına ve amaçlanan kullanımına bağlı olarak genotoksisite, sistemik toksisite, hemouyumluluk ve implantasyon çalışmaları gibi ek biyouyumluluk testleri de yapılabilmektedir[44].

Sitotoksisite: Sitotoksisite testinin temel amacı, bir tıbbi cihazın malzeme ve bileşenlerinin canlı hücrelere potansiyel olarak zarar verip veremeyeceğini belirlemektir. Cihazın veya ekstrelerinin biyolojik sistemlerle temasında hücrelere verilen zarar advers etkilere ve komplikasyonlara yol açabileceği için bu test cihazın biyolojik sistemlerle etkileşime girdiğinde potansiyel olarak salabileceği maddelerin değerlendirilmesine odaklanır. ABD'de FDA, AB'de Avrupa İlaç Ajansı, PMDA ve diğer düzenleyici otoriteler tarafından zorunlu tutulan birincil testtir. Tıbbi cihazların sitotoksik potansiyelini değerlendirmek için gereklilikler konusunda kılavuzluk sağlayan ve uluslararası kabul görmüş olan ISO 10993-5 (Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirilmesi – Bölüm 5: Vücut Dışı Sitotoksisite Deneyleri) standardı test gerekliliklerini detaylı olarak açıklanmaktadır. Hem FDA hem de ISO 10993-5, sitotoksik maddeleri daha ayrıntılı incelemek için seyreltmelerin kullanımını açıklasa da, yalnızca FDA kılavuzu sitotoksik tehlike için klinik bağlam sağlamak amacıyla, yasal olarak ABD'de satılan bir tıbbi cihaza karşı ek karşılaştırmalı sitotoksisite testinin kullanımını istemektedir. Yeni malzemeler için FDA kılavuzu hem doğrudan temas hem de elüsyon yöntemlerinin dikkate alınmasını önerirken, ISO 10993-5 tek bir analizin yeterli olabileceğini belirtmektedir [46-47].

Tıbbi cihazlar, genellikle biyolojik sistemlerle etkileşime girebilecek maddelerin potansiyel salınımını değerlendirmek amacıyla ekstreleri hazırlanarak test edilir. Ekstreler cihazın veya bileşenlerinin serum fizyolojik, bitkisel yağ veya hücre kültürü ortamı gibi uygun bir çözücü ile belirli koşullar altında ekstre edilmesiyle hazırlanır. Ekstraksiyon hazırlığına ilişkin ayrıntılar ISO 10993-12 standardında verilmiştir[45].

Ekstraksiyon hazırlığı ve hücrelerin hazırlanması inkübasyon süresine bağlı olarak gerçekleştirilmektedir. Sitotoksisite testleri tipik olarak memeli hücre kültürlerinin cihaz ekstrelerine yaklaşık 24 saat maruz bırakılması sonrasında analiz edilir. Bu testlerde yaygın olarak kullanılan memeli hücre hatları:

- L929 (fibroblastlar)
- Balb 3T3 (fibroblastlar)
- Vero (böbrek kaynaklı epitel hücreleri)dir.

Hücrelerle tıbbi cihaz ekstresinin temasını takiben aşağıdaki göstergeler değerlendirilerek cihazın sitotoksisite potansiyeli belirlenir:

1. Hücre Canlılığı (Cell Viability): Ekstreye maruz kalan hücrelerin kontrol hücrelerine kıyasla hayatta kalma ve çoğalma düzeyleri ölçülür.
2. Morfolojik Değişiklikler: Hücrelerin şekil veya yapısında meydana gelen anomaliler belirlenir.
3. Hücre Ayrılması (Cell Detachment) ve Lizis (Lysis): Hücre zarının hasar görmesi veya plaka yüzeyine tutunarak (adhezyon) yaşayan hücrelerin yüzeyden ayrılma derecesi değerlendirilir.

   Hücre canlılığını nicel olarak belirlemek için en yaygın kullanılan yöntemler MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2Htetrazolium bromide), XTT ve nötr kırmızı alımı (neutral red uptake) yöntemleridir. Testlerin sonunda sitotoksisite genellikle sitotoksik olmayan, hafif, orta veya yüksek derecede sitotoksik olarak kategorize edilir.

ISO 10993-5, test için spesifik kabul kriterleri tanımlamamaktadır. Bununla birlikte, Ek V, verilerin yorumlanması için kılavuzluk sağlar. Genel bir yaklaşımla, %70 ve üzeri hücre canlılığı (sağkalımı) test edilen tıbbi cihazın sitotoksik potansiyeli olmadığı şeklinde tanımlanabilir. Eğer sitotoksisite gözlemlenirse, imalatçının, bu etkinin test koşullarından mı kaynaklandığını anlamak için ek testler veya araştırmalar yapması önerilir. Sitotoksik etkinin cihazın amaçlanan klinik uygulaması için kabul edilebilir olup olmadığı genel fayda-risk değerlendirmesi sonucunda belirlenir[46].

Duyarlılık: Duyarlılık testi, tıbbi cihazların ve kullanılan malzemelerin potansiyel alerjik veya aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşturma durumunu değerlendirmek için kritik öneme sahip bir testtir. Bu testin temel amacı, potansiyel olarak çok küçük miktarlarda sızabilir maddelere tekrarlanan temasın bile duyarlılığa yol açarak alerjik reaksiyonlara neden olabileceği potansiyeli sebebi ile cihazın bağışıklık sistemini duyarlı hale getirip getirmediğini belirlemektir[48].

Duyarlılık potansiyelini öngörmek için geleneksel olarak hayvan deneyleri kullanılmaktadır. Bunlar arasında Ginepig Maksimalizasyon Testi (GPMT) ve Murin Lokal Lenf Nodu Testi (LLNA) en hassas yöntemler olarak bilinmektedir. Ancak, kimya endüstrisindeki önemli ilerlemelere rağmen, tıbbi cihaz endüstrisi bu alanda alternatif yaklaşımları (*in vitro* ve *in chemico* metotları) ISO 10993 standartlarına henüz tam olarak dahil etmemiştir ve karar verme aşamasında hala hayvan testlerine dayalı bir yaklaşım benimsenmektedir.

ISO 10993-10:2021 standardı kimyasalların duyarlılık oluşturucu potansiyelini belirlemek için geliştirilen ve OECD Test Kılavuzlarında (TG 442C, TG 442D ve TG 442E gibi) detaylandırılan *in vitro* ve *in chemico* yöntemlerin varlığını kabul etmektedir (örneğin DPRA, KeratinoSens™, h-CLAT ve U-SENS™ gibi metotlar). Ancak, bu alternatif yaklaşımların tıbbi cihazlar için uygulanabilirliği henüz kesin değildir ve endüstri için güvenilirliklerini göstermek amacıyla validasyon çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır[48].

Bu uyum sorununu çözmek amacıyla tıbbi cihazların duyarlılık potansiyelini değerlendirmek için *in vitro* validasyon çalışmaları yürütülmesine dair ayrıntılı kılavuzlar (ISO/TS 11796:2023) yayımlamıştır[49].

FDA tarafından yakın zamanda tamamlanan kılavuz kobay maksimizasyon testinde (GPMT) aralıklı pozitif kontrol testinin başarısız olması durumunda alınacak önlemleri, hayvanların pozitif kontrole karşı duyarlılıklarını kaybedip kaybetmediklerinin belirlenmesi ve varsa, son başarılı pozitif kontrol testinden bu yana geçen süre içinde tüm testlerin tekrarlanması da dahil edilmesi gerektiğini belirtmektedir. FDA kılavuzu Buehler yöntemini duyarlılık için olası bir test olarak kabul etmemektedir. GPMT, fare lokal lenf nodu testi (LLNA) ve Buehler yöntemlerinin tümü ISO 10993-10[48] ve OECD kılavuzlarında[50-54] açıklanmıştır ve GPMT'nin tercih edildiğini göstermektedir[48]. Potansiyel duyarlılığın değerlendirilmesi için *in vitro* yöntemler mevcut olsa da[55-57] şu anda tıbbi cihazlar veya bunların ekstreleri ile kullanım için valide edilmemiştir[48].

İrrtitasyon: İritasyon testi, tıbbi cihazın materyallerinin, bileşenlerinin veya ekstrelerinin biyolojik sistemlerle temas ettiğinde lokal advers reaksiyonlara neden olma potansiyelini değerlendirmeyi ve bu potansiyeli ISO 10993-1 ve ISO 10993-2 standartlarına göre sınıflandırmayı amaçlar[44,58]. ISO 10993-23:2021 hayvan deneylerinin azaltılması amacıyla *in vitro* rekonstrükte insan epidermisi (RhE) testini geleneksel hayvan testleri yerine tercih edilen yöntem olarak güçlü bir şekilde desteklemektedir. RhE modeli insan epidermal dokusunun bariyer özelliklerini ve yapısını taklit eden, üç boyutlu hücre kültürü deri modelleridir. Yöntem, tıbbi cihaz ekstrelerinin irritan potansiyelini tespit etme amacıyla valide edilmiştir. Testin sonuçları, cihaz ekstrelerine maruz kalan hücrelerin canlılığının ölçülmesine dayanır. Hücre canlılığı %50 veya altına düşerse test örneğinin irritan olduğu raporlanır. Geleneksel olarak, iritasyon testleri *in vivo* tavşanlar üzerinde dermal yolla gerçekleştirilmektedir. Cihaz tahriş olmuş yüzeyle temas eden veya implant olarak kullanılan bir cihaz ise cilt altı reaksiyon potansiyelini değerlendirmek için intrakütan reaktivite testi de endikedir. Bu aşamada farklı ülke düzenleyici kuruluşlarının tercih ve kabulleri farklılık göstermektedir. Avrupa Birliği standardın önerdiği *in vitro* testleri benimsemiş olmakla birlikte[59] ABD henüz *in vitro* test bölümlerini tanımamıştır ve hala *in vivo* tavşan çalışmasından elde edilen irritasyon verilerini talep etmektedir[60]. Tıbbi cihaz endüstrisi, FDA'nın *in vitro* RhE analizleri ve *in vivo* tavşan testlerinden ikili veri talebini karşılamak için FDA ile birlikte çalışmakta ve kimyasallar ve kozmetikler için *in vitro* yeni RhE modellerinin validasyonu çalışmalarını yürütmektedir[61].

Sonuç

Tıbbi cihazların güvenliliğinin sağlanması ve piyasada etkin bir şekilde denetlenmesi, bu derlemede incelenen tüm uluslararası düzenleyici otoriteler (FDA/CDRH, Onaylanmış Kuruluşlar/ MDCG, TİTCK) için en yüksek önceliğe sahiptir.

Geçmişte yaşanan ve yukarıda örneklenen ciddi olumsuz olaylar ile COVID-19 pandemisi cihazların yaşam döngüsü boyunca güvenlilik değerlendirmesinin ne kadar hayati olduğunu açıkça ortaya koymuştur. Bu tür durumlar ciddi advers olayların (ölüm, kalıcı sakatlık vb) yetkili otoritelere derhal raporlanması yükümlülüğünün önemine dikkat çekmiş, hızlandırmış ve piyasa öncesi değerlendirme ve piyasa sonrası gözetim araçlarının proaktif biçimde uygulanmaya başlamasına yol açmıştır.

Pazar öncesi güvenlilik değerlendirmesinin ayrılmaz bir parçası olan biyouyumluluk testleri, cihazların piyasaya sunulmadan önce biyolojik sistemlerle uyumlu olduğunu kanıtlamak için zorunludur. Hemen hemen tüm cihazlar için yapılması gereken sitotoksisite, irritasyon ve duyarlılık testleri (Üç Büyük) cihazın risk değerlendirmesinin temelini oluşturur. Bununla birlikte Avrupa Birliği ve ABD arasındaki düzenleyici gerekliliklerdeki farklılıklar, özellikle biyouyumluluk test standartlarındaki tutarsızlıklar (örneğin irritasyon testlerinde *in vivo*/*in vitro* kabulde farklılık) tıbbi cihaz endüstrisi için önemli bir zorluk yaratmakta ve çift test yaptırma gerekliliğine neden olmaktadır. Bu farklılıklar küresel uyumluluğu güçleştirmekte ve testlerin maliyetleri ile verimliliği üzerinde olumsuz etkiler yaratmaktadır.

Dolayısıyla onay süreçlerini kolaylaştırmak, gereksiz mali ve prosedürel yükleri azaltmak ve cihaz güvenliliğini küresel ölçekte güvence altına almak amacıyla tıbbi cihaz test standartlarında küresel uyumlaştırmaya duyulan ihtiyaç hayati önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. T.C Resmî gazete. Available from: https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2021/06/20210602M1.pdf. Accessed: 02.06.2021.
2. World Health Organization. Medical devices. Available from: https://www.who.int/health-topics/medical-devices. Accessed:2025.

3. Bayrak, T., Yilmaz, E. S. What will be the economic impact of the new medical device regulation? An interrupted time-series analysis of foreign trade data. Value in Health Regional Issues. 2022;29:1-7.
4. Kandorova, H., Pobis, P. The "Big Three" in biocompatibility testing of medical devices: implementation of alternatives to animal experimentation are we there yet?. Frontiers in Toxicology. 5, 1337468, 2024.
5. Food and Drug Administration (FDA).Available from: https://www.fda.gov/about-fda/changes-science-law-and-regulatory-authorities/part-ii-1938-food-drug-cosmetic-act. Accessed: 25.07.1938.
6. Food and Drug Administration (FDA).Available from: https://www.fda.gov/medical-devices/overview-device-regulation/history-medical-device-regulation-oversight-united-states. Accessed: 21.08.2023.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).Intrauterine contraceptive device-associated septic abortions-United States, 1973–1975. Morbidity and Mortality Weekly Report. 1975;24:261–62.
8. MacGregor, D. C., Noble, E. J., Morrow, J. D., Scully, H. E., Covvey, H. D., & Goldman, B. S. Management of a pacemaker recall. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1977;74:657-67.
9. DeForge, W. F. Cardiac pacemakers: a basic review of the history and current technology. Journal of Veterinary Cardiology. 2019;22:40-50.
10. Food and Drug Administration (FDA). Available from: https://www.fda.gov/about-fda/changes-science-law-and-regulatory-authorities/part-iv-regulating-cosmetics-devices-and-veterinary-medicine-after-1938. Accessed:02.01.2018.
11. Food and Drug Administration (FDA). Medical Device Amendments of 1976: Public Law 94-295. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office.
12. Pisac, A., Wilson, N. FDA device oversight from 1906 to the present. AMA Journal of Ethics.2021;23:712-20.
13. Zuckerman, D. M., Brown, P., Nissen, S. E. Medical device recalls and the FDA approval process. Archives of internal medicine.2011;171:1006-11.
14. Fink, M.,Akra, B. Comparison of the international regulations for medical devices–USA versus Europe. Injury, 54, 110908, 2023.
15. 21st Century Cures Act. Public Law No 114-255 Avaible from: https://www.congress.gov/114/plaws/publ255/PLAW-114publ255.pdf. Accessed:13.12.2016.
16. Sherkow, J. S., Aboy, M. The FDA De Novo medical device pathway, patents and anticompetition. Nature Biotechnology. 2020;38:1028-29.
17. Muehlematter, U. J., Daniore, P., Vokinger, K. N. Approval of artificial intelligence and machine learning-based medical devices in the USA and Europe (2015–20): a comparative analysis.The Lancet Digital Health. 2021;3:e195-e203.
18. Food and Drug Administration (FDA). Proposed regulatory framework for modifications to artificial intelligence/machine learning (AI/ML)-based software as a medical device (SaMD): Discussion paper and request for feedback. Avaible from: https://www.fda.gov/media/122535/download. Accessed:2019.
19. European Commission, Council Directive 90/385/EEC of 20 June 1990 on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices.Available from: https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/1990/385/oj/eng. Accessed: 20.07.1990.
20. European Commission, Council Directive 93/42/EEC Available from: https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/1993/42/oj/eng. Accessed:14.07.1993.
21. European Commission, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Available from: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_034.pdf. Accessed: 01.02.2012.
22. Regulation (EU) 2017/745 of The European Parliament and of the Council. Available from: regulation (Eu) 2017/ 745 Of The European Parliament And Of The Council - of 5 April 2017 - on medical devices, amending Directive 2001/ 83/ EC, Regulation (EC) No 178/ 2002 and Regulation (EC) No 1223/ 2009 and repealing Council Directives 90/ 385/ EEC and 93/ 42/ EEC Accessed:05.04.2017.
23. Regulation (EU) 2017/746 of The European Parliament and of the Council. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&from=EN. Accessed:05.04.2017.
24. Kaya, E. Tıbbi Cihaz Mevzuatı Değişikliği ve Yeni Yasal Yükümlülükler (Yüksek Lisans Tezi). İzmir, Dokuz Eylül Üniversitesi,2022.
25. T.C Resmi gazete. Available from https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.4703-20010629.pdf.Accessed: 13.03.2002.
26. T.C Resmi gazete. Available from: https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2002/03/20020313.htm#7.Accessed: 13.03.2002.
27. T.C Resmi gazete. Available from: https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2003/10/20031014.htm#6. Accessed: 14.10.2003.
28. T.C Resmi gazete. Available from: https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/11/20111102M1-3.htm. Accessed: 02.11.2011.
29. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurum. "Proje Hakkında." Available from: https://uts.saglik.gov.tr/?page_id=33. Accessed:02.03.2023.
30. Uslu, D. ve Demircan, F. Ürün Takip Sistemi (ÜTS) Kullanılabilirlik Değerlendirilmesi: Tıbbi Cihaz Firmalarına Yönelik Bir Çalışma. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.2023;12:1026-31.
31. Philips FSN Geri Çağırma Bildirimi. Available from: https://www.philips.com.tr/c-dam/b2bhc/master/landing-pages/src/update/documents/rcpap-and-ventilator-fsn-letter-tr-final-21-june-2021.pdf. Accessed: 21.06.2021.
32. European Commission, Medical Device Coordination Group (MDCG). Available from: https://health.ec.europa.eu/document/download/3913729e-a2a6-44e0-a231-abc06406c49a_en?filename=mdcg_md-ivd_members_en.pdf. Accessed: 20.11.2024.
33. European Commission, Medical Device Coordination Group (MDCG). MDCG endorsed documents and other guidance. Available from: https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en .

34. Chen, Y. J., Chiou, C. M., Huang, Y. W., Tu, P. W., Lee, Y. C. Ve Chien, C. H. A comparative study of medical device regulations: US, Europe, Canada, and Taiwan. Therapeutic innovation & regulatory science. 2018;52:62-9.
35. Chai, J. Y. Medical device regulation in the United States and the European Union: a comparative study. Food and drug law journal. 2000;55:57-80.
36. DePuy ASR Hip Recall - System Revisions & Recall Information. Available from: https://www.drugwatch.com/hip-replacement/depuy/recall/. Accessed: 28.03.2023.
37. Chettri, B., & Ravi, R. A comparative study of medical device regulation between countries based on their economies. Expert Review of Medical Devices. 2024;21:467-78.
38. Giordano, A., Silvestre, A., Pieri, & M., Vacchiano, G. On a defective Mitraclip© system: Considerations on the medical device regulation in Europe. Monaldi Archives for Chest Disease.2018;88(3).
39. Heneghan, C., Langton, D., & Thompson, M. Ongoing problems with metal-on-metal hip implants. Bmj. 2012;344.
40. Greco, C. The Poly Implant Prothèse breast prostheses scandal: Embodied risk and social suffering. Social science & medicine. 2015;147:150-57.
41. Food and Drug Administration (FDA) *MAUDE* – Manufacturer and User Facility Device Experience database. U.S. Food and Drug Administration. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm. Accessed: 2023.
42. Fuller, J., Ashar, B. S., & Carey-Corrado, J. Trocar-associated injuries and fatalities: an analysis of 1399 reports to the FDA. Journal of minimally invasive gynecology. 2005;12:302-7.
43. European Commission, Regulation (EU) 2022/123 Of The European Parliament and of the Council. Available from: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2022/123/oj/eng. Accessed: 25.01.2022.
44. International Organization for Standardization (ISO).Biological evaluation of medical devices- Part 1 Evaluation and testing within a risk management process. Available from: https://www.iso.org/standard/68936.html. Accessed: 2018.
45. International Organization for Standardization (ISO). Biological evaluation of medical devices-Part 12 Sample preparation and reference materials. Available from: https://www.iso.org/standard/75769.html. Accessed:2021.
46. International Organization for Standardization (ISO).Biological evaluation of medical devices - Part 5 Tests for *in vitro* cytotoxicity. Available from: https://www.iso.org/standard/36406.html. Accessed: 13.07.2010.
47. Reeve, L., Baldrick, P. Biocompatibility assessments for medical devices–evolving regulatory considerations. Expert Review of Medical Devices. 2017;14:161-67.
48. International Organization for Standardization (ISO). Biological evaluation of medical devices-Part 10 Tests for skin sensitization. Available from: https://www.iso.org/standard/75279.html. Accessed: 2021.
49. International Organization for Standardization (ISO). Biological evaluation of medical devices — Requirements for interlaboratory studies to demonstrate the applicability of validated *in vitro* methods to assess the skin sensitization of medical devices. Available from: https://www.iso.org/standard/83916.html. Accessed: 2023.
50. Organisation for economic cooperation and development (OECD).Guideline for the testing of chemicals, skin sensitization: local lymph node assay, Test Guideline 429 Accessed:22.07.2010.
51. Organisation for economic cooperation and development(OECD).Guideline for the testing of chemicals, skin sensitization: local lymph node assay: DA test guideline 442A Accessed:22.07.2010.
52. Organisation for economic cooperation and development (OECD).Guideline for the testing of chemicals, skin sensitization: local lymph node assay: BrdU-ELISA. Test Guideline 442B Accessed:22.07.2010.
53. Organisation for economic cooperation and development (OECD).Guideline for testing of chemicals, skin sensitisation, test guideline 406, adopted by the council. Accessed:17.07.1992.
54. Organisation for economic cooperation and development guideline for the testing of chemicals, skin sensitization: local lymph node assay test guideline 429, Accessed:22.07.2010.
55. Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD).Guideline For The Testing of Chemicals. In Chemico Skin Sensitisation: Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA), Test Guideline 442C, Accessed:04.02.2015.
56. Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD).Guideline For The Testing of Chemicals Accessed: 04.02.2015.
57. Organisation for economic cooperation and development (OECD).Guideline for the testing of chemicals. *İn vitro* Skin Sensitisation: human Cell Line Activation Test (h-CLAT), Test Guideline 442E, Accessed:29.07.2016.
58. International Organization for Standardization (ISO).Biological evaluation of medical devices - Part 2: Animal welfare requirements. Available from: https://www.iso.org/standard/78866.html. Accessed: 2022.
59. International Organization for Standardization (ISO).Biological evaluation of medical devices- Part 23 Tests for irritation. Available from: https://www.iso.org/standard/74151.html Accessed: 2021.
60. Food and Drug Administration (FDA). Recognized consensus standards: medical devices. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/detail.cfm?standard identification_no=42430. Accessed: 06.07.2021.
61. De Jong, W. H., Hoffmann, S., Lee, M., Kandárová, H., Pellevoisin, C., Haishima, Y. et all. Round robin study to evaluate the reconstructed human epidermis (RhE) model as an *in vitro* skin irritation test for detection of irritant activity in medical device extracts. Toxicol vitro. 2018;50:439–49.