

Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmalarında Süreçler*Asım HOCAOĞLU¹, Fatih TOPUZ², Gökhan ÖZKAN³, Burcu SUNA⁴***Öz**

Sağlık alanında bir teşhis ya da tedavinin parçası olarak kullanılan ürünlerden bir kısmının tıbbi cihaz tanımı altında yer aldığı görülmektedir. İnsanlık tarihi gelişim süreci içerisinde zorunlu bir ihtiyacın giderilmesi amacıyla farklı kullanım yerleri ve amaçları için üretilenler de tıbbi cihazların üretimindeki nihai hedefin teşhis ve tedavi olduğu bilinmektedir. Tıbbi cihazların bugün geldiği noktaya kadar gösterdiği teknolojik değişim ve gelişimde, fikir sahiplerinin bilimsel merakı yanında klinik çalışmalardan elde edilen tecrübe ve bilginin etkisi göz ardı edilmemelidir. Tıbbi cihazlar alanında yakın zamanda güncellenen mevzuatta, ürüne özel klinik veri eldesi ve ürünlerin piyasada kaldığı sürece etkililik ve güvenliliğini izlemeye yönelik klinik takip olgularının öne çıktığı değerlendirilmektedir. Bu manada birçok tıbbi cihaz için ürüne özel klinik veri elde edilmesi noktasında klinik çalışma yapılması zorunluluğu ortaya çıkmıştır. Bu kapsamda Türkiye’de yürütülecek tıbbi cihaz klinik araştırmalarının başlatılabilmesi için Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınması gerekmektedir. Başvurular, 6/9/2014 tarihli ve 29111 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği, 2/6/2021 tarihli ve 31499 (mükerrer) sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Tıbbi Cihaz Yönetmeliği ve İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamında değerlendirilmektedir. Bu çalışmada geçmişten günümüze tıbbi cihaz klinik araştırmalarındaki gelişmeler, yasal mevzuat ve başvuru süreçleri değerlendirilmiştir. Türkiye’de tıbbi cihaz klinik araştırmalarının başlatılarak yürütülmesinin önünde herhangi bir engel olmadığı, bu alanda kolaylaştırıcı birçok unsurun bulunduğu tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Tıbbi cihaz, klinik araştırma, klinik çalışma, etik kurul

1. Doktor Biyolog, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, asim.hocaoglu@titck.gov.tr, <https://orcid.org/0000-0003-1403-2874>
2. Kimya Mühendisi, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, fatih.topuz@titck.gov.tr, <https://orcid.org/0000-0002-2231-8488>
3. Uzman Moleküler Biyolog, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, gokhan.ozkan@titck.gov.tr, <https://orcid.org/0000-0003-3356-8914>
4. Uzman Eczacı, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, burcu.suna@titck.gov.tr, <https://orcid.org/0000-0002-0363-1954>

Gönderim Tarihi : 19.04.2022

Kabul Tarihi : 07.06.2022

Atıfta Bulunmak İçin:

Hocaoğlu, A., Topuz, F., Özkan, G., Suna, B. (2022). Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmalarında Süreçler. *Eurasian Journal of Health Technology Assessment*, 6(1):35-45.

The Processes in Medical Device Clinical Investigations
Asım HOCAOĞLU¹, Fatih TOPUZ², Gökhan ÖZKAN³, Burcu SUNA⁴

Abstract

It is seen that some of the products used as part of a diagnosis or treatment in the field of health fall under the definition of medical device. It is known that the main goal in the production of medical devices is diagnosis and treatment, although they are produced for different uses and purposes in order to meet a mandatory need in the development process of human history. In the technological change and development of medical devices to the point they have reached today, the scientific curiosity of the opinion holders, as well as, the impact of the experience and knowledge obtained from clinical studies should not be ignored. In the updated legislation on medical devices recently, it is considered to come into prominence that obtaining product-specific clinical data and, clinical follow-up for monitoring the effectiveness and safety of products on the market. In this sense, it has become necessary to conduct clinical investigations at the point of obtaining product-specific clinical data for many medical devices. Turkey will be carried out in the medical device clinical investigation from the Ministry of Health to initiate Turkey Medicine and Medical Devices Agency should be approved. Applications are evaluated within the scope of the Medical Device Clinical Investigation Regulation published in the Official Gazette dated 06.09.2014 and numbered 29111, and In Vitro Diagnostic Medical Device Regulation and Medical Device Regulation published in the Official Gazette dated 02.06.2021 and numbered 31499 (repetitive). In this review, developments in medical device clinical research from past to present, legal regulations and application processes are evaluated. It has been determined that there is no obstacle to the initiation and execution of medical device clinical trials in Turkey, and that there are many facilitating factors in this area.

Key words: Medical device, clinical trial, clinical study, ethics committee

1. Research Assistant, İstanbul University Cerrahpaşa, Faculty of Health Sciences, Healthcare Management, faruk.yilmaz@iuc.edu.tr, [https:// orcid.org/0000-0001-7398-8302](https://orcid.org/0000-0001-7398-8302)
2. Research Assistant, İstanbul University Cerrahpaşa, Faculty of Health Sciences, Healthcare Management, anihande.mete@iuc.edu.tr, [https:// orcid.org/0000-0002-4077-2895](https://orcid.org/0000-0002-4077-2895)
3. Research Assistant, İstanbul University Cerrahpaşa, Faculty of Health Sciences, Healthcare Management, buse.turkon@iuc.edu.tr, [https:// orcid.org/0000-0002-6978-6377](https://orcid.org/0000-0002-6978-6377)
4. Lecturer, İstanbul Bilgi University, Faculty of Health Sciences, ozgurince@yahoo.com, [https:// orcid.org/0000-0002-6875-9115](https://orcid.org/0000-0002-6875-9115)

Received : 19.04.2022

Accepted : 07.06.2022

Cite This Paper:

Hocaoğlu, A., Topuz, F., Özkan, G., Suna, B. (2022). *The Processes in Medical Device Clinical Investigations*. Eurasian Journal of Health Technology Assessment, 6(1):35-45.

1. Giriş

Günümüzde tıbbi cihaz tanımı altında piyasaya arz edilen ürünlerin bir kısmının esasen insanlık tarihinin başlangıcı ile birlikte kullanılmaya başlandığı düşünülmektedir. Yapılan kazı çalışmalarında bulunan kafataslarında rastlanan “trepenasyon” olarak adlandırılan beyin delme ameliyatlarına dair izler, Anadolu’da yapıldığı bilinen ilk tıbbi girişimlerdir. Trepenasyon, kafatasından açılan bir delikle beyne ve damarlara zarar vermeden kemik yapının bir kısmının çıkarılması işlemi olarak bilinmektedir. Bu işlem sırasında kullanılan aletlere ise “trepan” adı verilmiştir (Özbek, 1998; Yalçın vd., 2016).

Edwin Smith Papirüsü, cerrahi alanında şimdiye kadar keşfedilen en önemli tıbbi eserlerden biridir. Bu eser, beyin cerrahisi ile ilgili birçok terimin ilk yazılı kayıdır. Yapısal özellikleriyle M.Ö. 1600’e ait olduğu düşünülen bu eserin daha eski dönemlerden bilgiler içerdiği, bu orjinal verilerin ise M.Ö. 3000-2500 yıllarını ait olduğu değerlendirilmektedir. Bu eserde, "fire drill" diye bilinen bir alet ile koterize (yakma) edilmiş sekiz tümör vakasına yer verildiği görülmektedir (Atıcı vd., 2010).

Tarihsel süreçte gelişim gösteren sağlık alanında kullanılan ürünlerin aynı zamanda klinik çalışmalara konu edildiği görülmektedir. Bugünkü disiplinle yapıp yapılmadığı bilinmese de, klinik çalışmaların ilk yazılı örneklerine Tevrat’da rastlanmaktadır. Tevrat’da “Dailein; Kral tarafından önerilen et ve şarap yerine 10 gün boyunca baklagiller ve su ile beslenerek sağlığını koruyabildiğini krala göstermiş olduğu” ifade edilmektedir (Oberbaum vd., 2011).

Klinik araştırmaların erken örnekleri Yunanlılardan önce gelse de, modern tıbbın atası olarak kabul edilen Hipokrat (M.Ö. 460-370) araştırmacılar için gerekli olan sıkı tıp disiplini ortaya koymuştur. Hipokrat, o güne kadar uygulanan geleneksel tedavi yaklaşımının aksine bilimsel bir tıp anlayışı ortaya koymuştur. Bu anlayışını da gözleme, deneyime ve akılcılığa dayandırarak *Corpus Hippocraticum* (Hipokrat külliyatı) adlı eserler dizisinde açıklamıştır. Hipokrat, yirmi beşi ölümle sonuçlanmış kırk iki vakaya ait klinik gözlemlerini eserlerinde tüm doğruluğuyla aktarmış ve tıpta hastayı dikkatlice gözleme ve bulguları olabildiğince gerçekçi biçimde tam olarak kaydetmenin önemini vurgulamıştır (Uğurlu, 1997).

Antik Roma’nın en önemli hekimlerinden olan, hipokratik hekimliğin savunucularından anatomik ve fizyolojik deneylerle deneysel tıbbın temelini atan araştırmacıların başında yer alan Galen’in (M.S. 129-216), kapalı kafa yaralanmalarında beyinde basınca neden olan kemik parçalarını çıkarmaya yönelik cerrahi müdahalelerde buldukları bilinmektedir. (Durmaz, 2010).

7’nci yüzyılda yaşayan Bizanslı cerrah Paul'den (Paulus Aeginatae) etkilenecek bir cerrahi kitabı yazan 10’ncü yüzyıl Endülüs İslam cerrahı Ebu-Kasım Zehravi de kitabında alet resimlerine yer vermiştir. Zehrâvî, cerrahi aletlerin resimlerini çizerek tanıtan ilk cerrahdır. 200’e yakın cerrahi el aletini tasvir ederek, kullanım alanlarını detaylı bir şekilde anlatmıştır. Batılıların Albucasis olarak tanıdığı Zehravi’nin yazdığı Kitâbü’t-Tasrîf isimli eseri Avrupa ve İslam tıp kitapları arasında ameliyat aletlerini resimlerle tanıtan nadir yazma eserlerden biridir. Zehravi, ayrıca ameliyat aletlerinin nasıl sterilize edileceği hususunda detaylı anlatımlarda da bulunmuştur. Tedavilerin berber-cerrah denen kişiler tarafından yürütüldüğü bir dönemde cerrahi tıbbın bir dalı olarak görmüş, cerrahinin ve o dönemdeki cerrahî teknolojisinin gelişmesine büyük katkı sağlamış, cerrahî makas ve bıçaklar ile bistüri uçları ve farklı cerrahi el aletlerini bulmuş, aletlerin şekilleri kadar onların imalinde kullanılacak metallerin özellikleri üzerinde de önemle durmuştur (Durmaz, 2010; TDV İslâm Ansiklopedisi, 2013; Aktüel Arkeoloji, 2020).

10'ncü yüzyılda yaşamış olan Ebû Bekir Râzî (M.S. 860-925), tıp etiği ve gelişimi ile ilgili hususların oluşmasında önemli bir yere sahiptir. Klinik tıbbın üstadı kabul edilir. Yasal düzenlemelerin oluşmasından yaklaşık 1000 yıl önce Ahlâku't-tabîb adlı eserinde hekim-hasta ilişkisinde uyulması gereken kuralları hatırlatarak, "Tıpta kehanet olmaz, hekim her şeyi bilemez, hasta denek olarak kullanılamaz. Gerekmedikçe tedavide basit ilâçlarla yetinilmeli" demiştir. Râzî; "Hekim hastasının sırdaşı olmalı. Hekim hasta ile doğrudan diyalog kurmalı" şeklinde tavsiyelerde bulunur ve eğitimini almadan halkın sağlığını istismar edenleri "deccâl" olarak nitelendirmektedir. Bu hususların aslında bu gün tıp etiği veya araştırma etiği adı altında yazılı hale getirilen kuralların temelini oluşturduğu da söylenebilir (*TDV İslâm Ansiklopedisi*, 2007).

Hastaya ya da gönüllüye yapılacak işlemi anlaşılır bilgiler verilerek anlatan ve işlem için rıza almayı gösteren belge olarak kullanılan bugün onam ya da olur diye adlandırdığımız dokümanların ise Anadolu coğrafyasında "rıza senedi" altında yaklaşık 400 yıl öncesinde kullanıldığını görülmektedir (Demir, 2012).

18'inci yüzyılda özellikle Avrupa merkezli olarak başlayan sanayi devrimi hayatın birçok alanı için farklı ürünlerin üretilmesi ve kullanımını ortaya çıkarmıştır. Bu etki tıbbi cihaz alanına da yansımış ve icatlar döneminin başlamasına neden olmuş bu durum üretim ekosistemi içerisinde tıbbi cihaz üretim sektörünü oluşturmaya başlamıştır. Bu konuya en güzel örnek Röntgen cihazının icadı olarak gösterilebilir. Tıbbi cihaz icatlarındaki bu artış tıbbi cihaz araştırmalarına ve bu alandaki düzenlemelere olan ihtiyacı da ortaya çıkarmıştır.

Günümüzde araştırma ile ilgili uygulanan mevzuatın oluşturulması ve etik kuralların yazılı hale gelmesinde, Nurenberg Mahkemeleri ve bu mahkemelerin sonucunda oluşturulan 10 maddelik Nurenberg Kodu başlangıç noktası olarak kabul edilebilir. İkinci Dünya Savaşı sırasında Alman hekimlerin binlerce esiri yalancı tıbbi deneylerde onayları olmadan kullandıkları ve ölümlerine sebep oldukları suçlaması ile 9 Aralık 1945'te başlatılan yargılama sürecinde, hekimler savunmalarında bu konuda yazılı kurallar olmadığını, bu nedenle suçlu olmadıklarını iddia etseler de 1947'de 19 doktor suçlu bulunmuş ve yedisi 1948'de idam edilmiştir (Ertin, 2016).

Bu gelişmeler ışığında Dünya Tıp Birliği, insanlardan elde edilen ve kime ait olduğu belirlenebilen materyal veya veriler üzerinde yapılan araştırmalar da dahil olmak üzere, gönüllülerin yer aldığı tıbbi araştırmalar için etik ilkeler olan Helsinki Bildirgesi'ni 18. Dünya Hekimler Kongresi'nde 1964 yılında ilk kez yayımlamıştır. Bildirgenin amacı bugünkü haliyle en başta hekimlere yol göstermek olmakla birlikte Dünya Tıp Birliği, gönüllüler üzerinde yapılan tıbbi araştırmalarda yer alan diğer tarafları da bu bildirme ilkelerini benimsemeye teşvik etmektedir. Günümüzde klinik araştırmalar, bu bildirme ile belirlenen etik ilkeler temelinde yürütülebilmektedir. Helsinki Bildirgesi, günümüzdeki klinik araştırma düzenlemelerinin temelini oluşturmaktadır (*The World Medical Association*, 1964).

Teşhis ve tedavinin parçası olarak her geçen gün kullanım alanları artan tıbbi cihazları geliştirme çalışmaları, uzayan ortalama insan yaşam süresi ve hastaların yaşam kalitelerinin artırılmasına yönelik beklentilerin yükselmesi gibi nedenlerden dolayı artmıştır. Aynı zamanda ileri teknolojiye sahip tıbbi cihazların katma değer oranlarının yüksek olması da bu alana yapılan yatırımların artmasının bir nedeni olarak gösterilmektedir. Tıbbi cihaz alanında çok farklı disiplinlerden katılım ile Ar-Ge temelli tıbbi cihaz geliştirme çalışmaları dünyada birçok ülkede yapılmakta olup özellikle yazılım temelli erken teşhis ve tanı yöntemleri başta olmak üzere kişiye özel akıllı implant teknolojileri ve robotik cerrahi cihazları alanlarında daha yoğun olarak çalışmalar yapıldığı görülmektedir.

Bu tarihsel gelişim sürecinde cihazların geliştirilmesi aşamasında yapılan klinik araştırmalarda uyulması gereken kuralları belirleyen yazılı mevzuatın oluşması kaçınılmazdır. Tüm araştırmaların bu kurallara uygun olarak yapılması, insan sağlığına doğrudan etkisi olan bu ürünlerin risklerinin minimize edilmesi ve piyasaya güvenli ve etkili cihazların arz edilebilmesi için bir gerekliliktir.

2. Tıbbi Cihaz Tanımı ve Tıbbi Cihaz Araştırmaların Kapsamı

Bir araştırmacı tarafından tasarlanan ve geliştirilen sağlık ürününün doğru tanımlanması ve konumlandırılması büyük önem taşımaktadır. Çünkü bu konumlandırma, hem araştırmacı hem de imalatçı açısından takip edilmesi gereken aşamaları ve uyulması gereken yasal düzenlemeleri belirlemektedir.

Herhangi bir hastalığın teşhisi, tedavisi ya da önlenmesinde kullanılan, kullanıldığı yerlerde fiziksel ya da mekanik bir etki ile kullanım amacını gerçekleştiren ürünler “Tıbbi Cihaz” olarak adlandırılmaktadır. Bununla birlikte “Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinde tıbbi cihaz aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

“1) Amaçlanan asli fonksiyonunu, insan vücudu içerisinde veya üzerinde farmakolojik, immünolojik veya metabolik etkiler ile sağlamayan fakat fonksiyonunu yerine getirirken bu etkiler tarafından desteklenebilen ve spesifik olarak;

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

tıbbi amaçlarından biri veya daha fazlası için, imalatçı tarafından insan üzerinde tek başına veya birlikte kullanılmak üzere tasarlanan alet, aparat, teçhizat, yazılım, implant, reaktif, materyal veya diğer malzemeleri,

2) Gebeliğin önlenmesine veya desteklenmesine yönelik cihazları,

3) 1 inci maddenin ikinci fıkrasında atıfta bulunulan cihazların ve bu bendin (1) numaralı alt bendinde atıfta bulunulan cihazların temizliği, dezenfeksiyonu veya sterilizasyonu için özel olarak tasarlanan ürünlerdir.” (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 2018; TC Resmî Gazete, 2021).

İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinde ise in vitro tanı cihazı (İn vitro tanı amaçlı tıbbi cihaz) aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

“Yalnızca veya esas olarak;

- 1) Fizyolojik veya patolojik bir sürece veya duruma ilişkin,*
- 2) Konjenital fiziksel veya zihinsel bozukluğa ilişkin,*
- 3) Tıbbi bir duruma veya hastalığa yatkınlığa ilişkin,*
- 4) Potansiyel alıcılar için güvenlik ve uyumluluğu belirlemeye yönelik,*
- 5) Tedavi cevabını veya reaksiyonlarını tahmin etmeye yönelik,*

6) Tedavi tedbirlerini tanımlamaya veya izlemeye yönelik,

hususlardan biri veya daha fazlası hakkında bilgi sağlamak amacıyla, kan ve doku bağışları dâhil olmak üzere, insan vücudundan elde edilen numunelerin incelenmesinde imalatçı tarafından *in vitro* olarak kullanılması amaçlanan, gerek tek başına gerekse birlikte kullanılan, reaktif, reaktif ürün, kalibratör, kontrol materyali, kit, alet, aparat, ekipman parçası, numune kapları, yazılım veya sistem olan tıbbi cihazlardır.” (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 2018; TC Resmî Gazete, 2021).

Bu tanımların doğru irdelenmesi ve geliştirilen ürünün tıbbi cihaz tanımlarına uyup uymadığı konusunda doğru bir değerlendirme yapılması zorunludur. Geliştirilen ürünün tıbbi cihaz kapsamında değerlendirilmesi gerektiği anlaşıldıktan sonra ise gelişim sürecinde gerçekleştirilecek olan araştırmaların kapsamının ve bu konudaki düzenlemelerin anlaşılması çok önemlidir.

3. Klinik Araştırma Yapma Zorunluluğu ve İlgili Yasal Düzenlemeler

Klinik araştırmalar, tıbbi veya biyolojik birikimimizin artması ve insanlardaki hastalıklara karşı yeni tedavi, teşhis yöntemlerinin geliştirilmesi açısından en güvenli ve hızlı yöntem olarak değerlendirilmektedir. Piyasaya arz edilecek tıbbi cihazların etkili ve güvenli olduğunu gösterebilmek için bilimsel kanıtları oluşturmanın en temel yolu da klinik araştırmalardır. İnsan sağlığı söz konusu olunca da bilimsel kanıtlara dayalı bir yol izlemek en kaçınılmaz ve geçerli yoldur.

Bilindiği üzere; Türkiye ile Avrupa Birliği (AB) arasında Gümrük Birliği’ni tesis eden 1/95 sayılı Ortaklık Konseyi Kararı (OKK) ile 2/97 sayılı Ortaklık Konseyi Kararları kapsamında Türkiye’nin AB’nin Ürünlere İlişkin Teknik Mevzuatını iç hukukuna dâhil etmesi gereken ürün grupları içerisinde tıbbi cihazlar da yer almaktadır (TC Ticaret Bakanlığı, 2020). 90’lı yılların başlarında AB üye ülkelerinde, 2003 yılı sonrası da Türkiye’de uygulanmaya başlayan tıbbi cihaz düzenlemeleri kapsamında özellikle ürün güvenliği ile ilgili hususlarda yaşanan olumsuzluklar nedeniyle; Avrupa Parlamentosu ve Konseyi, yüksek güvenlik ve sağlık seviyesi sağlamak ve tıbbi cihazlara yönelik sağlam, şeffaf, öngörülebilir ve sürdürülebilir bir düzenleyici çerçeve oluşturmak amacıyla 2012 yılında tıbbi cihaz mevzuatı hazırlanmasına yönelik çalışmaları başlatmıştır. 2017 yılında son hali verilen 2017/745 ve 2017/746 sayılı regülasyonlar AB’nin yeni tıbbi cihaz yasal düzenlemeleri olarak yayımlanmıştır.

Hazırlanan yeni düzenlemede;

- Piyasaya arz süreçlerinde üreticilerin, dağıtıcıların ve yetkili temsilcilerin sorumlulukların artırılması,
- Mevzuata uyumdan sorumlu personel bulundurma zorunluluğu,
- Piyasaya arz edilen ürünler için klinik takip zorunluluğunun getirilmesi,

hususlarının öne çıktığı görülmektedir.

Bu doğrultuda Türkiye’nin AB’nin tıbbi cihaz mevzuatına uyum sağlaması çalışmaları sonucu, tıbbi cihazlar alanında AB’de uygulanan mevzuat Türkiye’de tam uyumlu hale getirilmiş olup AB’nin 2017/745 ve 2017/746 sayılı tıbbi cihaz regülasyonları Türkiye’de eşzamanlı olarak uygulanır hale getirilmiştir (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 2021).

Türkiye’de klinik araştırmalar ile ilgili hususlar 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununu Ek Madde 10’nda hükme bağlanmıştır (TC Resmî Gazete, 1987). Bu Kanuna dayanılarak Türkiye özelinde tıbbi cihaz klinik araştırmalarının başlatılabilmesi konularında

kolaylaştırıcı bir unsur olması ve bu konudaki esasların belirlenmesi amacıyla Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği hazırlanmış ve 06.09.2014 tarihli ve 29111 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak uygulanmaya başlamıştır (*TC Resmî Gazete*, 2014). 02.06.2021 tarih ve 31499 sayılı Resmi Gazete’de Tıbbi Cihaz Yönetmeliği ve İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliği yayımlanmış ve uygulanmaya başlanmıştır. Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinde tıbbi cihaz klinik araştırmaları ile ilgili, İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinde ise insandan alınan numuneler ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ile ilgili oldukça ayrıntılı bilgiler bulunmaktadır (*TC Resmî Gazete*, 2021).

Zikredilen mevzuatta yeni bir tıbbi cihazın güvenliliğinin ve etkililiğinin klinik çalışmalar ile gönüllülerde gösterilmesi ve elde edilen veriler ile güvenli bir şekilde piyasaya arz edilebilmesi zorunlu tutulmuştur. Cihazların normal kullanım koşulları altında, genel güvenlilik ve performans gerekliliklerine uygunluğunun doğrulanması ile istenmeyen yan etkilerin ve fayda/risk oranının kabul edilebilirliğinin değerlendirilmesinin gerektiği hallerde yeterli linik kanıt sağlayan klinik verilere dayanması gerekliliği hüküm altına alınmıştır.

Konu ile ilgili olarak “TS EN ISO 14155 İnsanlar için Tıbbi Cihazların Klinik Araştırması - İyi Klinik Uygulamaları Standardı” yayınlanmış olup bu standart tıbbi cihaz klinik araştırmalarında İKU (iyi klinik uygulamaları) olarak kabul edilip uygulanmaktadır (*ISO*, 2020). Bir diğer yayınlanmış standart olan “TS EN 13612 Vücut Dışı Kullanılan Tıbbi Tanı Cihazları - Performans Değerlendirmesi Standardı” ise in-vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılacak performans değerlendirme çalışmaları için uygulanmaktadır (*TSE*, 2009).

Tüm bu düzenlemeler irdelendiğinde klinik çalışmaların yürütülmesi açısından sürecin baştan sona tanımlandığı, destekleyicilerin ve araştırma ekiplerinin sorumluluklarının belirlendiği görülmektedir.

4. Türkiye’de Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmalarında Başvuru ve İzin Süreci

Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu ve 4 sayılı Cumhurbaşkanlığı Kararnamesi uyarınca; Türkiye’de yürütülecek tıbbi cihaz klinik araştırmalarının başlatılabilmesi için Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK), Tıbbi Cihaz ve Kozmetik Ürünler Başkan Yardımcılığı, Tıbbi Cihaz Onaylanmış Kuruluşlar ve Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığına başvuru yapılarak izin alınması gerekmektedir (*TC Resmî Gazete*, 2014; *TC Resmî Gazete*, 2018; *Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu*, 2018).

TİTCK’ya yapılacak olan başvuru gerçek kişi veya tüzel kişi olan destekleyici veya destekleyicinin Türkiye’de yerleşik olarak bulunmadığı durumlarda yetkilendirdiği sözleşmeli araştırma kuruluşu (SAK) tarafından yapılmaktadır. Destekleyici bir firma gibi ticari kurum/kuruluş, bir dernek gibi kâr amacı gütmeyen ticari olmayan kurum/kuruluş veya bir araştırmacı olabilir. Burada destekleyici kavramı sadece araştırmayı fonlayan kişi veya kuruluş olarak düşünülmemelidir. Genel manada, bir araştırmanın yürütülmesi konusundaki sorumluluğu alan gerçek veya tüzel kişiler destekleyici olarak adlandırılır (*TC Resmî Gazete*, 2014; *Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu*, 2018).

Başvuru için gerekli olan tüm belgeler tıbbi cihaz yönetmelikleri, İKU Kılavuzu, TS EN ISO 14155 veya TS EN 13612 standartlarına uygun olarak hazırlanır. Temel olarak hazırlanması gereken başlıca belgeler aşağıdaki gibidir:

- Başvuru Formu (yürütülecek araştırmanın özetlendiği ve idari bilgilerin verildiği belge),
- Araştırmacı Broşürü (araştırma amaçlı cihaza ilişkin araştırmayla alakalı ve başvuru anında mevcut olan klinik ve klinik dışı bilgileri içeren belge),

- Klinik Araştırma Planı (Protokol) (klinik araştırmaya yönelik gerekçeyi, amaçları, tasarım metodolojisini, izlemeyi, yürütmeyi, finansmanı, kayıt tutmayı ve analiz yöntemini düzenleyen belge),
- Sigorta (CE işareti taşıyan ve tıbbi cihazın imalatçısı tarafından belirtilen kullanım amacı doğrultusunda yapılan tıbbi cihaz klinik araştırmalarında etik kurulun fayda-risk oranına göre uygun görmesi şartı ile sigorta aranmaz),
- Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu dâhil gönüllü bilgilendirme/olur formları.

Bu belgeler bir araştırmanın yürütülebilmesi için gerekli asgari belgeler olup etik kurul ve TİTCK başvuruyu değerlendirme aşamasında veya öncesinde ek bilgi ve belge talep edebilmektedir (*TC Resmî Gazete*, 2014; *TC Resmî Gazete*, 2021; *Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu*, 2015; *ISO*, 2020; *TSE*, 2009; *Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu*, 2018).

4.1. Tıbbi Cihaz Klinik Araştırma Süreci

Bir tıbbi cihaz klinik araştırmasının başlatılabilmesi için öncelikle araştırmasının detaylı bir şekilde planlanarak tasarlanmış olması gerekmektedir. Bu süreçten sonra araştırmaya ilişkin belgeler hazırlanır. Tıbbi cihaz klinik araştırmalarının başlatılabilmesi için hazırlanan tüm bu belgelerin etik kurul onayı ile birlikte TİTCK'ya sunulması gerekmektedir. Araştırma TİTCK'nın izin vermesi neticesinde başlatılabilir (*TC Resmî Gazete*, 2014; *Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu*, 2018).

4.2. Performans Değerlendirme Çalışmaları (PDD) Süreci

Süreç tıbbi cihaz klinik araştırmalarında olduğu gibi çalışmanın planlanması ve tasarlanması ile başlamaktadır. Performans değerlendirme çalışmalarının başlatılabilmesi için ise hazırlanan tüm belgelerin etik kurul onayı ile birlikte TİTCK'e bildirilmesi gerekmektedir (*Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu*, 2018; *TC Resmî Gazete*, 2021).

4.3. Türkiye'de Etik Kurullar

Tıbbi cihaz araştırmaları için hazırlanan başvuru dosyaları ile Klinik Araştırmalar Etik Kurullarına başvuruda bulunur. Etik kurullar gönüllülerin hakları, güvenliği ve esenliğinin korunması amacıyla araştırma ile ilgili diğer konuların yanı sıra gönüllülerin bilgilendirilmesinde kullanılacak yöntem ve belgeler ile bu kişilerden alınacak olurlar hakkında bilimsel ve etik yönden değerlendirme yapmak amacıyla, üyelerinin çoğunluğu doktora veya tıpta uzmanlık seviyesinde eğitilmiş sağlık meslek mensubu olan, iyi klinik uygulamaları ve klinik araştırmalar hakkında temel eğitim almış en az yedi ve en çok on beş üyeden oluşturulur. Bu şartları sağlayan etik kurullar, TİTCK'nın onayı ile faaliyete başlayabilir. Etik kurullar, araştırma başvurularını bilimsel ve etik yönden değerlendirme ve karar verme hususlarında bağımsızdır. Bu konuda hiçbir organ, makam, merci veya kişi, etik kurullara emir ve talimat veremez. Bununla birlikte çalışma usul ve esasları açısından ise TİTCK'ya karşı sorumludurlar (*TC Resmî Gazete*, 2014; *Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu*, 2018).

4.4. Araştırmanın Yürütülmesi ve Sonuçlandırılması

Araştırma ekibi ve destekleyici, gönüllülerin esenliği ve haklarını her daim araştırma elde edilmek istenen amacın önünde tutmalıdır. Araştırmaya katılması beklenen gönüllünün veya bilgilendirilmiş gönüllü oluru gönüllünün veremediği durumda yasal vasisinin, araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş gönüllü oluru yazılı olarak vermesi şarttır. Klinik araştırmaya iştirak etmesi için, gönüllü veya gerektiği hallerde gönüllünün yasal vasisi

üzerinde, mali nitelikte olanlar da dâhil olmak üzere nüfuzun kötüye kullanılmaması veya teşvik edici unsurların kullanılmaması gerekmektedir.

Araştırmalar yürürlükteki düzenlemelere ve iyi klinik uygulamalarına uygun şekilde yürütülür, izlenir ve takip edilir. Araştırmadan elde edilen veriler düzenli, izlenebilir ve tutarlı bir şekilde sistematik olarak kaydedilir. Tüm belgeler ve kayıtlar mevzuatta belirlenen süre boyunca arşivlenir. Araştırma ekibi ve destekleyici, araştırmacının yürütülmesi esnasında etik kurul ve TİTCK'ya bildirilmesi gereken tüm bilgileri zamanında bildirir. Gerekli durumlarda araştırmada yapılmak istenen önemli değişiklikler için etik kurul onayı ve TİTCK izni alınmalıdır.

Araştırmada kaydedilen veriler bilimsel esaslara uygun şekilde analiz edilir ve raporlanır. Bu raporlar, araştırmacının sonucundan bağımsız olarak bilimsel esaslara uygun bir dergide yayımlanmalıdır (*TC Resmî Gazete*, 2014; *Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu*, 2018; *TC Resmî Gazete*, 2021).

5. Klinik Araştırmalarda Farklı Ülkelerdeki Uygulamalar

NIH tarafından hazırlanan “clinregs.niaid.nih.gov” web adresinde temel ilkeleri Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ile belirlenen klinik araştırmalar ile ilgili farklı ülkelerin klinik araştırma mevzuatları ve klinik araştırmalara yaklaşımları hakkında karşılaştırmalı olarak yapılan değerlendirmede temel hususların birçok ülkede benzerlik gösterdiği görülmüştür.

Aşağıda yer alan değerlendirme tablosundan da anlaşılacağı üzere tüm ülkelerde klinik araştırmacının başlatılabilmesi için öncelikle etik kurul tarafından çalışmaların etik ve bilimsel olarak değerlendirilmesinin bir şart olarak tanımlandığı, yasal düzenlemelerin ise yetkili otoritelerin çalışmaları değerlendirecek ya da kayıt altına alacak şekilde yapılandırıldığı görülmektedir.

Tablo 1. Ülke Uygulamaları.

Ülke Adı	Etik kurul izni	Etik kurul	Yetkili Otorite İzni ya da Bildirim	Başvuru ücreti	Yetkili Otorite
Türkiye	Zorunlu	Yerel	Zorunlu	Var	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK)
Güney Afrika Cumhuriyeti	Zorunlu	Merkezi	Zorunlu	Var	Güney Afrika Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu (SAHPRA)
Avustralya	Zorunlu	Yerel	Zorunlu	Var	Terapötik Mallar İdaresi (TGA)
İngiltere	Zorunlu	Yerel	Zorunlu	Var	İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu (MHRA)
Kanada	Zorunlu	Yerel	Zorunlu	Yok	Sağlık Kanada (HC)
A.B.D	Zorunlu	Yerel	Zorunlu	Yok	Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)
Çin	Zorunlu	Yerel	Zorunlu	Yok	Ulusal Medikal Ürünler İdaresi (NMPA)
Hindistan	Zorunlu	Yerel	Zorunlu	Var	Merkezi Uyuşturucular Standart Kontrol Örgütü (CDSCO)
Tanzanya	Zorunlu	Merkezi	Zorunlu	Var	Tanzanya Gıda ve İlaç Kurumu (TFDA)
Uganda	Zorunlu	Merkezi	Zorunlu	Var	Ulusal İlaç Kurumu (NDA)
Brezilya	Zorunlu	Yerel	Zorunlu	Var	Ulusal Sağlık Gözetleme Ajansı (ANVISA)

Kaynak: <https://clinregs.niaid.nih.gov/> web sitesinde yer alan verilerden yararlanılarak oluşturulmuştur.

6. Sonuç

Tıbbi cihazlar için en iyi klinik veri elde etme yöntemi, mevzuatta belirlenen şartlara uygun olarak yapılan ürüne özel klinik araştırmalardır. Tıbbi cihaz düzenlemelerinde yer alan tıbbi cihazların risk grupları ile orantılı piyasaya arz öncesi klinik çalışmalar ile piyasaya arz sonrası klinik performans ve güvenilirliklerinin izlenmesine yönelik zorunluluklar, bu alanda yapılacak çalışmaların önemini artırmıştır. Tıbbi cihazların yeni düzenlemelere uygun olarak piyasaya arz edilebilmesi, mevzuat gerekliliklerinin tamamının yerine getirilebilmesiyle mümkündür. Bu süreçteki en önemli basamaklardan birinin klinik çalışmalar ve değerlendirmeler yapılması zorunluluğu olduğu unutulmamalıdır. Bu noktada dikkat edilmesi gereken diğer önemli husus ise klinik çalışma sürecinde yeterli zaman ve kaynağa ihtiyaç duyulmasıdır. Bu kapsamda, imalatçıların zaman ve kaynak gereksinimlerini dikkate alarak, cihazlara ilişkin yeterli klinik kanıtı ortaya koyabilmesinde gerekli klinik araştırmaları tasarlaması ve yürütmesi, cihazların piyasaya arz sürecinin devamlılığı açısından büyük önem taşımaktadır. Tıbbi cihaz klinik araştırmalarında tanımlanmış ve iyi kurgulanmış süreçler, geçmişten günümüze tıbbi cihaz klinik araştırmalarında meydana gelen olumlu gelişmeler ve ulusal mevzuatın Avrupa Birliği müktesebatı ile uyumlu olması göz önüne alındığında, Türkiye’de tıbbi cihaz klinik araştırmaları için kolaylaştırıcı birçok unsurun olduğu değerlendirilmektedir.

Kaynakça

1. *Aktüel Arkeoloji*. (5 Haziran 2020). Antik Tıp Aletlerinin Kısa Hikâyesi. <https://aktuelarkeoloji.com.tr/kategori/arkeoloji/antik-tip-aletlerinin-kisa-hiyakesi>. Erişim tarihi: 03 Ocak 2022.
2. Atıcı, T., Atıcı, E., & Şahin, N. (2010). Geçmişten günümüze cerrahi dikiş ipliklerinin tarihsel gelişimi. *Turkish Journal of Surgery/Ulusal Cerrahi Dergisi*, 26(4).
3. Demir, A. (2012). Konya Şer’iyye Sicillerinde Rıza Senedi Örnekleri (1659-1749). *History Studies International Journal of History*, 4(Özel Sayı), 31-46.
4. Durmaz, M. (2010). *Bergamalı Lokman Hekim Galenos*. İzmir: Çağdaş Matbaa.
5. Ertin, H. (2016). İnsan Üzerindeki Deneyler ve İlgili Etik – Yasal Metinler. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, 21(3), 223.
6. ISO. (30 Temmuz 2020). ISO 14155:2020 - Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice. <https://www.iso.org/standard/71690.html>. Erişim tarihi: 28 Ocak 2022.
7. Oberbaum, M., Lysy, J., & Gropp, C. (2011). Nebuchadnezzar to the randomized controlled trial-- milestones in the development of clinical research. *Harefuah*, 150(8), 668–686.
8. Özbek, M. (1998). Çayönü’nde kafatası delgi operasyonu. *Hacettepe Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Dergisi*, 15(Özel Sayı), 109-216.
9. *TC Resmî Gazete*. (1987). 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununu. <https://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/19461.pdf>. (Sayı: 19461), Erişim tarihi: 28 Ocak 2022.
10. *TC Resmî Gazete*. (6 Eylül 2014). Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/09/20140906-3.htm>. (Sayı: 29111), Erişim tarihi: 28 Ocak 2022.
11. *TC Resmî Gazete*. (15 Temmuz 2018). Bakanlıklara Bağlı, İlgili, İlişkili Kurum ve Kuruluşlar ile Diğer Kurum ve Kuruluşların Teşkilatı Hakkında Cumhurbaşkanlığı Kararnamesi (Kararname Numarası: 4) <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2018/07/20180715.htm>. (Sayı: 30479), Erişim tarihi: 28 Ocak 2022.

12. *TC Resmî Gazete.* (2 Haziran 2021). Tıbbi Cihaz Yönetmeliği ve İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliği. (Sayı: 31499 (mükerrer)) <https://www.resmigazete.gov.tr/fihrist?tarikh=2021-06-02&mukerrer=1>. Erişim tarihi: 28 Ocak 2022.
13. *TC Ticaret Bakanlığı.* (18 Eylül 2020). Ticaret Bakanlığı. <https://ticaret.gov.tr/dis-iliskiler/avrupa-birligi/hukuki-metinler>. Erişim tarihi: 07 Ocak 2022.
14. *TDV İslâm Ansiklopedisi.* (2007). Türk Diyanet Vakfı İslam Ansiklopedisi Ebû Bekir Râzî. <https://islamansiklopedisi.org.tr/razi-ebu-bekir>. Erişim tarihi: 03 Ocak 2022.
15. *TDV İslâm Ansiklopedisi.* (2013). Türk Diyanet Vakfı İslam Ansiklopedisi Zehrâvî. <https://islamansiklopedisi.org.tr/zehravi>. Erişim tarihi: 03 Ocak 2022.
16. *TSE.* (12 Şubat 2009). TS EN 13612 Vücut Dışı Kullanılan Tıbbi Tanı Cihazları - Performans Değerlendirmesi Standardı. <https://intweb.tse.org.tr/standard/standard/Standard.aspx?053107106111065067115113049116090107100056052055108081090071086075069085047110067109075073081116103090081086073108065117084119099099047069105118056047110102104090051055065112078073079117121057>. Erişim tarihi: 28 Ocak 2022.
17. *Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu.* (13 Kasım 2015). Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu - İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu. <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/2150>. Erişim tarihi: 28 Ocak 2022.
18. *Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu.* (2018). Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu – Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları. <https://www.titck.gov.tr>; <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/klinik-arastirmalar>. Erişim tarihi: 28 Ocak 2022.
19. *Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu.* (18 Ekim 2021). Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu - Tıbbi Cihazlar Alanındaki Yetkili Temsilcilere İlişkin Duyuru. <https://www.titck.gov.tr/duyuru/tcokka-tibbi-cihazlar-alanindaki-yetkili-temsalciler-18102021223612>. Erişim tarihi: 28 Ocak 2022.
20. Uğurlu, M. C. (1997). Hipokrat. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 50(2), 67-78.
21. *The World Medical Association.* (1964). WMA Declaration of Helsinki. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>. Erişim tarihi: 28 Ocak 2022.
22. Yalçın, B. M., Pirdal, H., & Selçuk, Y. (2016). Anadolu Tıp Tarihi–Bölüm I. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 20(1), 33-44.