

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KALİTE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİMDALI
KALİTE MÜHENDİSLİĞİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**TIBBİ CİHAZ SEKTÖRÜNDE KULLANILAN CİHAZLARIN RİSK
ANALİZİNDE MATEMATİKSEL MODEL TABANLI YENİ BİR
YAKLAŞIM**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN

EZGİ GÜLER

ANKARA - 2020

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KALİTE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİMDALI
KALİTE MÜHENDİSLİĞİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**TIBBİ CİHAZ SEKTÖRÜNDE KULLANILAN CİHAZLARIN RİSK
ANALİZİNDE MATEMATİKSEL MODEL TABANLI YENİ BİR
YAKLAŞIM**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN

EZGİ GÜLER

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞRETİM ÜYESİ ESRA DİNLER

ANKARA - 2020

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Kalite Mühendisliği Anabilim Dalı Kalite Mühendisliği Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde EZGİ GÜLER tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 10/01/2020

Tez Adı: Tıbbi Cihaz Sektöründe Kullanılan Cihazların Risk Analizinde Matematiksel Model Tabanlı Yeni Bir Yaklaşım

Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu)

İmza

Doç. Dr. Canan HAMURKARAOĞLU (Başkan), Karabük Üniversitesi

Doç. Dr. Kumru Didem ATALAY, Başkent Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Esra DİNLER (Danışman), Başkent Üniversitesi

ONAY

Prof. Dr. Ö. Faruk ELALDI
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Tarih: ... / ... /

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: ... / ... / 20...

Öğrencinin Adı, Soyadı :

Öğrencinin Numarası :

Anabilim Dalı :

Programı :

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı :

Tez Başlığı :

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam sayfalık kısmına ilişkin, / / 20... tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %'dır.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:.....

Onay

... / ... / 20...

Öğrenci Danışmanı Unvan, Adı, Soyadı,

Canım aileme ve tüm sevdiklerime...

Ezgi GÜLER
Ankara – 2020

TEŐEKKÜR

Çalıőmam boyunca öneri ve desteklerini esirgemeyen danışmanım Sayın Dr.Öğr. Üyesi Esra DİNLER'e ve yüksek lisansımın her döneminde bakış açımı genişletmemi sağlayan Sayın Doç. Dr. Kumru Didem ATALAY'a,

Hayatımın her anında olduğu gibi tez dönemim boyunca her an yanımda olan ve beni her kararında, her adımında destekleyen canım ailem; annem Ayla GÜLER'e, babam Emin GÜLER'e, ablam Didem GÜLER'e,

Yüksek lisans eğitimim ve iş yaşamında desteklerini hep hissettiğim, beni bu alana yönlendiren ve bugün olduğum kişi olmamda çok büyük emekleri olan Fikret KÜÇÜKDEVECİ'ye ve Dilek AZELOĞLU'na,

Sevgisiyle, anlayıőıyla ve desteğiyle hep yanımda olan dayanağım, dostum Ceren ALBAYRAK'a,

Her konuda beni teşvik edip destekleyen, doğduğum günden beri yanımda olan canım dostum Batuhan ÖZER'e

Başkent serüvenim boyunca yanımda olan çok sevgili Selin SEZER'e ve Mert ÖZTÜRK'e

Ve hayatımda olan herkese,

Varlığınız ve desteğiniz için sonsuz teşekkürler...

ÖZET

Ezgi GÜLER

**TIBBİ CİHAZ SEKTÖRÜNDE KULLANILAN CİHAZLARIN RİSK
ANALİZİNDE MATEMATİKSEL MODEL TABANLI YENİ BİR YAKLAŞIM**

Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Kalite Mühendisliği Anabilim Dalı

2020

Kalite ve regülasyonların hayati önem taşıdığı tıbbi cihaz sektöründe, son yıllarda ürün kaynaklı hasta güvenliğinin tehlikeye girdiği skandallar sonrasında 2017/745 sayılı Tıbbi Cihaz Regülasyonu yayınlanmıştır. Bu regülasyona uyum süreci özellikle Türk üreticiler için çok önemli bir konudur ve oldukça katı gereklilikler içermektedir.

Bu tez kapsamında, 2017/745 Tıbbi Cihaz Regülasyonu, uyum sürecini kolaylaştırabilmek adına 2020 yılında yürürlükten kalkacak olan 93/42/EEC Tıbbi Cihaz Direkti ile karşılaştırılmış, ayrıca Amerika ve Avrupa'da tıbbi cihazların kalite yönetim sistemlerine bir bakış açısı sağlamak amacıyla FDA 21 CFR 820 yönetmeliği ve ISO 13485:2016 standardı karşılaştırması yapılmıştır.

Standart ve regülasyonun ortak odaklandığı konu olan risk yönetimi üzerine odaklanılmış ve tez kapsamında risk analizi için yeni bir matematiksel yöntem geliştirilmiştir. Geliştirilen bu yöntem, bir şirkette üretilen tıbbi cihaza uygulanmış ve sonuçlar elde edilmiştir. Cihazın hasta ve kullanıcılar üzerindeki risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörlerinin önem sıralamasının gerçekleştirilmesi matematiksel model ile yapılmıştır. Bu model ile hasta için oluşabilecek risklerin en aza indirilmesi ve göz önünde bulundurulması gereken risk türlerinin belirlenmesi amaçlanmış olup, yenilenecek risk yönetim standardı ISO 14971 için bir öneri niteliğindedir.

ANAHTAR KELİMELELER: Risk Analizi, Tıbbi Cihaz Regülasyonu, Risk Yönetimi, Doğrusal Karar Modeli, Taguchi

ABSTRACT

Ezgi GÜLER

A NEW MATHEMATICAL MODEL BASED APPROACH IN RISK ANALYSIS OF DEVICES USED IN THE MEDICAL DEVICE SECTOR

Baskent University, Institute of Science and Engineering

Department of Quality Engineering

2020

In the medical device industry where quality and regulations are vital, Medical Device Regulation No. 2017/745 has been published in recent years following scandals that endanger product safety. The process of compliance with this regulation is a very important issue especially for Turkish producers and it contains very strict requirements.

In this thesis, 2017/745 Medical Device Regulation has been compared with the 93/42/EEC Medical Device Directive which will be repealed in 2020 in order to facilitate the adaptation process and also FDA 21 CFR 820 regulation has been compared with the ISO 13485:2016 standard to provide an insight into the quality management systems of medical devices in USA and Europe.

Risk management, which is a common focus of standards and regulation, is focused on and a new mathematical method for risk analysis is developed within the scope of the thesis. This developed method was applied to a medical device manufactured in a company and the results were obtained. The mathematical model was used to determine the risk factors of the device on the patients and users and to make the ranking of these risk factors important. With this model, it is aimed to minimize the risks that may occur for the patient and to determine the types of risks that should be taken into consideration. The risk management standard to be renewed is a recommendation for ISO 14971.

KEYWORDS: Risk Analysis, Medical Device Regulation, Risk Management, Linear Decision Model, Taguchi

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması Türkiye’de tıbbi cihaz sektörü üreticilerinin değişen regülasyonlara uyum çerçevesinde ihtiyaç ve gereksinimlerinin belirlenmesini amaçlamaktadır. Ayrıca tasarım aşamasından itibaren tüm risklerin, firmanın yaşayacağı kısıtları da göz önünde bulundurarak indirgenmesi için planlamanın uygulanabilirliği incelenmek istenmiştir. Bu tez aynı zamanda ISO 14971 revizyonu için bir öneri olarak çalışılmış, çalışma tamamlanmadan ISO 14971:2019 standardı yayınlanmış olmasına karşın artık risklerin değerlendirilmesi için bu çalışmada kullanılan yöntemin üreticilere yol göstermesi hedeflenmektedir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLOLAR LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. TIBBİ CİHAZ SEKTÖRÜNDE UYGULANAN STANDARTLAR VE REGÜLASYONLAR.....	4
2.1. ISO 13485:2016 Tıbbi Cihazlarda Kalite Yönetim Sistemi	5
2.2. 21 CFR Bölüm 820 İyi İmalat Uygulamaları (Good Manufacturing Practices-GMP)	6
2.3. ISO 13485:2016 ve 21 CFR Bölüm 820 Karşılaştırması.....	9
2.4. 93/42/EEC Tıbbi Cihaz Yönetmeliği (Medical Device Directive-MDD)	11
2.5. 2017/745/EU Tıbbi Cihaz Regülasyonu (Medical Device Regulation-MDR)	13
2.6. 93/42/EEC Tıbbi Cihaz Yönetmeliği ve 2017/745/EU Tıbbi Cihaz Regülasyonu.....	15
2.6.1. Yapı ve kapsam değişiklikleri	16
2.6.2. Tanımsal değişiklikler	17
2.6.3. Sorumluluklarla ilgili değişiklikler	18
2.6.4. Yetkili temsilciler	18
2.6.4.1. İthalatçılar	19
2.6.4.2. Dağıtıcılar	20

2.6.4.3. İmalatçılar.....	21
2.6.5. İzlenebilirlik ile ilgili değişiklikler	23
2.6.6. Sınıflandırma kuralları ile ilgili değişimler	24
2.6.7. Ortak spesifikasyonlar ve harmonize standartlar	25
2.6.8. Uzman ekipler.....	25
2.6.8.1. Tıbbi cihaz koordinasyon grubu (medical device expert group- MDCG)	25
2.6.8.2. Uzman heyetleri.....	26
2.6.8.3. Onaylanmış kuruluşlardan sorumlu ulusal otorite.....	26
2.6.8.4. Ortak değerlendirme ekipleri	26
2.6.9. Mevzuata uyumdan sorumlu kişi	26
2.6.10. Onaylanmış kuruluşlar	27
2.6.11. Tekil cihaz tanımlama (unique device identification-UDI) sistemi	27
2.6.11.1. Avrupa tıbbi cihazlar veri tabanı (European Database on Medical Devices- EUDAMED).....	28
2.6.12. Genel güvenlik ve performans gereklilikleri ve temel gereklilikler farkları	29
2.6.13. Teknik dokümantasyon	31
2.6.14. Onaylanmış kuruluş atama sürecinde değişiklikler	31
2.6.15. Uygunluk değerlendirme prosedürleri.....	32
2.6.16. Klinik değerlendirme ve klinik araştırma süreçlerinde değişiklikler.....	32
2.6.17. Piyasaya arz sonrası gözetim ve piyasaya arz sonrası klinik takip süreçlerindeki değişiklikler (post marketing surveillance-PMS ve post marketing clinical follow up-PMCF).....	33
2.6.18. Vijilans sürecindeki değişiklikler	33
3. TIBBİ CİHAZ SEKTÖRÜNDE RİSK ANALİZİ	35
3.1. Risk Analiz Yöntemleri	37

3.2. Literatür Araştırması	40
4. YÖNTEM	43
5. SONUÇ	54
KAYNAKLAR.....	55
EKLER	
EK 1: Risk yönetim planı	
EK 2: Mühendislik değişiklik talep formu	
EK 3: Risk parametreleri	

TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Sorumlulukların Özeti	23
Tablo 2.2. MDD ve MDR Ek-1 Karşılaştırması	29
Tablo 4.1. Olasılık Seviyeleri	47
Tablo 4.2. Şiddet Seviyeleri	47
Tablo 4.3. Risk Parametrelerinin Belirlenmesi	48
Tablo 4.4. Zorluk Seviyeleri	49
Tablo 4.5. Risk Optimizasyon Modeli Sonuçları.....	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1 Tıbbi Cihazların CE İşaretleme Prosesi [22].....	13
Şekil 2.2 2017/745 MDR Geçiş Süreci (T.C. Sağlık Bakanlığı TİTCK Klinik Araştırmalar ve Onaylanmış Kuruluş Daire Başkanlığı, 2018)	14
Şekil 3.1 Risk Yönetim Prosesi [15]	36
Şekil 4.1 FDA Olumsuz Olay Veri Tabanı	44
Şekil 4.2 Veri Tabanı Cihaz Problemleri.....	45
Şekil 4.3 Sık karşılaşılan hatalar/arızalar	45
Şekil 4.4 Teknik Servis Tarafından Gönderilen Parçalar	46
Şekil 4.5 Üretim Uygunsuzluk Listesi.....	46
Şekil 0.1 FDA ve TGA Olumsuz Olay Veri Tabanları	3

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AB	Avrupa Birliği
CE	Avrupa Normlarına Uygunluk (Conformite European)
CDRH	Cihazlar ve Radyolojik Sağlık Merkezi'ni (Center for Devices and Radiological Health)
D	Keşfedilebilirlik (Detection)
DI	Sistem, Cihaz Tanımlayıcısı (Device Identifier)
ETA	Olay Ağacı Analizi (Event Tree Analysis)
EUDAMED	Avrupa Tıbbi Cihazlar Veri Tabanı (European Database on Medical Devices)
FDA	Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
FMEA	Hata Türü ve Etkileri Analizi (Failure Mode and Effects Analysis)
FTA	Hata Ağacı Analizi (Fault Tree Analysis)
GMP	İyi Üretim Uygulamaları (Good Manufacturing Practices)
HAZID	Tehlike Tanımlama (Hazard Identification)
HAZOP	Tehlike ve İşletilebilirlik Analizi (Hazard and Operability)
ISO	Uluslararası Standardizasyon Örgütü (International Standardization Organization)
MDD	Tıbbi Cihaz Direktifi (Medical Device Directive)
MDR	Tıbbi Cihaz Regülasyonu (Medical Device Regulation)
P	Olasılık (Probability)
PHA	Ön Tehlike Analizi
PI	Üretim Tanımlayıcısı (Production Identifier)
POF	Başarısızlık Olasılığı (Probability of Failure)
PRA	Birincil Risk Analizi (Preliminary Hazard Analysis)
RPN	Risk Öncelik Numarası (Risk Priority Number)
S	Şiddet (Severity)
STEP	Ardışık Zamanlanmış Olay Çizimi Tekniği (Sequentially Timed Event Plotting)
UDI	Tekil Cihaz Tanımlayıcı (Unique Device Identifier)
QSR	Kalite Sistem Düzenlemeleri (Quality System Regulations)

1. GİRİŞ

Sağlık sistemlerinin vazgeçilmez bileşeni olan tıbbi cihazlar, oldukça geniş bir ürün yelpazesini ve teknolojiyi içinde barındırırken, ilaç sektörü ile birlikte sağlık sektörünün en önemli ve anahtar bileşenlerindedir. Sağlık hizmetlerinin sunum, tanı ve tedavilerinin her alanında yer almakta ve kullanımı sürekli olarak artmaktadır. Hasta güvenliğini sağlayabilmek adına sayısı giderek artan bu cihazların güvenliğinden emin olmak, üreticiler ve yetkili otoritelerce oldukça önemlidir. Bu sebeple tıbbi cihaz sektöründe uygulanması zorunlu olan birçok standart ve yönetmelikler mevcuttur [1].

1947 yılında kurulan Uluslararası Standardizasyon Örgütü (International Standardization Organization-ISO) sürdürülebilir bir dünya için standartlar sloganı altında çalışan dünyanın en büyük standart geliştirme organizasyonudur [2]. 1980'lerde Uluslararası Standardizasyon Örgütü tarafından spesifik bir sektöre ait olmayan ilk kalite sistem standardı hazırlanmıştır. Bu standart eski kalite kontrol imajını, hatta Gıda ve İlaç İdaresi'nin (Food and Drug Administration-FDA) iyi üretim uygulamalarını (Good Manufacturing Practice-GMP) aşan bir hareket olmasına rağmen, çokta kapsamlı olmamıştır. 1994'te yayınlanan kalite yönetim sistemi standardının ilk revizyonundan sonra bunu takip eden iki yıl içerisinde ISO, sektöre dayalı standartlar oluşturmaya başlamıştır [3].

1994 yılında yayınlanan EN 46001/ISO 13485 standardı ise ISO 9000 Kalite Yönetim Sistemi gereklilikleri de dâhil olmak üzere tıbbi cihaz üreticileri için ek olarak özel gereksinimleri içeren sektöre dayalı bir standart olarak ilk temellerini atmıştır [4]. Daha sonra 2000 yılında ISO 9001 revize edilmiş ve 1994'te bulunmayan tasarım kontrolü ve servis hizmetleri bu yeni revizyona eklenirken, sürekli iyileştirme, müşteri memnuniyeti ve eğitim etkinliği gibi konular yine bu revizyonda da kapsam dışı kalmıştır. ISO 9001:2000 revizyonu da endüstriye özgü bir standart olmamış bu nedenle düzenleyici kurumlar tarafından kabul edilmemiştir. Bu eksikliğin giderilmesi için ISO 13485 standardı, 2003 yılında revize edilmiş ve tıbbi cihaz firmaları sektör olarak kalite kontrolü modelinden bu standart ile birlikte, kalite güvence modeline yönlendirilmiştir. Kalite güvence modeli, prosedürlere dayalı bir yaklaşıma dayanmaktadır. Bu yaklaşım ile kalite sisteminin yirmi temel unsurun her birini ele alan standart operasyon prosedürleri oluşturulmaktadır. Bunun yanı sıra bu yeni revizyonda süreç yaklaşımı ve risk yönetimi de dikkat çekmektedir [4].

Kalite Yönetim Sistemi oluşumunun yanı sıra, İngiltere ve Avrupa Topluluğu'ndaki tıbbi cihazların resmi düzenlemesi ise 1990'lı yıllarda başlamıştır. 1985 yılında Avrupa

Birliği'nin oluşturduğu "Yeni Yaklaşım" çerçevesinde CE işareti ortaya çıkmıştır. Bu işaret, tıbbi cihazların serbest dolaşımına imkân veren bir sağlık ve güvenliğik işaretidir [5].

Amerika Birleşik Devletleri'nde ise, tüm bu süreçleri düzenleyen Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration-FDA) en eski ve kapsamlı tüketici koruma kuruluşudur. Gıda ve İlaç İdaresi'nin yiyecek ve ilaç gözetimi, 1906'da başlamıştır. O zamandan beri FDA'nın insan ve veteriner ilaçlarının, biyolojik ürünlerin, tıbbi cihazların, radyasyon yayan ürünlerin, insan ve hayvan yemi ve kozmetik ürünlerinin geliştirilmesinin korunması ve desteklenmesi olarak rolü daha da genişlemiştir. 1970'lerde, Tıbbi Cihaz Değişiklikleri, Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasasına geçirilmiş ve halkın tıbbi cihazlarla ilgili daha fazla gözetim isteğinin sağlanması amaçlanmıştır. 1982'de ise FDA'da tıbbi cihazları ve radyasyon yayan ürünleri düzenleyen organizasyon birimleri, Cihazlar ve Radyolojik Sağlık Merkezi'ni (Center for Devices and Radiological Health-CDRH) oluşturmak üzere birleştirilmiştir [6].

Türkiye'de bu gelişmeleri yakından izleyerek, 2003 yılında Sağlıkta Dönüşüm Programı adı ile gerçekteştirilen reformlar ile köklü değişiklikler gerçekteşirmiştir.

Avrupa Birliği üyelik müzakereleri kapsamında ise değişim özellikle AB Sağlık Politikalarına uyum 2005 yılında büyük önem kazanmıştır [7].

Tüm bu standart, direktif ve regülasyonların temel amacı güvenliğe dayanmaktadır. Bu nedenle amaç gerçekten bu cihaza sağlık sektörünün ihtiyacı var mı sorusuna cevap aramak ve cihazla ilgili oluşabilecek riskleri olabildiğince düşürmeyi hedeflemektedir. Bu sebeple ISO 14971 Tıbbi cihazlar-Tıbbi cihazlara risk yönetiminin uygulanması standardı, tıbbi cihaz üreticileri için büyük önem arz etmektedir. Bu standart, bir imalatçının tıbbi cihazlarla birlikte olan tehlikeleri tanımlamak amacıyla cihazlarla ilgili riskleri tahmin etmeye, değerlendirmeye, kontrol etmeye ve bu kontrollerin etkinliğini izlemeye yönelik bir süreci kapsar. Bu standart, öncelikle hastaya yönelik ancak aynı zamanda da operatöre, diğer kişilere, başka bir donanıma ve ortama yönelik olan riskleri yöneten süreçlerle ilgilidir [8].

2011 yılında gerçekteştirilen ve literatür araştırmasının yapıldığı bir çalışmada, risk değerlendirme yöntemleri kantitatif, kalitatif ve karma olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada en çok kullanılan yöntemler detaylandırılmış ancak tüm sektörlerde ve tüm işletmelerde uygulanabilecek, her türlü prosese uygun bir risk değerlendirmesinin bulunmadığı ifade edilmiştir. Ayrıca her risk değerlendirmesi çalışmasının tehlikeleri değerlendirme ve uygulama yönteminin değerkenlik gösterdiği de ifade edilmiştir [9, 10].

Bu tez iki ana konu üzerine odaklanmakta olup üç bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde tıbbi cihaz sektöründe uygulanan standart ve regülasyonlar ve bu standartların karşılaştırılması, ikinci bölümde ise tıbbi cihaz sektöründe risk analizi yöntemleri ve geçmiş

alışmalar incelenmiştir. Üçüncü bölümde yenilenecek regülasyonlar doğrultusunda tıbbi cihazlara risk yönetiminin uygulanması standardına öneri niteliğinde olabilecek bir risk analizi geliştirilmiş ve bir tıbbi cihaz üreticisi için bu analiz uygulanarak sonuçlar elde edilmiştir.

2017/745 Tıbbi Cihaz Regülasyonu uyum süreci özellikle Türk üreticiler için çok önemli bir konu olup daha sıkı şartlar içeren düzenlemeler, risk yönetiminin tıbbi cihazlara uygulanmasına ilişkin ISO 14971 standardının da güncelleneceği anlamına gelmektedir. Üçüncü bölümde geliştirilen model ile insan için oluşabilecek risklerin en aza indirilmesi ve göz önünde bulundurulması gereken risk türlerinin belirlenmesi amaçlanmış ve geliştirilen yöntem ile üreticinin inisiyatifine bırakmadan kısıtlar göz önüne alınarak düşürülmesi gereken riskler önceliklendirilmiştir. Bu çalışmanın yenilenecek risk yönetimi standardına öneri niteliğinde olması amaçlanmıştır.

2. TIBBİ CİHAZ SEKTÖRÜNDE UYGULANAN STANDARTLAR VE REGÜLASYONLAR

5 Nisan 2017 tarihli ve (AB) 2017/745 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konsey Tüzüğü'ne göre [2017/745/MDR, s.15];

“Tıbbi cihaz, insan vücudu içerisinde veya üzerinde amaçlanan asli fonksiyonunu farmakolojik, immünolojik veya metabolik etkiler ile sağlamayan; fakat fonksiyonunu yerine getirirken bu etkiler tarafından desteklenebilen ve

- hastalığın; tanısı, önlenmesi, izlenmesi, tahmini, prognozu, tedavisi veya hafifletilmesi,
- yaralanma veya sakatlığın; tanısı, izlenmesi, tedavisi, hafifletilmesi veya kompanse edilmesi,
- anatomik bir yapının veya işlevin veya bir fizyolojik ya da patolojik sürecin veya durumun; araştırılması, ikame edilmesi veya modifikasyonu,
- organ, kan ve doku bağışları dahil olmak üzere, insan vücudundan elde edilen örneklerin *in vitro* muayenesi vasıtasıyla bilgi sağlanması,

özel 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 malzemedir.

Aşağıdaki ürünler de tıbbi cihaz olarak kabul edilir;

- Gebeliğin kontrolüne veya desteklenmesine yönelik cihazlar;
- Tanımlanan cihazların temizliği, dezenfeksiyonu veya sterilizasyonu için özel olarak tasarlanan ürünler. “ olarak tanımlanmıştır [11].

Bu tanım Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin tanımına benzerlik göstermektedir. Gıda ve İlaç Dairesi'nin tanımında ayrıca resmi Amerika Birleşik Devletleri ulusal formüller listesinde bulunma veya Amerika Birleşik Devletleri farmakopesi veya bunların herhangi bir eki olarak tanınma gerekliliği de bulunmaktadır.

Bu tanımların kapsamında ki her cihazın piyasaya arzı için belirli yasal gerek ve şartlar bulunmaktadır.

Tıbbi cihaz tasarım ve üretiminde hasta güvenliğini sağlayabilmek ve gereken asgari koşulları sağlamak amacıyla tıbbi cihaz regülasyonu ve tıbbi cihazlar için kalite yönetim sistem standartları oluşturulmuştur. Tıbbi cihaz yönetmeliklerinin geçmişi 1990'lı yıllara denk gelmektedir [12].

2012 yılında Avrupa Birliği komisyonuna tıbbi cihazların ve *in vitro* tıbbi tanı cihazlarının güvenliliğini sağlayabilmek için mevcut tıbbi cihaz yönetmeliklerini revize eden iki taslak sunulmuştur. Bu alanda yapılan revizyon ile tıbbi cihazların güvenli olarak piyasaya sunulması adına daha fazla aşama kaydedileceği belirtilmektedir. Ayrıca bu yeni regülasyonlar üreticiler tarafından ürünlerin klinik araştırmalarının yapılması adına yeni

yükümlülükler getirmesi nedeniyle de ürün güvenliğine ek olarak tıbbi cihazlarda inovasyonun artması da beklenmektedir [12].

Tıbbi Cihaz üreticileri, ISO 13485:2016 Kalite Yönetim Sistemini uygulayıp sürekliliğini sağlamalı ve ürünlerin CE markası alabilmesi için 93/42/EEC Tıbbi Cihaz Yönetmeliğine uyumlu olmalıdır. 93/42/EEC gereklilikleri Avrupa'ya ürün satışı için gerekli olup ISO 13485:2016 zorunlu olarak belirtilmese de ürün satışı yapabilmek için büyük önem arz etmektedir [13]. Amerika'ya satışta ise Gıda ve İlaç İdaresi tarafından denetim geçirilmektedir. Bu çalışmada ISO 13485:2016 ve 21 CFR Bölüm 820 gereklilikleri ve 2020 yılı itibariyle yürürlüğe girecek olan 2017/74 Tıbbi Cihaz Regülasyonu ve 93/42/EEC Tıbbi Cihaz Direktifi karşılaştırılmıştır. Bu sayede tıbbi cihaz üreticileri için bir geçiş planı oluşturmak hedeflenerek, regülasyon ve standardı karşılayacak şekilde risk yönetim faaliyetleri incelenmiştir.

2.1. ISO 13485:2016 Tıbbi Cihazlarda Kalite Yönetim Sistemi

Tıbbi Cihaz üreticileri için çok önemli iki standart, yakın zamanda 2015 ve 2016 sürümleriyle güncellenen ISO 9001:2015 ve ISO 13485:2016'dır. ISO 9001:2015, kalite yönetim sistemi için gereksinimleri belirleyen bir standarttır. İşletmelerin ve kuruluşların daha verimli olmalarına ve müşteri memnuniyetini artırmalarına yardımcı olur. ISO standartları her beş yılda bir gözden geçirilmekte ve gerektiğinde revize edilmektedir. Günümüzde iş dünyası ve kuruluşların karşılaştığı zorluklar, geçmişe göre çok farklıdır ve bu yeni ortamı dikkate alacak şekilde ISO standartları güncellenmektedir [14].

ISO 13485:2016 ise, özellikle müşterilerin ihtiyaç ve beklentilerini karşılamak için tıbbi cihazların üretimi ile ilgili özel koşulları içeren ISO 9001:2015 Kalite Yönetim Sistemi ile uyumlu uluslararası bir standarttır. ISO 13485:2016 standardı aynı zamanda CE markalama altyapısının yanı sıra ürünler için yasal garantileri ve işyerlerinin Avrupa Birliği'ne geçişte uyumunu da sağlamıştır [13].

Standart, işyerlerinde hurda oranlarının azaltılması ve tıbbi cihazların geri çağırımlarının azaltılmasını amaçlarken, işyerinde kalite bilincinin artırılması, tıbbi cihazlarla ilgili tasarım uygulamalarının geliştirilmesi, mevzuata uyum ve ihracatın artırılması gibi çeşitli faydalar sağlamaktadır [13].

ISO 13485:2016 standardı, aşağıda ifade edilen üç noktaya dayanarak, risk temelli uygulamaları belirler:

- Bir işletmenin operasyonel ve yönetim alanlarında gerçekleştirdiği eylemler, risk kontrolüne yönelik tedbirleri içermelidir.
- Şirketin operasyonlarını ve yönetimini yönlendiren kararlarda kritik faktörler risk ve fırsat (veya risk/fayda) kaynaklı sonuçlar olarak değerlendirilmelidir.
- Planlama; uygun eylemlerle, zorunlu ve elle tutulur, belgelendirilmiş bir faaliyet haline gelir ve yönetici düzeyinde karar vermede belirli aralıklarla gözden geçirilir.

Yazılımın validasyonu (geçerli kılması), dış kaynak kullanımı, tedarikçi kontrolleri ve gerçekleştirdikleri süreçlerde doğabilecek risklerle orantılı personelin eğitimi de göz önünde bulundurulması gereken riskler arasında olup standart boyunca birçok kez riskten bahsedilir.

Ürün planlama süreçlerinde risk dikkate alınmalıdır. Risk yönetimi faaliyetleri;

- Verifikasyon (doğrulama), validasyon (geçerli kılma) ve revalidasyon (yeniden geçerli kılma),
- Ürün gerçekleştirmede risk yönetimi dokümantasyonu,
- İzleme, test ve izlenebilirlik,
- Düzeltici faaliyetler ve önleyici faaliyetler, gibi süreçlerde de dâhil edilmelidir [14].

ISO 13485:2016 revizyonu ve bu çalışmanın devamında detaylı olarak bahsedilmiş olan Tıbbi Cihaz Regülasyonu (MDR) ile bir tıbbi cihaz üretim sürecinin tüm aşamalarında risk değerlendirmelerinin yapılması ve sürekliliği getirilmiştir [15].

2.2. 21 CFR Bölüm 820 İyi İmalat Uygulamaları (Good Manufacturing Practices-GMP)

Amerika Birleşik Devletleri'nde, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), bir tıbbi cihazın veya ilaç ürününün; insan kullanımını için güvenli olmasını sağlamak, üretim, test ve kalite güvencesi için rehberlik sağlayan GMP'leri kullanarak düzenlenmiş malzemelerin yapılmasından sorumludur [16].

1976 Tıbbi Cihaz Değişikliklerinin yürürlüğe girmesinden iki yıl sonra, Gıda ve İlaç İdaresi tıbbi cihaz iyi imalat uygulamaları yönetmeliğinin son taslağını yayınladı. Bu taslakta, tıbbi cihazların üretiminde, paketlenmesinde ve depolanmasında kullanılacak tesisleri, yöntemleri ve kontrolleri öngören bir dizi gereksinim tanımlanmıştır. 1995 yılınca çalışma taslağı önerilen, Ekim 1996'da yürürlüğe giren 21 CFR bölüm 820 GMP düzenlemesi yayınlanmıştır [17]. Bu bölüm tıbbi cihazlar için, kalite sistem düzenlemeleri

(quality system regulation-QSR) olarak bilinmektedir. Farmasötikler için, ise 21 CFR 210 ve 211 bölümleri ilaç üretimi ile ilgili düzenlemeleri kapsamaktadır.

GMP'ler imalat için genel düzenlemelerin yanı sıra tasarım kontrolleri olarak bilinen cihaz geliştirmeye yönelik özel gereksinimleri içerir [16, 17]. Bu düzenlemeler tüm ilaçları ve tıbbi cihazları kapsayacak şekilde yazıldığından, her cihazın geliştirilmesi ve üretilmesi için adım adım bir rehber sunmamakta, bunun yerine her ürün için izlenecek bir geliştirme çerçevesinin ana hatlarını vermektedir [16].

21 CFR Bölüm 820'nin temel felsefesinin anlaşılabilmesi için uygulanması gereken temel gereklilikler on madde ile özetlenebilir.

1. Uygulamaların amacı; çapraz bulaşma kontaminasyon riskini azaltmak, karışıklık ve hatalardan kaçınmak olduğu için en başta tesisin ve ekipmanların tasarımı buna uygun yapılmalı, üretim alanının düzeni işlem sırasına uygun olmalıdır. Ürün kalitesini etkileyecek her türlü çevresel etken kontrol altında olmalıdır. Ortam şartları; aydınlatma, havalandırma, sıcaklık, nem vb. etkenler kontrol edilmeli ve ekipmanların bakımı yapılmalıdır [17].
2. Ürünün tutarlı bir şekilde üretilmesine dair süreçler valide edilmelidir. 21 CFR Bölüm 820.75 uyarında validasyonun (geçerli kılmanın) tanımı şu şekildedir: "Belirli bir sürecin, önceden belirlenmiş spesifikasyonlarına ve kalite özelliklerine uygun bir ürünü tutarlı bir şekilde üreteceği konusunda, yüksek derecede güvence sağlayan kanıtlar oluşturmaktır." Validasyon (geçerli kılma), ekipman veya süreçlerde yapılması gereken işlemlerin tutarlı bir şekilde sürdüğünü kanıtlamak için yapılmaktadır. Süreçler valide edildikten sonra da valide edilmiş olan durum korunmalıdır. Bu sebeple ürün kalitesini etkileyebilecek her türlü süreç için değişiklik kontrol sistemi bulunmalı ve değişiklikler değerlendirilerek tekrar validasyon (geçerli kılma) yapılmalıdır [17].
3. Tıbbi cihaz sektöründe kontrollü ve tutarlı bir performansın sağlanması için prosedürler kritik öneme sahiptir ve dokümantasyon iyi üretim uygulamalarının önemli bir parçasıdır. Bu dokümantasyon; şartnameler, operasyon talimatları, operasyon prosedürleri ve kayıtlardan oluşur. Şartnameler; ürün ve malzemelerin uyması gereken özellikleri detaylandırarak kalite değerlendirmesinin temelini oluşturur. Operasyon prosedürleri; görevleri yerine getirmek için gerekli tüm talimatları açıklayan bir kılavuz niteliğinde olup işin nasıl ve kim tarafından yapılacağını açıklar. Operasyon talimatları ise; malzeme ve ekipmanların gerekliliklerini detaylandırırken, bir görevi tamamlamak için gerekli adımları

açıklayarak, neyin nasıl yapıldığını detaylandırır. Kayıtlar; her partinin geçmişini sağlar ve operasyon prosedürlerinin ve talimatların izlendiğini kontrol etmek için bir mekanizma sağlar [17].

4. Çalışanların görev tanımları açık olmalı, her gün ne yapmaları gerektiği açıkça belirtilmiş olmalıdır. Bu şekilde yanlış anlaşılmalara mahal vermeden, ürün kalitesinde oluşabilecek bir riskin en aza inmesi sağlanır. Unvanın, mesleğin, görev ve sorumlulukların, beceri gereksinimlerinin tanımlanması için iş tanımları oluşturulmalıdır. Bu sayede eksik bir görevin veya aynı görev ile ilgilenen kişilerin olması engellenecektir. Ayrıca bir organizasyon şeması da oluşturulmalıdır [17].
5. Kayıtlar, üretim işlemleri sırasında gerçekleştirilen tüm faaliyetlerin (hammadde alınmasından son ürün sürümüne kadar) izlenmesine yardımcı olur. Kayıtlar, üretilen ve dağıtılan tıbbi cihazların uygun üretildiğine dair kanıt dokümanlardır. Doğru kayıtları tutmak GMP'nin önemli bir parçasıdır ve bir denetim sırasında prosedürlerin izlendiğini kanıtlamaya yardımcı olur. Doğru kayıtlar aynı zamanda işlemlerin bilindiğini ve kontrol altında olduğunu da göstermektedir [17].
6. Çalışanların eğitimi GMP için önemli bir başka konudur. Üretim veya laboratuvar gibi özellikle ürün kalitesini etkileyebilecek personellere eğitim verilmelidir. Eğitim gereksinimleri ayrıca değişiklik kontrol sisteminin bir parçası olmalıdır. Ayrıca performans değerlendirmeleri ile çalışanlar, yetkinliklerini gösterebilir, yıllık performans incelemeleri ile bir çalışanın gelişimini ve performansını geliştirmek için gereken alanlar ve eğitim gereksinimleri de belirlenebilir [17].
7. Temizliğe önem verilmelidir. Ürün için gerekli temizlik standartlarını karşılayacak özellikler belirlenmeli ve kontrol altında tutulmalıdır [17].
8. Tesis ve ekipman için bakım programı uygulanmalıdır. Düzenli ekipman bakımı, maliyetli olabilecek ekipman arızalarını önler. Aynı zamanda, ürün kirliliği riskini azaltır ve tesis veya ekipmanın “onaylanmış-valide edilmiş durumunu” korur. Tüm planlanmış bakımlar ve acil durum bakımları için yazılı prosedürler uygulanmalıdır. Bunlar, işi kimin yaptığını, ilgili görevleri detaylandırmalı ve gereken yağlayıcıları, soğutucuları, temizlik maddelerini vb. tanımlamalıdır. Ayrıca, ekipmanın kritikliğine uygun olarak belirlenen sıklıkta bir bakım programına sahip olmak bir GMP gerekliliğidir [17].
9. Kalite kontrol sadece nihai ürün kalitesini kontrol edebilir, bu nedenle kalitenin ürün yaşam döngüsüne yükseltilmesi kritik öneme sahiptir. Ürün yaşam döngüsündeki her adım, ürün kalitesini sağlamak için etkili kontroller gerektirir. En kritik dört alan:

bileşenlerin girdi sürecinin kontrolü, üretim sürecinin kontrolü, paketleme ve etiketleme kontrolleri ile tutma ve dağıtım kontrolleri olarak ifade edilebilir [17].

10. GMP kurallarına uyulup uyulmadığını değerlendirmek için denetimler yapılmalıdır. Genel olarak, FDA gibi dış kuruluşlar bu denetimleri yürütecektir. GMP uygunluğunu sağlamak için şirket içi denetimler yapılmalıdır. Yılda birkaç kez kendi kendini denetleme ve her zaman farklı üretim alanlarını ve bölümlerini hedefleme iyi bir uygulama olarak önerilir. Denetim sırasında bulunan her şeyi yönetmek ve düzeltmek için düzeltici faaliyet ve önleyici faaliyet (DÖF) sistemi uygulanmalıdır [17].

2.3. ISO 13485:2016 ve 21 CFR Bölüm 820 Karşılaştırması

- ISO 13485:2016, bir direktif, düzenleme veya yasa değil, kararlaştırılmış bir uluslararası standarttır. ISO 13485, genel kalite yönetim sistemi standardı olan ISO 9001'e göre yapılmıştır. Özellikle tıbbi cihaz endüstrisindeki gerekliliklerle ilgilenir. FDA 21 CFR Bölüm 820, Amerika'daki tıbbi cihaz pazarı için zorunlu bir kalite sistemi düzenlemesidir. ABD'deki FDA yönetimli cihazların kalite sistemleri mevcut iyi üretim uygulamaları olarak adlandırılmaktadır.
- ISO 13485:2016 standartları birden çok revizyondan geçmişken, QSR yapısı 1997'den bu yana değişmemiştir. ISO 13485 ve diğer harmonize standartların revizyonları ABD regülasyonlarına uyum sürecini kolaylaştıracak şekilde düzenlenmiştir.
- ISO 13485:2016, ortak düzenleme gereksinimlerine uymak için bir yaklaşım sunan uluslararası kabul görmüş bir standarttır. Diğer ülkelerin kendi düzenlemeleri vardır; FDA 21 CFR Bölüm 820 ise yalnızca bir ABD düzenlemesidir [17].
- ISO 13485:2016 standarttır, bu nedenle kalite yönetim sistemi için zorunlu bir dokümantasyon yapısını zorunlu kılmaz. Bununla birlikte, ele alınması gereken çeşitli gereksinimler vardır ve standart kuruluşun bunu nasıl yöneteceğini kendi kararına bırakır. FDA 21 CFR Bölüm 820'de, şirketlerin belirli bir dokümantasyon sistemini takip etmesini gerektirmemekle birlikte, tüm dokümantasyon ihtiyaçlarının ele alınmasını bekler. Bununla birlikte, ABD pazarı için çalışan şirketler, 21 CFR Bölüm 820 ile uyumlu bir dokümantasyon sistemi oluşturarak, denetim işlemlerini kolaylaştırma yoluna giderler.

- ISO 13485:2016 uyarınca bir gereksinim karşılandığında, uygunluk olarak bilinirken, FDA 21 CFR Bölüm 820 uyarınca bir gereksinim karşılandığında, uyumluluk olarak bilinir. ISO 13485 standardına uygunluk, organizasyonun müşterileri memnun etme ve güven oluşturma konusundaki içsel çabadır şeklinde açıklanabilir, zorunlu değildir uygulanması şirketin tercihidir. FDA 21 CFR Bölüm 820 ile uyumluluğun sağlanması, ABD pazarındaki hükümetin dış gereksinimidir.
- FDA, tıbbi cihaz tasarım gereksinimlerini aşamalar arasında izleyebilmeyi zorunlu kılmaz. Öte yandan, ISO 13485:2016, tıbbi cihaz ürününün tüm yaşam döngüsü için kilit bir gereklilik olarak izlenebilirliği belirlemektedir. FDA'nın tasarım kontrol yönetmeliği bu izlenebilirlik seviyesini önermektedir, ancak şu anda zorunlu kılmamaktadır.
- Tıbbi cihaz tasarım ve üretimi karmaşık ve iyi düzenlenmesi gereken bir alan olduğundan birçok üretici kalite yönetim sürecini elektronik olarak otomatikleştirmek ve kontrol etmek için bilgisayar ve yazılım sistemleri kullanmaktadır. FDA'nın bu sistemlerin operasyonlar için nasıl valide edildiğine dair gereksinimleri, şu anda ISO 13485:2016'dakinden önemli ölçüde daha dar kapsamlıdır. FDA yalnızca elektronik kayıtların tasarım kontrol yazılımları ile nasıl kontrol edildiğine ve yazılımın amaçlanan kullanımının validasyonuna (geçerli kılınmasına) odaklanmaktadır. Oysa ISO 13485:2016'da risk temelli yöntem ile yazılımın validasyonu (geçerli kılınması) ve nasıl gerçekleştirildiği de önemlidir. Risk temelli yaklaşım yazılım validasyonu (geçerli kılması) sürecinin de ön saflarına taşınır ve tıbbi cihaz şirketleri, risklerini ve yazılım projelerine bağlı risk kontrollerini sağlamak ve riskleri düşürmek için yazılımı sağlayıcılarıyla koordine etmek zorundadırlar. Sadece tasarım kontrol yönetimi ile ilgili olmayan herhangi bir kalite yönetim sistem yazılımı da bu yeni ve daha geniş validasyon (geçerli kılma) kapsamına girer.
- ISO 13485:2016 kalite yönetim sistemi, riske dayalı bir yaklaşımı ön planda tutmaktadır ve tıbbi cihaz ürün risk yönetimini yönetmek için ISO 14971 gibi ilgili standartları referans olarak göstermektedir. Aynı zamanda bu standartlar 93/42/EEC Tıbbi Cihaz Yönetmeliği'nde de harmonize standartlar olarak geçmektedir ve standartlara uygunluk bu kapsamda önemlidir. Buna karşılık FDA Bölüm 820'de nadiren risk yönetimi için gereksinimler belirlenir. FDA'da tasarım kontrol süreci ile

İlgili risk analizinden kısaca bahsedilmekte ve herhangi bir risk yönetimi faaliyeti resmi olarak kodlanmamaktadır. Risk yönetimi açısından ISO 13485:2016 standardı incelendiğinde;

- ISO 13485:2016 uyumlu tıbbi cihaz ürünlerinin kullanım ömrü boyunca riskin nasıl yönetildiğini göz önünde bulundurmaları gerekmektedir.
- Risk, ISO 13485:2016'da tasarım sürecinin merkezi konumundadır ve yaşayan bir süreç olup sürekli güncellenmesi beklenmektedir.
- Risk yönetimi çıktıları geçerli tasarım kontrol girdileri olarak kaydedilebilir.
- Güvenli operasyon için elemanlar tanımlanmalı ve tasarım sürecine entegre edilmelidir.
- Güvenlik gereksinimleri ve ilgili riskler, tasarım prosedürünün bir parçası olarak belgelenmelidir.

2.4. 93/42/EEC Tıbbi Cihaz Yönetmeliği (Medical Device Directive-MDD)

Beş yıllık bir geçiş dönemi sonrası 14 Haziran 1998'den itibaren tıbbi cihazların kapsamlı bir şekilde düzenlenmesi Avrupa Ekonomik Bölgesi'nde zorunlu hale getirilmiştir. Tıbbi cihazlar bu sebeple oluşturulan Tıbbi Cihaz Direktifinin (MDD) temel şartlarına uygunluğu açısından onaylandıktan sonra pazara sunulmaktadır. Bu gereklilikler, etiketleme gereklilikleri dâhil, cihazın kullanım güvenliği ile ilgilidir, ancak temel olarak bilimsel ve teknik performans olarak ifade edilmektedir. Uygunluk, direktife uyumu gösteren ve ürünün Avrupa Ekonomik Bölgesi içinde serbest dolaşımını sağlayan CE işaretinin cihaza eklenmesi ile belirtilmektedir [18]. Ancak bu her bir ürün kategorisi için gerekli olduğu ve çok ciddi bir gayret gerektirdiği için komisyon tarafından konseye “yeni yaklaşım” sunulmuştur. 7 Mayıs 1985 tarihinde kabul edilen uyumlaştırma için hazırlanan direktif ve standartlar yeni yaklaşım olarak adlandırılmıştır. Tüm 'Yeni Yaklaşım' (New Approach) direktifleri bir çeviri süresine sahiptir. Bu, tüm tarafların değişim için kendilerini zihinsel ve fiziksel olarak hazırlamalarına izin vermek içindir. Bu süre içinde üreticiler daha önce var olan ülke kurallarını veya yeni yönerge şartlarını uygulamayı seçebilirler. Geçiş döneminden sonra direktif zorunlu hale gelmektedir [19]. Tıbbi cihaz direktifi de, yeni yaklaşım olarak adlandırılmış ve 14 Haziran 1998'de zorunlu hale gelmiş bu Avrupa direktiflerinden oluşmaktadır [20]. Avrupa Birliğine üye devletlerin her birinde yasalarca uygulanması gereken bu direktiflerin ticari engelleri ortadan kaldırması amaçlanmıştır. Bu ticari

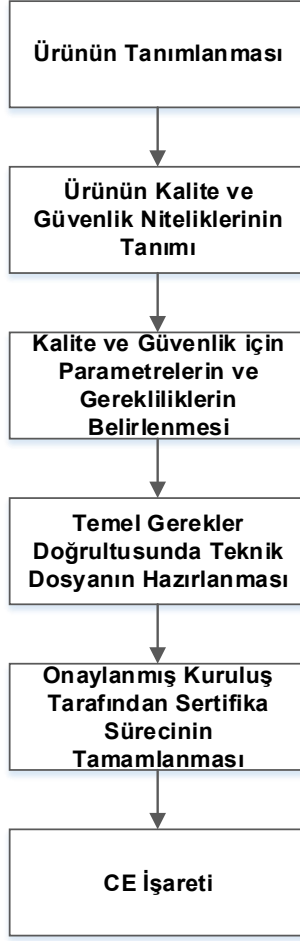
engellerin kaldırılması kararı önerildiğinde, Avrupa'nın farklı yerlerinden ürünlerin göreceli güvenliği ve kalitesi hakkında önemli tartışmalar yapılmış ve bu sorunların cevabı, AB genelinde uygulanabilecek temel asgari güvenlik seviyesini sağlamıştır. Bu “yeni yaklaşım” direktiflerinde minimum seviye, normalde her direktifin Ek 1'inde bulun “Temel Gereksinimler” bölümlerinde belirtilmiştir. Ayrıca MDD'nin temel gereklerine uygunluk için harmonize standartlar referans olarak verilmiştir ve firmalar ilgili harmonize Avrupa standartları ile uyumluluk göstererek temel gerekliliklere uygunluk göstermektedir. Harmonize standartların Ek ZA/ZB tablolarında da standart maddeleri ile temel gerekler maddeleri arasındaki ilişki belirtilmektedir [19].

CE işareti için direktifin temel gereksinimlerini karşılamak ve ürünün piyasaya arzı için, üretici; ISO 14971 risk yönetimi standardına göre, risk analizini gerçekleştirmeli, ürün için gerekli şartları yerine getirdiğini gösterecek harmonize standartlara atıfta bulunmalıdır. Ürünün tüm yaşam döngüsü boyunca kalite ve güvenliğini güvence altına aldığını gösterebilmelidir [8, 21].

Tıbbi cihazlar Yönetmeliği uyarınca, tıbbi cihazlar genellikle temsil ettikleri risk derecesine göre dört sınıfa ayrılır. Bu sınıflar risk olarak en düşükten en yükseğe I, IIa, IIb ve III şeklindedir. I risk sınıfı, vücuda girmeyen ya da vücut etkileşime girmeyenleri kapsar; IIa ve IIb sınıfları, temelde genel olarak invaziv olmayan ancak hastaya bağlanan teşhis cihazları, invaziv ve/veya implante edilebilir cihazlardır veya vücutla etkileşime giren cihazlardır; Sınıf III ise, organların hayati fonksiyonlarını etkileyen cihazlar içindir. Enerji kaynağı içeren implante edilebilir cihazlar ise başka bir direktif olan aktif implante edilebilir tıbbi cihazlar direktifi (AIMD) kapsamında incelenmektedir [18, 21].

Bu çalışma kapsamında incelenen tıbbi cihaz sınıf IIb risk sınıfında olan aktif tıbbi cihazdır.

Şekil 2.1'de CE işareti alabilmek için izlenecek adımların akışı şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.1 Tıbbi Cihazların CE İşaretleme Prosesi [22]

2.5. 2017/745/EU Tıbbi Cihaz Regülasyonu (Medical Device Regulation-MDR)

2010 yılı Mart ayında Fransız firması Poly Implant Prothese-PIP tarafından üretilen silikon göğüs protezlerinin pazardan çekildiği Fransız Sağlık Ürünleri Güvenliği Ajansı (AFSSAPS) tarafından açıklandığında PIP skandalı ortaya çıkmıştır [23].

2001 ve 2009 yılları arasında PIP implantları ile ilgili 269 olumsuz olayın raporlanması ile 2010 yılında MHRA (İlaçlar ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu/ Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency) tarafından, bu firmaca üretilmiş olan implantların pazardan geri çekilmesi için bir bildiri yayınlanmıştır [24].

Homolog olmayan silikon jeller, gereken biyouyumluluk testlerini geçememiştir. PIP tarafından üretilen bu düşük maliyetli implantlar homolog biyouyumlu protezlerden on kat daha ucuz olduğundan pazar payı oldukça geniş olup, faaliyet gösterdiği yıllarda dünyada üçüncü sırada yer alan büyük bir satış oranı bulunmaktadır. Yalnızca Fransa'da yaklaşık 30.000 kadına bu silikon jeller implante edilmiştir. PIP skandalı, Marsilya'da nadir görülen

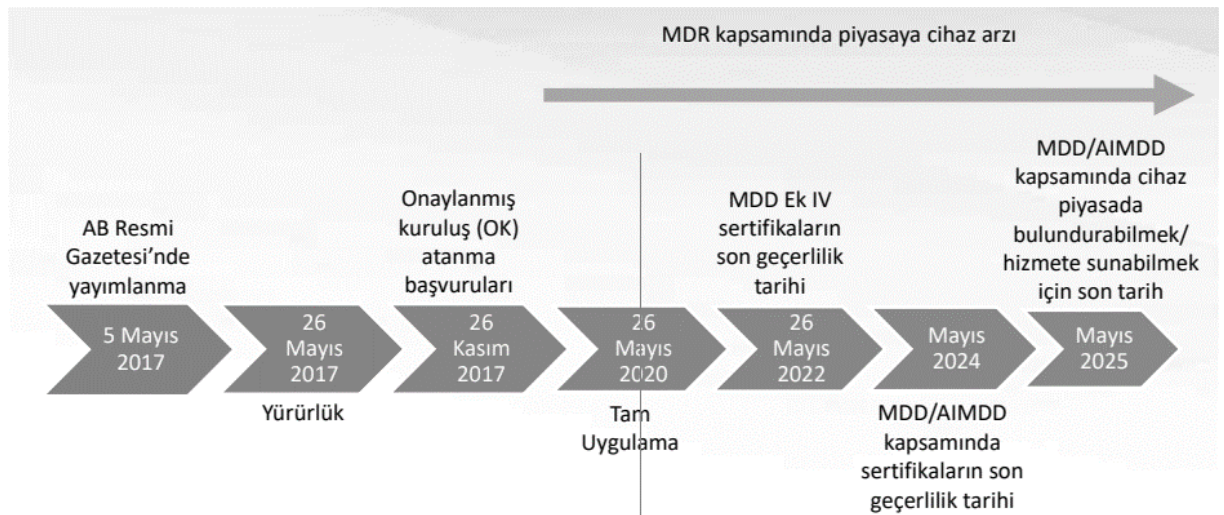
bir kanser türü olan anaplastik büyük hücreli lenfoma (Anaplastic Large Cell Lymphoma-ALCL) teşhisi konan orta yaşlı bir PIP implantlı hastanın ölümünün ardından 2011'de halka duyurulmuştur [25].

Meme protezlerinde sanayi silikonunun, genellikle yatak şiltelerinde kullanılan silikon türü, kullanıldığı anlaşılmış ve bu skandal ile birlikte tıbbi cihazların daha yakından takip edilmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, Avrupa Birliği bir karar vererek ürün güvenliğinin sağlanması ve tıbbi cihazların yakından takip edilebilmesi adına onaylanmış kuruluşların da daha fazla yükümlülük altına alınması adına regülasyon hazırlık çalışmaları başlamıştır [24].

Bu çalışmalar ile birlikte 5 Mayıs 2017 tarihinde, 90/385/EEC Aktif Implante Edilebilir Tıbbi Cihaz Direktifi (AIMDD) ve 93/42/EEC Tıbbi Cihaz Direktifi (MDD) yürürlükten kaldırılmış ve 2017/745/ EU Regülasyonu altında birleştirilmiştir [11]. Yürürlük tarihi 25 Mayıs 2017 olan bu regülasyonun uygulama tarihi ise 26 Mayıs 2020'dir.

Bu regülasyon ile, mevcut direktiflerde yer alan mevzuat boşluklarından kaynaklı yapılan suistimallerin önlenmesi amaçlanmış ve regülasyonun kapsamı da mevcut AIMDD/MDD tarafından kapsamayan bazı ürünler için genişletilmiştir. Özellikler ve risk profili açısından tıbbi cihazlara benzer olan, tıbbi bir amaç taşımayan, belirli, implante edilebilir veya diğer invaziv ürünler de regülasyon kapsamına alınmıştır [24] [11].

Şekil 2.2'de geçiş sürecinin özeti gösterilmiştir.



Şekil 2.2 2017/745 MDR Geçiş Süreci (T.C. Sağlık Bakanlığı TITCK Klinik Araştırmalar ve Onaylanmış Kuruluş Daire Başkanlığı, 2018)

2.6. 93/42/EEC Tıbbi Cihaz Yönetmeliği ve 2017/745/EU Tıbbi Cihaz Regülasyonu

Direktifler, AB Parlamentosu tarafından onaylanır ve her üye devlet tarafından ulusal hukuka aktarılır. Regülasyonlar ise tüm üye devletlerarasında bağlayıcı olan açık ve tanımlı kurallara sahiptir. [26] Direktiflerde, uygulanacak bir süreç belirlenip, üye devletler direktifte belirtilen tarihe kadar bu amaca uyacak mevzuatları oluşturup uyarlar ve uygulamaya alır. Oysa regülasyonlar, derhal yürürlüğe konularak uygulanabilir [27].

Yeni yönetmelikler, birkaç tıbbi cihaz üreticisinin Tıbbi Cihaz Direktiflerinin uygulanmasında ortaya çıkan zayıflıkları ele alırken, AB Pazarında tıbbi cihaz güvenliğini ve etkinliğini arttırmayı amaçlamaktadır. MDR ayrıca tıbbi cihaz endüstrisini hızla şekillendiren teknik ve bilimsel gelişmelere bir cevap niteliğindedir. Düzenlemeler, birkaç önemli değişiklik içermektedir. MDR ile kapsam genişlemiş ve MDD’de onaylanmış kuruluşların insiyatifine bırakılan konular için bir açıklık kazandırılmıştır. Bu çalışma kuruluşlara yeni düzenlemelere geçme planlarında yardımcı olacak temel değişiklikleri sunmayı amaçlamaktadır:

Direktif ve regülasyona özet olarak bakıldığında temel birçok kavramın aynı olduğu görülmektedir. Bu temel kavramlar aşağıda özetlenmiş olup değişiklikler alt başlıklar halinde verilmiştir.

- Cihaz sınıflandırması mevcut dört sınıf olarak, (I, IIa, IIb ve III) değişiklik yapılmadan korunmaktadır. Sınıflandırma kuralları da temelde aynıdır ancak, özellikle kimyasal maddeler ve yazılım ile ilgili olan bazı yeni ilaveler olmuştur [11, 21]. Bu çalışmada risk analizi yapılan ürünün sınıfı regülasyon kapsamında değişmemiştir.
- Temel Gereksinimler; genel gereksinimler olarak yeniden adlandırılmış ve kapsamı genişletilmiştir [11, 21].
- Uygunluk değerlendirmesi; MDD’ye kıyasla daha az seçenek olmasına rağmen, aynı kavramlar üretici tarafından farklı yollar seçilebilmektedir. Bununla birlikte, kalite yönetim sisteminin farklı değerlendirme seviyeleri, teknik belgeler veya ürün testi arasındaki seçim temelde aynıdır [11, 21].
- Üreticinin tescili için gerekenler değişmemekle birlikte, cihaz hakkında daha fazla bilgi gerekecektir ve ithalatçılar içinde MDR ile birlikte kayıtlar gerekli hale gelecektir.
- Pazar öncesi değerlendirmeler ve rutin gözetim denetimleri yapmak için sağlık otoritelerinin delegesi olarak görev yapan onaylanmış kuruluşlar kavramı

korunmaktadır. Ancak onaylanmış kuruluşlar çok daha fazla gereksinimle karşı karşıya kalıp, daha fazla gözetim altında olacaktır [11, 21].

- Mevcut vijilans gereklilikleri Tıbbi Cihaz Rehberlerinin (Medical Device-MEDDEV) içeriğini içeren genişletilmiş gerekliliklerle korunur. Burada uygulama da çok ciddi bir fark olmamasına rağmen MEDDEV rehber dokümanı içeriği regülasyon kapsamına alınmıştır [11, 21].
- Harmonize standartlar, uygunluğun kanıtlanmasının bir yolu olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, AB ayrıca “ortak spesifikasyon” kavramını ortaya koymaktadır [11, 21].

2.6.1. Yapı ve kapsam değişiklikleri

93/42/EEC Tıbbi Cihaz Direktifi, 60 sayfa, 23 madde ve 13 ekten oluşmaktadır. 2014/745 Tıbbi Cihaz Regülasyonu ise 175 sayfa, 123 madde ve 16 adet ek içermektedir.

Farklılıklar, amaç ve kapsam başlıklarından itibaren detaylı ve daha katı maddeleri içermekte olup, en net anlaşıldığı yer de yine regülasyonun amacıdır. Direktifin amacı, asgari güvenlik ve performans gerekliliklerin karşılanmasıyla, regülasyonun amacı, tıbbi cihazlar için yüksek kalitede güvenlik standartlarını belirlemek olarak ifade edilmiştir [11, 21].

Regülasyonun en belirgin değişikliği, 93/42/EEC ve 90/385/EEC olmak üzere iki direktifi kapsamasıdır. Ayrıca kapsam bu iki direktifin birleştirilmesi dışında da genişlemiş ve regülasyonun ek 16’sında belirtilmiş tıbbi amaçlı olmayan ürün grupları içinde en azından ek 1’de belirtildiği şekilde risk yönetim uygulanmasının ve güvenlikle ilgili klinik değerlendirmelerin ele alınması gerekliliği belirtilmiştir. Regülasyonun yine en önemli kısmı ISO 13485:2016 standardında olduğu gibi birçok maddede risk yönetiminden bahsetmesidir.

MDD yardımcı bir tıbbi ürün içeren cihazlar ve canlı olmayan hayvansal malzemeden türetilen cihazlar dahil, tıbbi cihazları ve bunların aksesuarlarını kapsamaktadır. MDR insan kullanımına yönelik tıbbi cihazlar ve aktif implante edilebilir cihazlar (AIMDs), insan kanı veya insan plazmasından türetilmiş bir tıbbi ürün, canlı olmayan dokular veya insan kökenli hücreler veya bunların türevlerini içeren cihazlar, hayvansal olmayan dokular veya hücreler kullanılarak üretilmiş cihazlar veya bunların yaşayabilir olmayan veya yaşayabilir hale getirilmiş türevleri, cihazların temizlenmesi, dezenfeksiyonu veya sterilizasyonu için özel ürünler, ek 16’da listelenen amaçlanan tıbbi bir amacı olmayan estetik ürünler dahil aksesuarlarını kapsamaktadır. Kapsam olarak çok ciddi bir genişleme söz konusudur.

Tıbbi cihazlara benzer özelliklere sahip ancak tıbbi cihaz tanımına girmeyen, görsel düzeltme sağlamayan renkli kontakt lensler veya estetik amaçlı özelliklere sahip lazer epilasyon cihazları gibi güzellik merkezlerinde kullanılan cihazlar da ek 16 ile birlikte MDR kapsamına girmektedir [11, 21].

2.6.2. Tanımsal değişiklikler

MDD’de 17 adet tanım bulunurken, MDR’da 71 adet tanım bulunmaktadır. Önemli olarak regülasyonda tıbbi cihaz tanımı kapsamındaki genişleme doğrultusunda değiştirilmiştir.

- “Hastalığın tahmini, prognozu;
- Fizyolojik ya da patolojik sürecin veya durumun araştırılması, ikame edilmesi veya modifikasyonu;
- Organ, kan ve doku bağışları dahil olmak üzere, insan vücudundan elde edilen örneklerin in vitro muayenesi vasıtasıyla bilgi sağlanması,
- İmplantlar, reaktifler;
- Gebeliğin desteklenmesine yönelik cihazlar ve
- Tıbbi cihazların, cihaz aksesuarlarının ve ek 16’daki ürünlerin temizliği, dezenfeksiyonu veya sterilizasyonu için özel olarak tasarlanan ürünler”in tanıma eklendiği görülmektedir.

Bakanlık, in vitro tıbbi tanı cihazı, kanun, komisyon, omuz, diz ve kalça eklem değişimi cihazları tanımları MDD’de varken MDR tanımlarından çıkarılmıştır.

Aktif cihaz, implante edilebilir cihaz, invaziv cihaz, sahte cihaz, işlem paketi, sistem, etiket, kullanım kılavuzu, tekil cihaz tanımlayıcı (UDI), cansız, nanomateryal, partikül, aglomerat, agregat, performans, risk, fayda-risk tespiti, uyumluluk, birlikte çalışabilirlik, piyasada bulundurma, tamamen yenileştirme, ithalatçı, dağıtıcı, iktisadi işletme, sağlık kurumu, kullanıcı, meslekten olmayan kişi, yeniden işleme, uygunluk değerlendirmesi, uygunluk değerlendirme kuruluşu, onaylanmış kuruluş, CE uygunluk işareti, klinik değerlendirme, klinik araştırma, klinik araştırma planı, destekleyici, gönüllü, klinik kanıt, klinik performans, klinik fayda, araştırmacı, bilgilendirilmiş gönüllü oluru, etik kurul, advers olay, ciddi advers olay, cihaz kusuru, piyasaya arz sonrası gözetim, piyasa gözetimi ve denetimi, geri çağırma, geri çekme, olumsuz olay, ciddi olumsuz olay, ciddi kamu sağlığı tehdidi, düzeltici faaliyet, saha güvenliği düzeltici faaliyeti, saha güvenliği bildirim,

uyumlaştırılmış standart ve ortak spesifikasyonlar tanımları ise MDR tanımlarına eklenmiştir [11, 21].

2.6.3. Sorumluluklarla ilgili değişiklikler

İktisadi İşletmeciler olarak tanımlanmış olan, imalatçı yetkili temsilci, ithalatçı ve dağıtıcıların sorumlulukları detaylandırılmıştır.

İktisadi İşletmecilerin temel yükümlükleri;

- Regülasyona göre bir tıbbi cihazın etiketinde veya ambalajında cihazın orijinal durumunu etkilemeyecek çeviri gibi bir değişiklik yeniden ambalajlama veya dış ambalaj değişikliği olarak değerlendirilmektedir. Bu tür bir değişiklikten önce cihazın piyasaya sürüleceği tarihten en az 28 gün öncesinde ilgili ülke yetkili otoritesi bilgilendirilmiş olmalıdır. Değişikliği yapacak olan ithalatçı veya dağıtıcılar eğer istenirse çevirisi yapılmış etiket ve kullanım kılavuzu da dahil olmak üzere yeniden etiketlenmiş ve/veya ambalajlanmış olan ürünün bir numunesini imalatçı ve yetkili otoriteye sağlamalıdır. Bu tür bir değişiklik yapan firma, onaylanmış kuruluş tarafından alınmış bir kalite yönetim sistemi sertifikasını da yetkili otoriteye sunmalıdır. Bu durum tıbbi cihazın asıl üreticisinin haberi olmadan başka bir ülkeye satış yapılmasının önüne geçmeyi hedeflemektedir [11, 21].

2.6.4. Yetkili temsilciler

Eğer imalatçı, üye devletler içerisinde değilse, ürününü piyasaya arz etmek için yetkili temsilcilere ihtiyaç duymaktadır. Vekaletname ile üretici tarafından atama yapıp, yetkili temsilcinin bu vekaletnameyi imzalaması ile geçerlilik kazanmaktadır.

Yetkili temsilcinin görevleri MDR'da açıkça ifade edilmiştir.

- Yetkili temsilciler, ürün için teknik dokümantasyonun ve uygunluk beyanının hazırlandığını, ürünün uygunluk değerlendirme prosedürüne uygun olduğunu ve bu prosedürün yürütüldüğünü doğrulamalıdır. Ürünün teknik dokümantasyonunu, uygunluk beyanını, sertifikasını gerektiğinde yetkili otoriteye sunabilmelidir.
- Ürünün uygunluğunu göstermek için birlik dilinde olacak şekilde tüm bilgi ve belgeleri sağlamalı ve yetkili otoriteye sağlayabilmelidir.

- Yetkili temsilciler, mevzuata uyumdan sorumlu bir personel bulundurmalı, kayıt yükümlülüklerine uymalıdır ve üreticinin de uyduğunu doğrulayabilmelidir.
- Yetkili otoritenin regülasyon gereğince taleplerinin karşılandığını doğrulamalı, gelen talepleri üreticiye iletmelidir.
- Yetkili temsilciler, tıbbi cihazdan kaynaklanan riskleri gidermek veya olabildiğince azaltmak için her türlü düzeltici ve önleyici faaliyetle ilgili iş birliğini yetkili otoritelerle yapmalıdır.
- Şüpheli olumsuz olayları, şikâyetleri, her türlü geri bildirimini üreticiye zaman kaybetmeden bildirmelidir.

Eğer, üretici regülasyona uygun hareket etmiyorsa yetkili temsilci vekaletnameyi fesih etmelidir. Bu sebep ile vekaletname feshi yapan yetkili temsilci; vekaletnamenin feshini ve gerekçelerini üye devletin yetkili otoritesine ve uygulanabilirse cihazın uygunluğunu değerlendiren onaylanmış kuruluşa da bildirmelidir. Yetkili temsilcinin kusurlu cihazlar için üreticiyle aynı temelde yasal olarak yükümlü olması, karşılaşılabilecek riskleri düşürmek için önemlidir [11, 21].

2.6.4.1. İthalatçılar

Başka bir ülkeden birlik içerisine tıbbi cihaz arz eden ve birlik içerisinde yerleşik olan gerçek veya tüzel kişiler regülasyonda ithalatçı olarak tanımlanmıştır. Regülasyonda ithalatçıların sorumlulukları detaylı olarak açıklanmıştır.

- İthalatçılar, üretici tarafından bir yetkili temsilcinin atandığını, ürünün CE işaretli olduğunu ve uygunluk beyanının düzenlenmiş olduğunu, regülasyona uygun etiket ve kullanım kılavuzunun bulunduğunu ve ürünün UDI numarası olduğunu doğrulamalıdır. Ürünün sertifikasını, uygunluk beyanını kendi bünyesinde bulundurmalıdır.
- İthalatçılar aynı zamanda ürünün ambalajına ya da beraberinde bulunan bir dokümanda kendi bilgilerini bulundurmalıdır. İthalatçının adı, kayıtlı ticari unvanı veya kayıtlı ticari markası, kayıtlı iş yeri ve adresi belirtilmiş olmalıdır. Herhangi bir ilave etiketleme yapılıyor ise üreticinin etiketi üzerinde bulunan bir bilginin kapatılmaması önemlidir. İthalatçılar, cihazın elektronik sisteme kaydedildiğini doğrulayan kayıt işlemine kendileri ile ilgili detayları da eklemelidirler.

- İthalatçılar ürünün performansını ve güvenliğini etkilememek için gerekli depolama, taşıma gibi şartları sağlamalıdır.
- İthalatçı cihazın regülasyona uygun olmadığını düşündüğünde bu cihazı piyasaya arz etmemelidir. Böyle bir durumda üreticiyi ve yetkili temsilcisini bilgilendirmeli, eğer cihazın ciddi bir risk teşkil ettiğini ya da cihazın sahte olduğunu düşünüyorsa üye devletin yetkili otoritesini bilgilendirmelidir. Gerçi çağırma gibi durumlarda veya ürünün uygun hale getirilmesi, ürünün risklerini ortadan kaldıracak veya azaltacak her türlü iş birliğini yapmalı gerekli düzeltici ve önleyici faaliyetlerde bulunmalıdır.
- Şüpheli olumsuz olayları, şikâyetleri, her türlü geri bildirimini üreticiye ve yetkili temsilcisine zaman kaybetmeden bildirmelidir.
- İthalatçılar da kayıt yükümlülüklerine uymalı, şikâyetlerin, uygun olmayan cihazların, geri çağırımların ve geri çekmelerin kaydını tutmalı ve araştırmaların yapılabilmesi için tüm kayıt ve bilgileri üretici, yetkili temsilci ve dağıtıcılara sunmalıdır [11, 21].

2.6.4.2. Dağıtıcılar

İmalatçı veya ithalatçı dışında, bir cihazı hizmete sunum noktasına kadar piyasada bulunduran, tedarik zincirinde yer alan gerçek veya tüzel kişi dağıtıcıdır. Sorumlulukları ithalatçılara göre daha azdır.

- Dağıtıcılar, ürünün CE işaretli olduğunu, uygunluk beyanının düzenlenmiş, ürüne ait UDI numarasının bulunduğunu ve üretici tarafından gerekli bilgilerin sağlandığını doğrulamalıdır.
- İthalatçının yukarıda belirtilen gereklere uyduğunu, dağıtıcılar doğrulamalıdır.
- Tüm iktisadi işletmeciler gibi, eğer ürünün regülasyon gerekliliklerini karşılamadığını düşünüyorsa cihazı piyasaya arz etmemelidir. Böyle bir durumda acilen cihazın üreticisine yetkili temsilcisine ve ithalatçısına durumu bildirmelidir. Cihazın ciddi bir risk teşkil ettiğini veya cihazın sahte olduğunu düşünüyor ise üye devletin yetkili otoritesini bilgilendirmelidir. Ürünün uygunsuzluğunu gidermek, geri çağırma, ürünle ilgili riskleri düşürmek veya gidermek için gerekli iş birliğini yapmalı, düzeltici ve önleyici faaliyetleri gerçekleştirmelidir. Bu tür faaliyetlerle ilgili bilgileri yetkili otoritelere sağlamalıdır.

- Ayrıca tıbbi cihazın performansını ve güvenliğini etkilememek için gerekli depolama, taşıma gibi şartları sağlamalıdır.
- Cihazın uygunluğunu kanıtlamak için her türlü bilgi ve dokümantasyon istendiğinde yetkili otoriteye sağlanmalıdır [11, 21].

2.6.4.3. İmalatçılar

- Regülasyon ile birlikte, imalatçılara kalite yönetim sistemi kurma zorunluluğu getirilmiştir. MDD'ye göre yalnızca izlenebilirliğin sağlanması gerekli olan sınıf I cihazlarda dahil olmak üzere tüm risk sınıfları için asgari düzeyde ISO 13485:2016 şartlarını sağlayan bir kalite yönetim sisteminin kurulması gerekliliği getirilmiştir. Bu kalite yönetim sistemi için, ISO 13485:2016 revizyonunun önemi risk bazlı bir yaklaşım uygulamasıdır. Kuruluş ürünü etkileyen bir prosesi dış kuruluşa veriyorsa bu prosesleri risk ile orantılı şekilde kontrol etmeli ve güvence altına almalıdır. Yazılım validasyonları (geçerli kılmaları), personel eğitimleri taşıdığı riskle doğru orantılı olarak düşünülmelidir. Operasyonel ve yönetim alanında yapılacak tüm faaliyetler risk yönetimine uygun yapılmalı, kritik faktörler risk fayda analizi ile değerlendirilmelidir. Risk Yönetimi, verifikasyon (doğrulama), validasyon (geçerli kılma) ve re-validasyon (yeniden geçerli kılma), ürün gerçekleştirme, izleme, düzeltici ve önleyici faaliyet, izlenebilirlik gibi her sürece dâhil edilmeli, tedarikçi seçimleri kontrol altında bulunmalı ve alınan ürün veya hizmet riskine göre değerlendirilmelidir. Tedarikçilerin aynı zamanda neden seçildiği, nasıl değerlendirildiği de kalite yönetim sistemi ile tanımlı ve kontrol altında olmalıdır [11, 21].
- Üreticinin sorumlulukları arasında MDD'nin ek 1'inde bulunan temel gereklerin, MDR'ye göre ise genel güvenlik ve performans gerekliliklerini tanımlaması bulunmaktadır. Teknik dokümantasyonun bir parçası olan genel güvenlik ve performans gerekliliklerinin her bir maddesi tanımlanmalıdır. Bu maddelerin her biri için gereklilikler tanımlanmalı geçerli olanlar kanıtlar ile geçerli olmayan maddeler ise gerekçeleri ile belirtilmelidir [11, 21].
- Ürün piyasaya sunulduktan sonra düzenli periyotlarla ve kayıt altına alınmış planlarla piyasaya arz sonrası gözetim faaliyetleri gerçekleştirilmelidir. Bu çalışma elde edilen veriler klinik değerlendirme ve risk analizinin girdileri olacak,

regülasyonla piyasaya arz sonrası klinik takip olarak isimlendirilmiş olan bu çalışma ile ürünün yaşam döngüsü boyunca bu veriler toplanıp, incelenecek ve risk analizi bu doğrultuda güncellenecektir [11, 21].

- Bir diğer farklılık ise mevzuata uyumdan sorumlu kişi çalıştırma şartıdır. Yetkinliği belirtilmiş olan bu personel, tıbbi cihazın üretim, kalite kontrollerini gözleyecek, piyasaya arz sonrası gözetimi ve vijilans faaliyetlerini gerçekleştirecek kişidir. Personelin, ürün serbest bırakma uygunluğunu kontrol etmek, teknik dokümantasyon ve uygunluk beyanının güncelliği kontrol etmek, piyasaya arz sonrası gözetim faaliyetlerini raporlamak, yetkili otoritelere raporlamak gibi görevleri bulunmaktadır.
- 93/42/EEC Tıbbi Cihaz Direktifinde izin verilen kendi markasını etiketleme (Own Brand Labelling-OBL) uygulaması da regülasyonla birlikte kaldırılmış olup bir diğer farklılıktır. OBL üreticisi; CE işaretine sahip bir tıbbi cihaza kendi markası ve ticari adı ile piyasaya sunan kuruluştur. Cihazın ana üreticisi ve CE belgesinin sahibi ise orijinal ekipman üreticisi (original equipment manufacturer-OEM) olarak adlandırılır. Bu süreçte OBL üreticisi ürünün güvenlik ve uygunluğunu tamamen OEM üreticisinin belgesine dayandırmaktadır. Bu süreç PIP skandalından sonra riske atılmaması gereken bir durum olduğundan kaldırılmıştır ve yukarıda tanımlanan sorumluluklardan da görüleceği üzere regülasyon ile her bir iktisadi işletmecisi aslında kendinden bir öncekini doğrulamaktadır [11, 21].
- Regülasyon ile üreticilere gelen bir diğer zorunluluk ise, izlenebilirlik sisteminin sağlanması için implant kartı oluşturmaktır. Aslında bu uygulama 93/42/EEC direktifi doğrultusunda da implant üreticilerinin uyguladığı bir şart olmasına karşılık direktifte implant kartı ifadesi bulunmamaktadır. Regülasyonun 18. maddesinde ise bu kartta bulunması gereken bilgilere kadar regülasyonda tanımlıdır. Bu bilgiler;
- İmatçının adı, adresi, websitesi
- Cihaz modeli, adı seri numarası, LOT numarası, UDI,
- Cihazın hasta tarafından güvenli kullanımı için gerekli bilgiler,
- Beklenen kullanım ömrü ve her türlü takip hakkında bilgiler,
- Uyarılar, tedbirler ve önlemlerdir [11, 21].

Üretici, yetkili temsilci, ithalatçı ve dağıtıcının sorumlulukları Tablo 2.1 de özetlenmiştir.

Tablo 2.1 Sorumlulukların Özeti

	Üretici Madde 10	AB Yetkili Temsilcisi Madde 11 ve 12	İthalatçı Madde 13	Dağıtıcı Madde 14	Sistem Montajı ve Prosedür Paketleri Madde 22
EUDAMED Kaydı	√	√	√	x	x
Teknik Dokümantasyon	√	√	√	x	√
Tasarım ve geliştirme, üretim veya montaj	√	x	x	x	√
Taşıma, depolama ve dağıtım	√	x	√	√	√
Uyumsuzlukların Yönetimi	√	√	√	√	√
Saha Düzeltici Faaliyetleri (Field Safety Corrective Actions-FSCA)	√	√	√	√	√
UDI/Etiketleme	√	√	√	√	√
Şikayetler	√	√	√	√	√
Piyasaya Arz Sonrası Gözetim	√	√	x	√	√
Mevzuata uygunluktan sorumlu kişi	√	√	x	x	x

2.6.5. İzlenebilirlik ile ilgili değişiklikler

93/42/EEC Tıbbi Cihaz Direktifinin PIP skandalı ile görülen en büyük eksikliğini izlenebilirlik olması nedeniyle regülasyonda izlenebilirlik yalnızca üreticiler için bir şart olmaktan çıkmış, geriye ve ileriye yönelik izlenebilirliğin sağlanması için tüm taraflara bu zorunluluk getirilmiştir. İktisadi İşletmeciler, AB uygunluk beyanının kapsadığı son cihazdan sonra en az 10 yıl, implantlar içinse en az 15 yıl ilgili kayıtları tutmak zorundadır [11, 21].

Bu kayıtlar;

- Bir cihazı doğrudan tedarik ettikleri iktisadi işletmecilerin, her bir sağlık kurumu veya personelinin,
- Bir cihazı doğrudan temin eden her bir iktisadi işletmecinin kayıtları olup, istendiği zaman yetkili otoritelere sunulmalıdır [11, 21].

2.6.6. Sınıflandırma kuralları ile ilgili değişimler

Direktif ve regülasyon arasındaki en büyük farklardan biride tıbbi cihazların sınıflandırma kurallarıdır. Tanımlardaki değişiklikler Şu Şekildedir;

- Direktifte süreye göre cihazlar geçici süreli, kısa süreli ve uzun süreli olarak ayrılmaktadır. Bu süreler ise 60 dakikadan az, 30 günden az ve 30 günden fazla olacak Şekilde sürekli kullanımı ifade etmektedir [11, 21].
- Regülasyonda ise sürekli kullanım tanımı eklenerek, bir işlem sırasında kullanıma geçici olarak ara verilmesine veya temizlik ya da dezenfeksiyon gibi amaçlar için cihazın geçici olarak kullanım dışı kalmasına bakılmaksızın aynı cihazın kullanım süresinin tamamıdır ifadesi belirtilmiştir [11, 21].

93/42/EEC Tıbbi Cihaz Direktifinde toplam 18 adet kural bulunmaktadır.

- Kural 1-4 Invaziv olmayan cihazları,
- Kural 5-8 Invaziv cihazları,
- Kural 9-12 Aktif cihazları,
- Kural 13-18 Özel kuralları kapsamaktadır.

2017/745 Tıbbi Cihaz Regülasyonunda toplam 22 adet kural bulunmaktadır.

- Kural 1-4 Invaziv olmayan cihazları,
- Kural 5-8 Invaziv cihazları,
- Kural 9-13 Aktif cihazları,
- Kural 14-22 Özel kuralları kapsamaktadır.

Bu kurallardan 19-22 arası direktifte yer almayan tamamen yeni kurallardır. 9 adet kural ise (1, 5, 6, 7, 12, 13, 14, 15 ve 17) deęiŐmeden kalmıştır. Diğer kurallarda eklemeler yapılmıştır. Örneğin, Kural 11 yazılımlara ilişkin yeni bir kural olup; teşhis ve terapötik amaçlı yazılımların en az sınıf IIa olarak sınıflandırılacağı gibi spesifik noktalar eklenmiştir [11, 21].

Bu gibi değişiklikler sonucunda özellikle sınıf I olarak yalnızca uygunluk beyanıyla piyasaya arz edilen ürünler sınıf II'ye yükselmiŐtir. Örneğin, Kural 21'e göre, deriye uygulanması ya da vücut açıklığı yoluyla insan vücuduna girmesi amaçlanan ve insan vücudu tarafından absorbe edilen veya insan vücudunda lokal olarak dağılan maddelerden ya da maddelerin kombinasyonlarından oluşan cihazlar, tek kullanımlık cerrahi el aletleri sınıf I olamayacak; dolayısıyla Şu anda sınıf I olarak sınıflandırılan bu tip cihazlar daha üst bir risk sınıfında sınıflandırılacak ve buna uygun Őartlara tabi olacaktır [11, 21].

2.6.7. Ortak spesifikasyonlar ve harmonize standartlar

Tıbbi Cihaz Regülasyonu ile ortak spesifikasyon terimi ortaya çıkmıştır. Harmonize standardı bulunmayan tıbbi cihazlar için Avrupa Komisyonu tarafından ortak spesifikasyonların belirlenmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca bu şekilde onaylanmış kuruluşların karşılaştığı zorlukların üstesinden gelinmiş olacak çünkü boşta kalan konular bu şekilde doldurulacaktır. Bu şekilde ortak spesifikasyonlar, harmonize standartlar oluşturulana kadar güvenliği sağlamak için bir önlem olacaktır. [11, 21]

Harmonize standartların kullanımı maddesinde, yine kapsamlı bir tanım yapılmış ve kalite yönetim sistemleri, risk yönetimi, piyasaya arz sonrası gözetim sistemleri, klinik araştırmalar, klinik değerlendirme veya piyasaya arz sonrası klinik takiple (PMCF) ilgili olanlar da dahil olmak üzere, iktisadi işletmeler veya destekleyiciler tarafından yerine getirilmesi gereken sistem ya da süreç gereklilikleri için standartların kullanımı tanımlanmıştır. [11, 21]

2.6.8. Uzman ekipler

Tıbbi Cihaz Regülasyonu ile birlikte, Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu (Medical Device Expert Group/MDCG), Uzman Heyetleri, Sorumlu Ulusal Otorite ile Ortak Değerlendirme Ekibi gibi gruplar oluşturulacaktır. Bu sayede belirli konularda karar mekanizması merkezileştirilmiş olacaktır. [11, 21]

2.6.8.1. Tıbbi cihaz koordinasyon grubu (medical device expert group-MDCG)

Bu grubun amacı tıbbi cihaz tüzüklerine olan uygunluğu sağlamaya yardım etmek, komisyona tavsiyede bulunmak ve ortak spesifikasyonların yayınlanmasını sağlamak, yüksek riskli ürünlerin CE değerlendirme sürecinde onaylanmış kuruluş atamak, piyasa gözetiminde koordinasyonu sağlamaktır.

AB üyesi her ülke bu gruba üye tayin etmelidir. Türkiye gibi AB üyesi bulunmayan aday ülkeler, gözlemci pozisyonunda temsilci ataması yapacaktır. [11, 21]

2.6.8.2. Uzman heyetleri

Uzman Heyetleri, 2017/745 Tıbbi Cihaz Regülasyonunun uygulanmasına ilişkin teknik veya klinik tavsiye verilmesi amacıyla ihtiyaç duyulduğunda atanabilir. Bu heyet kalıcı veya geçici süreli olabildiği gibi heyete üye seçimi için AB Resmi Gazetesi ve komisyon web sitesinde beyan çağrısı yayınlanacaktır. Heyete, üyeler en fazla üç sene süreyle atanabilir ve atamalar yenilenebilmektedir. Ayrıca heyete atanmamış bir kişi gerektiğinde danışman olarak görevlendirilmektedir.

Sınıf III implantların Teknik Dosya incelemesinde bu heyetler görev almaktadır. Ayrıca imalatçılar, klinik değerlendirme öncesinde, komisyon ise teknik incelemesinde heyetlerden bilimsel görüş alabilir. [11, 21]

2.6.8.3. Onaylanmış kuruluşlardan sorumlu ulusal otorite

Tıbbi Cihaz Regülasyonuna göre, her bir üye devletin uygunluk değerlendirme kuruluşlarının değerlendirilmesi, atanması ve bildiriminden sorumlu bir otorite belirlenmelidir. Bu otorite, yetkili otorite olabilir [11, 21].

2.6.8.4. Ortak değerlendirme ekipleri

Onaylanmış Kuruluş atama sürecinde tüm değerlendirme süreci boyunca Onaylanmış Kuruluş Sorumlu Otoritesi ile Avrupa Komisyonu arasında bir değerlendirme kademesi olacaktır. Ortak Değerlendirme Ekipleri üç uzmandan oluşur. Bir kişi Avrupa Komisyonu tarafından atanan bir temsilci diğer ikisi ise başvuru sahibi ülke dışındaki üye devletlerden seçilir [11, 21].

2.6.9. Mevzuata uyumdan sorumlu kişi

Tıbbi Cihaz Regülasyonuna göre çalıştırılması zorunlu hale getirilen Mevzuata Uyumdan Sorumlu Kişi için asgari yetkinlik şartları belirtilmiştir. 5 Nisan 2017 tarihli ve (AB) 2017/745 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konsey Tüzüğü'ne göre [2017/745/MDR, s.15];

“Mevzuata uyumdan sorumlu kişi, hukuk, tıp, eczacılık, mühendislik veya ilgili başka bir bilimsel disiplinde, bir üniversite derecesi veya ilgili üye devlet tarafından bunlara

denkliği kabul edilen bir eğitimin tamamlanması üzerine verilen bir diploma, sertifika veya diğer resmi yeterlilik kanıtı ve tıbbi cihazlarla ilgili, mevzuat işlerinde ya da kalite yönetim sistemlerinde asgari bir yıllık mesleki deneyime sahip veya tıbbi cihazlarla ilgili mevzuat işlerinde veya kalite yönetim sistemlerinde dört yıllık mesleki deneyime sahip olmalıdır. “

2.6.10. Onaylanmış kuruluşlar

Regülasyonda bir kalite yönetim sistemi işletilmesi onaylanmış kuruluşlar için temel bileşenleri ile birlikte belirtilmiştir. Kalite Yönetim Sistemi içerisinde planlanacak sürekli eğitim süreci yanında uygunluk değerlendirme sürecine katılan personellerin yeterliliğini ve uzmanlıklarını da sürekli geliştirme prensibi getirilmiştir. Personel yeterlilik kriterlerinde de spesifik alanlar bulunmaktadır. Klinik öncesi değerlendirme, klinik değerlendirme, insan ve hayvan kaynaklı doku ve hücreler içeren cihazlar, fonksiyonel güvenilirlik, yazılım, paketleme, bir tıbbi ürünü bütünlük bir parça olarak ihtiva eden cihazlar, sterilizasyon süreçleri ile ilgili uygunluk değerlendirme faaliyeti yapacak personellerin yeterlilik kriterlerini sağlıyor olması, teknik ve uygunluk değerlendirme süreçleri hakkında üst seviyede bilgi ve deneyiminin olması gerekmektedir. Daha önce kılavuz dokümanlarda yer alan teknik değerlendirme, kalite yönetim sistemi denetimi için personel kriterleri gibi detaylı konular regülasyon kapsamına alınmıştır [11, 21].

2.6.11. Tekil cihaz tanımlama (unique device identification-UDI) sistemi

En büyük ve zorlayıcı değişikliklerden biri UDI sistemidir. PIP skandalı sonrası izlenebilirliğin önemi bir kez daha artmıştır. 2011 tarihinde Küresel Uyumlaştırma Görev Gücü (Global Harmonization Task Force) tarafından yayınlanmış tıbbi cihazlar için UDI sistemi kılavuzu 2013 yılında Uluslararası Tıbbi Cihaz Yasal Düzenleyicileri Forumu (International Medical Device Regulators Forum) tarafından revizyona uğramıştır. Bu kılavuzların öngörmüş olduğu ve aslında kılavuzlar tarafından yıllar önce önerilmiş ancak zorunlu olmadığı için kullanımı da Avrupa’da yaygınlaşmamış bu sistem 24 Eylül 2013 tarihinden itibaren 21 CFR Bölüm 820 ile FDA tarafından kabul edilmiş ve Amerika’da yürürlüğe girmiştir. Tıbbi Cihaz Regülasyonu ile UDI sistemi Avrupa’da da zorunlu hale getirilmiştir. UDI sistemi ile tıbbi cihazların üretim sonrası ve kullanım süresince tanımlanabilmesi amaçlanmaktadır [28].

Sistem, Cihaz Tanımlayıcısı (Device Identifier-DI) ve Üretim Tanımlayıcısı (Production Identifier-PI) şeklinde iki bölümden oluşan bir alfa numerik kod sistemidir. Bu kod doğrusal veya kare kod şeklinde olabilmektedir. DI Sabit bir dizi iken, üretici ve modeli ifade etmektedir. PI ise parti, seri numarasını, üretim veya son kullanma tarihini içermektedir. UDI sisteminin zorunlu olması ile ürünlerin takibi yapılacak ve üründe bir sorun fark edilirse geri çağırma veya bilgilendirme sürecindeki riskler elimine olacaktır [11].

Amerika'da sistemin amacı dağıtım ve kullanım sürecinde cihazın tanımlanması iken, Avrupa'da Tıbbi Cihaz Regülasyonu ile bu sistem izlenebilirliği sağlamaya yönelik olmuştur. Üreticiler; Avrupa Tıbbi Cihazlar Veri Tabanına tıbbi cihazlarını UDI numarası ile kaydedeceği için ürünler tüm yaşam döngüsü boyunca izlenebilecektir [11, 28].

2.6.11.1. Avrupa tıbbi cihazlar veri tabanı (European Database on Medical Devices- EUDAMED)

Tıbbi Cihaz Regülasyonu ile kullanıma başlanacak veri tabanı ürünlerin yaşam döngüsü boyunca izlenebilmesi, bilgiye kolay erişim sağlamak için önem arz etmektedir. 2011 yılında Tıbbi Cihaz Direktifine uygun halde etkinleştirilmiş olan bu veri tabanı, halka açık hale gelecektir. Halk, bu veri tabanından klinik verilere dayalı bilgiler, onaylanmış kuruluşlar, vjilans verileri gibi gizlilik kapsamında olmayan temel bilgilere erişim sağlayabilecektir. Veri tabanı, cihazların kayıtları, onaylı onaylanmış kuruluşların kaydı, sertifikaların, ciddi olayların, güvenlik ve klinik performans raporlarının (SSCP), periyodik güvenlik güncelleme raporlarının (PSUR), gözetleme faaliyetlerinin, klinik araştırma verilerinin, benzersiz cihaz tanımlama bilgilerinin (UDI) ve üretici, yetkili temsilci ve ithalatçıdan gelen bilgileri ilişkilendirmek amacıyla kullanılacaktır [28]. EUDAMED halk sağlığı ve güvenliği için risk oluşturabilecek bilgilerin sağlanması ile tıbbi cihaz sektörüne güvenin sağlanmasını hedeflenmektedir. Türkiye'de kullanılmakta olan Ürün Takip Sistemi (ÜTS) şuanda halka açık olup ürünlerin kullanım kılavuzu ve etiketlere erişim imkanı sağlamaktadır. Türkiye Tıbbi Cihaz ve İlaç Kurumu tarafından Avrupa Komisyonu ile görüşmeler bu çalışmanın yazıldığı dönemde sürmekte olup, EUDAMED sisteminde Türkçe dil desteği olmaması sebebi ile bu sistemin ÜTS üzerinden yürütülmesi talebinin yapıldığı bilinmektedir [11, 21].

2.6.12. Genel güvenlik ve performans gereklilikleri ve temel gereklilikler farkları

93/42/EEC Tıbbi Cihaz Direktifinin ek 1'inde bulunan temel gereklilikler bölümü 2017/745 Tıbbi Cihaz Regülasyonunda yine ek 1'de kapsamı genişlemiş olarak genel güvenlik ve performans gereklilikleri başlığı altında karşımıza çıkmaktadır. Direktifte 13 maddeden oluşan temel gerekler bölümü, 23 maddeye çıkarılmıştır [11, 21].

Genel güvenlik ve performans gerekliliklerinin 23 maddesinin alt başlıkları da incelendiğinde 20'den fazla maddenin direktifte karşılığı olmadığı görülmektedir. Diğer maddelerde eklemeler yapılmasına karşılık genel olarak direktifin temel gerekliliklerinde bulunan maddeler olduğu görülebilir. Maddelerin karşılaştırması Tablo 1'de sunulmuştur [11, 21].

Tablo 2.2 MDD ve MDR Ek-1 Karşılaştırması

MDR	MDD	MDR	MDD	MDR	MDD
1	1, 3	11.8	8.7	18.3	12.3
2	Karşılığı yoktur.	12	Karşılığı yoktur.	18.4	12.4
3	Karşılığı yoktur.	12.1	7.4	18.5	12.5
4	2	12.2	Karşılığı yoktur.	18.6	Karşılığı yoktur.
5	1	13.1	Karşılığı yoktur.	18.7	12.6
6	4	13.2	8.2	18.8	Karşılığı yoktur.
7	5	13.3	Karşılığı yoktur.	19.1	Karşılığı yoktur.
8	6	14.1	9.1	19.2	Karşılığı yoktur.
9	Karşılığı yoktur.	14.2	9.2	19.3	Karşılığı yoktur.
10.1	7.1	14.3	9.3	19.4	Karşılığı yoktur.

MDR	MDD	MDR	MDD	MDR	MDD
10.2	7.2	14.4	Karşılığı yoktur.	20.1	12.7.1
10.3	7.3	14.5	Karşılığı yoktur.	20.2	12.7.2
10.4.1	7.5	14.6	10.2	20.3	12.7.3
10.4.2	Karşılığı yoktur.	14.7	Karşılığı yoktur.	20.4	12.7.4
10.4.3	Karşılığı yoktur.	15.1	10.1	20.5	Karşılığı yoktur.
10.4.4	Karşılığı yoktur.	15.2	10.3	20.6	12.7.5
10.4.5	Karşılığı yoktur.	16.1	11.1.1, 11.4.1	21.1	12.8.1
10.5	7.6	16.2	11.2.1, 11.2.2	21.2	12.8.2
10.6	Karşılığı yoktur.	16.3	11.3.1	21.3	12.9
11.1	8.1	16.4	11.5.1, 11.5.2, 11.5.3	22.1	Karşılığı yoktur.
11.2	Karşılığı yoktur.	17.1	12.1	22.2	Karşılığı yoktur.
11.3	Karşılığı yoktur.	17.2	12.1.a	22.3	Karşılığı yoktur.
11.4	8.3	17.3	Karşılığı yoktur.	23.1	13.1, 13.2
11.5	8.4	17.4	Karşılığı yoktur.	23.2	13.3, 13.4, 13.5
11.6	8.5	18.1	Karşılığı yoktur.	23.3	Karşılığı yoktur.
11.7	8.6	18.2	12.2	23.4	13.4, 13.6

Tıbbi Cihaz Regülasyonuna yeni eklenen hususlardan biri yine bu gereklerde de belirtilen risk yönetim sistemidir. Risk yönetimi ile ilgili olarak aşağıda listelenen maddeler dikkat çekmektedir;

- En son teknolojik gelişmelerin dikkate alınması,

- Ürün ve süreçler için risk yönetim sisteminin kurulması,
- Her bir riskin değerlendiriliyor olması,
- Toplam riskin azaltılması,
- Kullanılabilirlik ve kullanımdan kaynaklı risklerin tanımlanması,
- Meslekten olmayan kişiler tarafından kullanılacak olan tıbbi cihazların ortaya çıkardığı riskler ve bunların düşürülmesi [11].

İmalatçıların genel yükümlülükleri arasında ek 1’de tanımlandığı şekilde risk yönetim sistemi kurulması, dokümanite edilip uygulanması ve sürdürülmesi belirtilmiştir. Bu risk yönetimi teknik dokümantasyonun bir parçası olacaktır [11].

Risk yönetimi dışında eklenen maddeleri şu şekilde özetleyebiliriz;

- Kanserojenik, mutajenik veya toksik olan maddeler (CMR), endokrin-bozucu maddeler, nano malzemeler,
- Vücutta absorbe olan ya da lokal dağılan maddeler ya da kombinasyonları,
- Cansız insan kaynaklı doku veya hücre türevleri içeren cihazlar,
- Tıbbi cihazın bir parçası olan veya üretim prosesinde kullanılan yazılımları güvenliği, verifikasyonu (doğrulaması) ve validasyonu (geçerli kılması),
- Cihazların bertarafı,
- Bilgi güvenliği [11].

2.6.13. Teknik dokümantasyon

Tıbbi Cihaz Regülasyonu, Direktifin aksine Teknik Dokümantasyonu detaylandırarak gereklilikleri iki ayrı ek içinde belirtmiştir.

Regülasyonun ek 2’sinde piyasaya arz öncesinde teknik dokümantasyon içerisinde bulundurulması gereken bilgiler sunulmuşken, ek 3’de ise piyasaya arz sonrası karşılanması gereken şartlar belirtilmiştir [11].

2.6.14. Onaylanmış kuruluş atama sürecinde değişiklikler

93/42/EEC Tıbbi Cihaz Direktifinin ek 11’inde onaylanmış kuruluşun atanmasına ilişkin asgari özellikler; tarafsızlık, uzmanlık, uygunluk değerlendirme prosedürüne uygunluk gibi yüzeysel olarak ifade edilmiştir [21]. 2017/745 Tıbbi Cihaz Regülasyonu ile

bu süreç ile ilgili daha katı bir çerçeve çizilerek, bu doğrultuda onaylanmış kuruluş sayısının ciddi oranda azalacağı düşünülmekte olup, üreticiler içinde bu süreç oldukça kritiktir.

Direktife göre üye devletin yetkili otoritesi tarafından denetim sağlanıp komisyona uygunluk bildirilerek atama yapılabilenken, regülasyonda bu değerlendirme süreci ulusal sorumlu otorite, ortak değerlendirme ekibi tarafından gerçekleştirilecektir. Bu şekilde bu süreç komisyon seviyesine çıkarılmıştır [11, 21].

2.6.15. Uygunluk değerlendirme prosedürleri

Bir tıbbi cihazın direktife uygunluğunun değerlendirilmesi için altı adet ek bulunmaktayken regülasyonda bu eklerin kapsamı genişletilerek ek 9, ek 10 ve ek 11 olmak üzere üçe düşürülmüştür [11, 21].

En önemli değişikliğin, üretici beyanı ile piyasaya sunulan ısmarlama implante edilebilir sınıf III cihazlar ile tekrar kullanılabilir cerrahi aletlerin regülasyon ile birlikte onaylanmış kuruluş tarafından denetim geçirecek olmaları ve yardımcı tıbbi ürün, insan kaynaklı doku, hücre türevi içeren cihazlar, vücutta absorbe edilen veya lokal dağılan cihazların, tıbbi ürünlerin vücuda tatbik etmesi/çıkarılması için kullanılan aktif sınıf IIb, implante edilebilir sınıf III cihazlar için gelen ek prosedürler olduğu söylenebilir. Bu sayılan cihazlar için uzman heyet ile bir değerlendirme prosedürü geliştirilmiştir [21].

2.6.16. Klinik değerlendirme ve klinik araştırma süreçlerinde değişiklikler

Cihazın teknik özellikleri, cihaza gerçekleştirilen test sonuçları, literatür taraması, piyasaya arz sonrası elde edilen veriler, klinik araştırmalardan elde edilen veriler ya da eş değer olarak sunulan cihazla ilgili veriler klinik değerlendirme sürecinde incelenmektedir [11, 21].

Eşdeğerlik kavramı regülasyonda ürünün tüm özelliklerinin (kullanım amacı, üretim prosesi, hammadde, endikasyon, yan etki, kontrendikasyon, hammadde, artık risk vb.) birebir aynı olması şeklinde tanımlanmış ve imalatçı, ürünü için klinik araştırma başlatmayarak eşdeğer ürünü referans olarak kullanmayı düşünüyor ise eşdeğer ürünün teknik dosyasını güncel olarak bulundurmayı zorunlu tutmaktadır. Bu regülasyonun en zorlayıcı noktalarındandır çünkü şuanda direktife göre piyasa da bulunan birçok ürünün

klirik verilerinde boşluklar oluşturmaktadır [11, 21]. Birçok cihazın regülasyon ile birlikte CE işareti bulundurabilmek adına klinik araştırma yapması gerekecektir.

Klinik araştırma insan gönüllünün/gönüllülerinin dahil olduğu sistematik bir araştırma şeklinde ifade edilmekte olup, sınıf III ve implante edilebilir cihazlar için tanımlanan istisnalar hariç regülasyonda zorunlu tutulmuştur. İlişkili dokümantasyon süreci de regülasyonun ek 15'inde ayrıntılı olarak ifade edilmiştir. Klinik araştırma ve değerlendirme süreci ile elde edilen veriler; risk yönetim sürecinin girdilerini oluşturmakta olup burada da değerlendirilmelidir [11, 21].

2.6.17. Piyasaya arz sonrası gözetim ve piyasaya arz sonrası klinik takip süreçlerindeki değişiklikler (post marketing surveillance-PMS ve post marketing clinical follow up-PMCF)

93/42/EEC Tıbbi Cihaz Direktifine göre imalatçılar piyasaya arz sonrası gözetim yapmak zorundadır. Ancak bu sürecin nasıl yapılacağı direktifte anlatılmamıştır ve imalatçılar PMS süreci için MEDDEV rehber dokümanını uygulamaktadır. Direktiften farklı olarak regülasyonda bu çalışmaların nasıl yürütüleceği hakkında açıklamalar bulunmaktadır. Bu gözetim, cihazların risk sınıfıyla orantılı olarak uygulanmalı ve dokümante edilmelidir. Bu süreç ile elde edilen veriler yine risk yönetimi ile değerlendirilmelidir [11, 21].

CE işaretli olup piyasaya arz edilmiş bir ürünün klinik kullanımıyla toplanan verileri sürekli proaktif bir şekilde değerlendirme süreci ise piyasaya arz sonrası klinik takip olarak ifade edilmektedir. Proaktif risk değerlendirme yaklaşımı, olay gerçekleşmeden öncesine odaklanır, önleyici faaliyetlerdir. Bu sayede tanımlanmış olan risklerin kabul edilebilirliği incelenerek cihazın beklenen kullanım süresi boyunca güvenliği ve performansı değerlendirilir. Ön görülemeyen yan etki veya risk bu çalışmalarla değerlendirilir. Ayrıca onaylanmış kuruluşlarda bu çalışmayı belirli hedef gruplar için isteyebilir [11].

2.6.18. Vijilans sürecindeki değişiklikler

Vijilans ifadesi direktifte de yer almakla birlikte regülasyonda yasal açıdan ilk kez tanımlanmış ve aslında imalatçıların yine MEDDEV rehber dokümanı ile sürdürdüğü bu süreci kapsam içine almıştır. Regülasyonda MEDDEV rehberinden farklı olarak olumsuz

olay tanımının yanında ciddi olumsuz olay tanımı ve ciddi kamu sağlığı tehdidi ifadeleri de bulunmaktadır. Bunlarla birlikte bu raporlamalar EUDAMED üzerinden yapılacaktır [11].

Ayrıca direktif ile 30 gün içinde bildirilmesi gereken ciddi olumsuz olaylar için süre 15 güne düşürülmüş, kamu sağlığı tehdidi var ise süre 2 gün, ölüm ve ciddi bir sağlık sorunu var ise raporlama süreleri 10 gün olarak belirlenmiştir. Raporlama sonrası olumsuz olaylar için yapılacak araştırmalar, faaliyetler risk analizi içermelidir [11, 21].

3. TIBBİ CİHAZ SEKTÖRÜNDE RİSK ANALİZİ

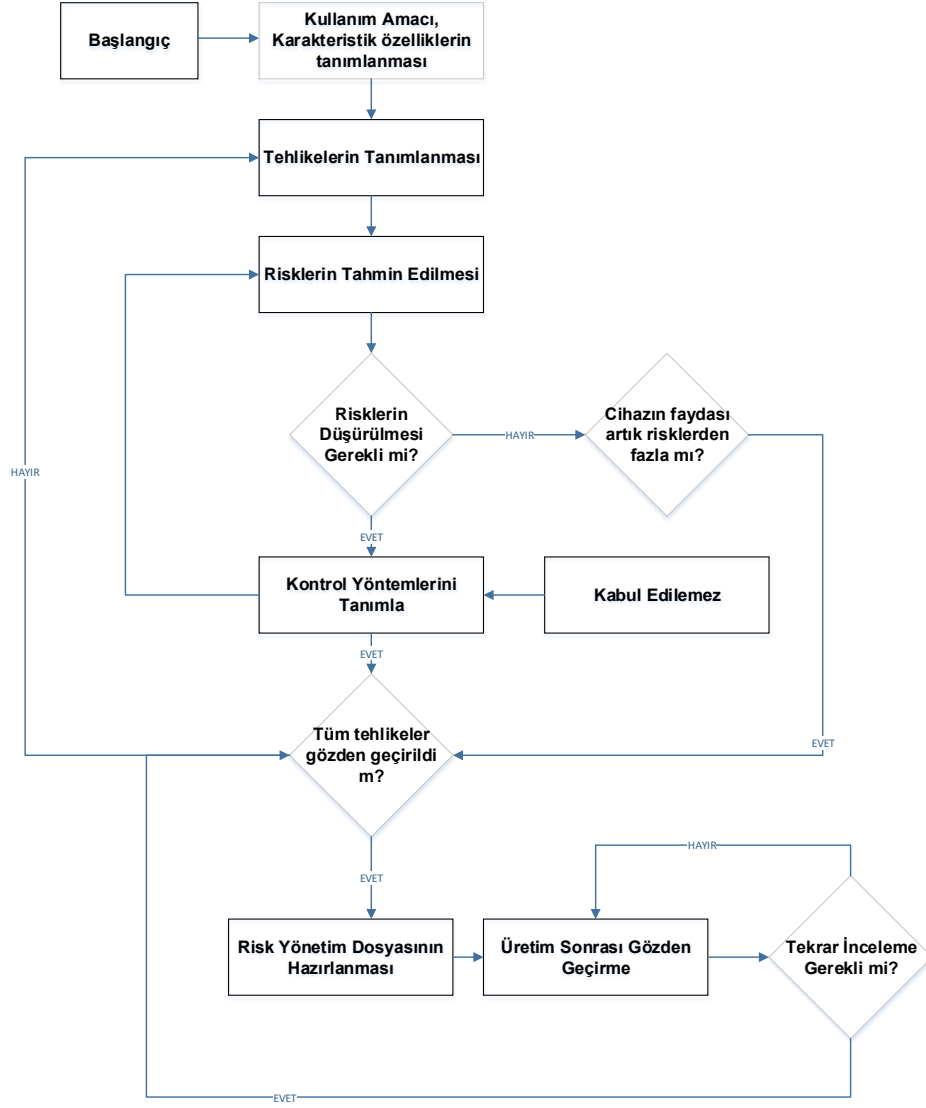
ISO 14971:2012 Standardına göre risk, zararın meydana gelme ihtimali ile bu zararın şiddetinin bileşimi olarak ifade edilir. Risk analizi ise, tehlikeleri tanımlamak ve risklerini tahmin etmek için mevcut bilgilerin sistematik kullanımınıdır [8].

Bu tanımlar, risk analizi ve değerlendirme uygulamasının amacının, üretim ve hizmet sistemlerindeki potansiyel tehlikeleri tanımlamak, potansiyel tehlikeleri tespit etmek için mevcut uyarı sistemlerini ve güvenlik önlemlerini gözden geçirmek ve bu önlemlerin uygun şekilde uygulanmasını ve izlenmesini sağlamak olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, en önemli husus tehlikenin ana nedenini tanımak ve bu riskli durumlardan kaçınmak için uygun önlemleri belirlemek ve riski olabildiğince bertaraf etmektir [29].

Riskleri yönetmek ve kontrol etmek için risklerin önce tanımlanması gerekir. Risk analizi dinamik bir süreçtir ve aslında her sektörde kullanılan, yeni tesis veya ürün geliştirme için esas olan bir sistemdir. Tehlikeler/riskler ne kadar erken değerlendirilirse, riskleri azaltmak için yapılan harcama o kadar az olacaktır. Bu nedenle, risk analizi yapılacak projenin yaşam döngüsünün en başından itibaren kullanılmalıdır [30].

ISO 14971:2012 Tıbbi Cihaz sektöründe kullanılan Risk Analizi standardıdır. Bu standart yapılacak risk analiz çalışmaları için rehberlik eder. EN ISO 14971:2012, tıbbi cihazlarla birlikte olan riskleri yönetecek bir süreci şart koşar. Çünkü bu standart, Tıbbi Cihazlar hakkındaki 93/42/EEC Direktifinin Temel Gereklilerinin bir kısmına veya tamamına uygulanabilen süreğen bir yaşam döngüsü sürecini tanımlar [31].

Aynı zamanda ISO 14971 standardı, IEC 62366 kullanılabilirlik standardı, ISO 10993 biyoyumluluk standardı gibi birçok standartla etkileşim içindedir [32]. 2017/745 Tıbbi Cihaz Regülasyonu ve ISO 13485:2016 revizyonun ortak ve önemli bir noktası ürün ve süreçlerin her bir aşamasında risk analizi uygulamak ve riski düşürmektir. ISO 14971 standardına göre oluşturulması gereken risk yönetim süreci şematik olarak Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1 Risk Yönetim Prosesi [15]

Şekil 3.1’de gösterildiği gibi tıbbi cihaz üreticileri, ürünün kullanım amacını belirledikten sonra ürünle ilgili tehlikeleri tanımlamalıdır. Standardın Ek G’inde risk yönetim teknikleri olan, ön tehlike analizi, hata ağacı analizi, hata türü etkileri analizi, tehlike ve işletilebilirlik çalışması hakkında teknik bilgiler verilmiş olup, üretici kendisi için uygun bir teknik seçtikten sonra tüm riskleri tahmin etmelidir. Standarda göre tüm riskler olabildiğince düşürülmelidir bu nedenle kontrol yöntemleri tanımlanarak riskler düşürülür. Düşürülemeyen riskler için fayda/risk analizi yapılır. Risk analiz süreci güncel bir dokümantasyon olup sürekli gözden geçirilmeli ve raporlanarak onaylanmış kuruluşlara sunulmalıdır.

3.1. Risk Analiz Yöntemleri

Birçok sektör için geliştirilen farklı risk analiz yöntemleri bulunmakla birlikte, niteliksel ve niceliksel olarak ikiye ayrılmaktadır [33]. Niteliksel risk değerlendirmesi, sayısal verilerin yokluğunda, eksik veya yetersiz veriler olduğunda kullanılan yöntemlerdir [34]. Bu yöntemler de nicel yöntemler gibi tehlikeleri, hata nedenlerini, olayları, hata türlerini, hataları, etkilerini ve sonuçlarını kapsamaktadır ve sistem içindeki ilişkileri gösterilebilir hale getirmektedir. Bu şekilde niteliksel yöntemler kullanılarak güvenilirlik, hata olasılığı ve sonuç tahmini elde edilebilmektedir [35]. En yaygın niteliksel yöntemlere; kontrol listeleri, olursa ne olur yöntemi, güvenlik denetimleri, görev analizleri, ardışık zamanlanmış olay çizimi tekniği, tehlike ve işletilebilirlik analizi, tehlike tanımlama, hata türü ve etkileri analizi sayılabilir.

- Kontrol Listeleri (Checklist)

Tehlikeleri listeleyen, hataları veya riskleri kontrol eden genellikle deneyime dayanan, daha önceki hatalara bağlı olarak geliştirilmiş bir yöntemdir [36]. Ürün veya projenin yaşam döngüsünün herhangi bir aşamasında kullanılabilir [30]. Özellikle tasarım aşamasında mühendislerin riskleri belirleme ve incelemesinde yardımcı olmak için kullanılan genellikle soru listeleridir [37]. Kontrol listeleri, birçok basit hatanın önlenmesine yardımcı olur ve çalışanlara karmaşık görev ya da problemler üzerinde çalışırken sorgulamaları açısından yardımcı olur [9, 38].

- Olursa Ne Olur (What If) Yöntemi

What if metodu, farklı disiplinlere ait bir grup deneyimli insanın soru sormaya ve/veya istenmeyen olaylara karşı endişelerini dile getirmek için katıldığı bir beyin fırtınası yöntemi olarak açıklanabilir [39]. Hatalara veya sistem performans sorunlarına yol açabilecek olası problemleri öne sürmek için geniş, bir şekilde yapılandırılmış sorgulama kullanan ve hangi şeylerin yanlış gidebileceğini belirleyen ve bu durumların sonuçlarını değerlendiren bir yaklaşımdır [34].

- Güvenlik Denetimleri (Safety Audits)

Bir kurulumun, bir işlemin veya bir tesisin operasyonel güvenlik programlarının denetlendiği prosedürlerdir. Ekipman koşullarını veya işletme prosedürlerini belirlerler. Bir denetçi veya denetim ekibi, uygun tasarım kriterleri, çalışma koşulları ve prosedürleri, güvenlik önlemleri ve ilgili risk yönetimi programlarının uygulandığını doğrulamak için kritik özellikleri gözden geçirir [40, 9].

- Görev Analizleri (Task Analysis-TA)

Bu süreç, insanların çalışma ortamındaki görevleri yerine getirme şeklini ve bu görevlerin alt görevlere nasıl rafine edildiğini analiz eder ve operatörlerin hem sistemin kendisi hem de o sistemdeki diğer personel ile nasıl etkileşime girdiğini açıklar. Bir analiz için gerekli tüm bilgileri yeterli derecede ayrıntılı bir şekilde kullanarak, insan katılımının ayrıntılı bir resmini oluşturmak için kullanılabilir [41, 42, 43].

- Ardışık Zamanlanmış Olay Çizimi Tekniği (Sequentially Timed Event Plotting-STEP)

Kazaya katkıda bulunan olayların sırasını çizerek hasar/zarar sürecinin yeniden yapılandırılmasını sağlayan bir tekniktir [44, 45].

- Tehlike ve İşletilebilirlik Analizi (Hazard and Operability Analysis-HAZOP)

Tehlikelerin, potansiyel nedenlerinin ve etkilerinin tanımlanması için kullanılan bir yöntemdir [46, 47]. HAZOP tekniği, bir tesisin tasarım aşamasında işletilebilirlik sorunlarını tanımlamak için geliştirilmiştir [47, 48]. Çalışma, tasarım amacı sapmaları analitik olarak multi disiplinler bir ekip tarafından incelenir. Bu yöntemde tesis veya olaylar küçük bölümlere ayrılır. Bu bölümler “düğümler” olarak adlandırılmaktadır. Daha sonra beyin fırtınası sürecini yapılandırmak için bir dizi parametre ve kılavuz sözcükler kullanılarak, her bölüm incelenerek tehlikeler tanımlanmaktadır [49, 50, 51]. HAZOP, büyük alanları/konuları spesifik bir şekilde incelemek için kanıtlanmış bir yöntemdir. Personel başarısızlığının sonuçlarının değerlendirilmesi, personel hatalarının önemli sonuçlara yol açabileceği durumları bulma imkanı sağlar [52, 53, 54].

- Tehlike Tanımlama (Hazard Identification-HAZID)

Potansiyel tehlikeleri, bunların neden ve sonuçlarını belirlemek için kullanılır. Bu nedenle mümkün olduğunca erken uygulanması, sistem üzerinde etkileri olabilecek değişiklikler ve uyarlamalar yapılmadan tehlikeyi önleyebilir veya azaltabilir. Tipik bir HAZIP çalışmasında araştırılan bileşenler veya alanlar isimlendirildikten sonra potansiyel tehlikeler belirlenir. Daha sonra bu tehlikelerin sebepleri ve sonuçları belirlenerek şiddetleri kategorize edilir. Son olarak da düzeltmeler veya önlemler için önerilerde bulunulur [9, 55].

- Hata Türü ve Etkileri Analizi (Failure Mode Effect Analysis-FMEA)

FMEA, sistem, tasarım, süreç ve servisten kaynaklı meydana gelecek veya gelmesi olası arızaları, sorunları, hataları müşteriye ulaşmadan önce tanımlamak ve ortadan kaldırmak için uygulanan bir analiz tekniğidir [56, 57]. FMEA'nın temel amacı, potansiyel hata türlerini tanımlamak, nedenlerini ve etkilerini değerlendirmek ve hatayı neyin azaltabileceğini veya yok edebileceğini belirlemektir. Bu yöntem ile RPN yani risk öncelik

numarası (risk priority number) hesaplanmaktadır [58]. Risk faktörleri dikkate alınarak “O” oluşma olasılığı, “S” şiddet, “D” hatayı tespit edememe olasılığı kritikleri yapılır. Eşitlik 3.1’de verilen denklem ile RPN değerleri hesaplanarak 10’lu skala ile en ciddi riskler tespit edilir ve bunlara öncelik verilir [59, 60].

$$RPN = O * S * D$$

(3.1)

Risklerin sıralanmasının yanı sıra nereye odaklanılacağına önceliklendirilmesi ve dolayısıyla düzeltmeler veya önlemlerin entegre edilmesi de dahil olmak üzere güvenilirliğin ayrıntılı bir değerlendirmesi için, nicel risk analizlerine de ihtiyaç vardır [61]. Nicel risk analizi, riski tahmin etmek için kullanılan bir dizi metodolojiden oluşur [62]. Nicel risk analizi yöntemleri, önceden belirlenmiş tehlike senaryolarının sonuçlarını belirlemek için matematiksel modellerin uygulanmasına ve belirli bir alandaki sonuç riskini tahmin etmek için karşılık gelen frekansların kullanımına dayanmaktadır [63]. Nicel yöntemlere ise oransal risk değerlendirme tekniği, risk değerlendirme karar matrisi, başarısızlık olasılığı gibi örnekler verilebilir.

- Oransal Risk Değerlendirme Tekniği (Proportional Risk Assessment-PRAT)

Bu teknik, tehlike nedeniyle ölçülen riski hesaplamak için orantılı bir formül kullanır. Risk, bir kazanın olası sonuçları, maruz kalma faktörü ve olasılık faktörü dikkate alınarak hesaplanır. Daha spesifik olarak, riskin nicel bir hesaplaması, eşitlik 3.2’deki oransal ilişki ile verilebilir.

$$R = P * S * F$$

(3.2)

Burada, “R” risk, “P” olasılık faktörü, “S” zarar faktörünün ciddiyeti, “F” frekans faktörüdür [64].

- Başarısızlık Olasılığı (Probability of Failure-pof)

Başarısızlık olasılığı yöntemi, popülasyonda başarısız olan birimlerin oranı olarak tanımlanabilir. Bir zaman diliminde başarısız olma olasılığı, kümülatif dağılım fonksiyonu ile tanımlanır. PoF yöntemi genellikle Bayesian teknik ile birlikte kullanılır [65].

- Olasılıklı Risk Değerlendirmeleri (Probabilistic Risk Assessments-PRA)

PRA metodolojisi tipik olarak büyük karmaşık projelere uygulanır veya karmaşık sistem etkileşimlerinin ve karşılıklı bağımlılıkların riske katkıda bulunduğu endüstriyel uygulamalarda kullanılır. PRA, yeterli ve geleneksel istatistiksel verilerin bulunmadığı nadir görülen olayların ne olduğunu ölçmek için kullanılır. PRA, dahil olan bileşenler için sınırlı

veya hiç operasyonel deneyim bulunmadığı nadir olayların olasılığını ölçmek için çeşitli nicel tekniklerle birlikte geliştirilmiştir [66].

- Risk Değerlendirme Karar Matrisi (Decision Matrix Risk Assessment- DMRA)

Risk değerlendirme karar matrisi, iş sağlığı ve güvenliği uygulamalarında ve tıbbi cihaz sektöründe üreticilerin tercih ettiği en yaygın yöntemdir. Tipik bir matris yöntemi ile tehlikenin olasılığı ve ortaya çıkardığı tehlikenin şiddetini değerlendirerek bir risk değeri ölçüsü elde edilir [67]. Risklerin hem olasılık hem de önem derecesine göre bilinçli bir yargı temelinde ölçülüp kategorize edilmesini içeren sistematik bir yaklaşımdır. İlk önce riskler olasılık skor değerleri ve şiddet skor değerleri çarpımıyla bulunur. Daha sonra risk matrisi ve karar alma tablosu oluşturulur. Risklerin kabul edilebilirlik düzeyine göre yorumlama yapılır. Bu yöntemin zayıf yönü, yüksek olasılık ve düşük şiddet ile yüksek şiddet ve düşük riskin aynı şekilde değerlendiriliyor olmasıdır [68].

Karar Matrisi kullanmanın avantajları aşağıdaki şekilde sıralanabilir.

- Teknik kolay uygulanabilir.
- İstenmeyen olayların veya kazaların kayıtlı verilerine dayanarak güvenli sonuçlar elde edilir.
- Risk analizini risk değerlendirmesiyle birleştirir.
- Risk analizi ekibinin tehlikeleri, güvenli olmayan koşulları ve istenmeyen olayları/durumları tahmin etmesine ve ölümcül kazaları önlemesine yardımcı olabilir.
- Herhangi bir şirkete veya ürüne uygulanabilir.
- Riskleri öncelik sırasına koyma ve yönetmede yardımcı olabilecek niceliksel ve aynı zamanda grafiksel bir yöntemdir [69].

Bu çalışma da 5x5 matris yöntemi kullanılmış bu matris sonucunda matematiksel metot geliştirilmiştir.

3.2. Literatür Araştırması

Tıbbi cihaz sektöründe risk analizi ile ilgili çalışmalar araştırılıp incelendiğinde, herhangi bir ürünle ilgili risk analizi çalışması yapılmadığı, yapılan çalışmaların hastalıklarla ve ölüm oranları ile ilgili olduğu görülmüştür.

Ching-Jong Liao et al [70], çalışmalarında hastanelerde artan atık miktarı ile birlikte, atıkların imhasının önemli bir konu olmasından, hastanelerin atık imhası için dış kaynaklı

imha şirketleri ile çalışmalarından bahsetmiştir. Bu çalışma, biyomedikal atıkların dışarı atılmasının dış kaynak kullanım risklerini incelemekte ve biyomedikal atıkların dış kaynak kullanımı konusunda karar vericilere referans vermektedir. Bunun için hata modu ve etkileri analizi (failure mode and effect analysis-FMEA) kullanmışlardır. Bu çalışma, biyo-tıbbi atık dış kaynak kullanımı riskini azaltmak için FMEA'nın kullanılmasını önermektedir, böylece hastaneler biyomedikal atık dış kaynak kullanımı değerlendirme risklerini açıkça tanımlayabilir ve iyileştirmeler yapabilir.

I. Braceras et al [71], tıbbi cihaz direktifine göre, hem klinik araştırmalara hazırlık hem de implantların pazarlanması için bir risk analizinin yapılmasından bahsetmişlerdir. Olası tehlikelerin, başarısızlık modlarının ve şiddet skor değerlerinin, olasılık skor değerlerinin ve saptanabilirlik skor değerlerinin değerlendirildiği çok merkezli bir klinik araştırmanın hazırlanması için yürütülen risk yönetimi süreci çerçevesinde bir diş implantı için bir risk analizi sunmaktadırlar. Bu çalışmanın genel amacı, yeni biyomalzemelerin ve implant yüzeylerinin güvenlik ve performans ve klinik çalışmalarının risk değerlendirmelerinin düzenli olarak hastalar üzerinde kullanılmadan önce yapılmasının önemini vurgulamaktır. Risk analiz metodu olarak hata modu ve etkileri analizi kullanarak, iyon implante edilmiş mikro implantın mümkün olduğunca düşük riski sunduğu sonucuna varmışlardır. Risk analizinin tüm yönlerinin ayrıntılı olarak belgelenmesi gerekir. Daha sonra, klinik araştırmadan sonra ve sonuçlar elde edildikten sonra, risk analizi tekrar gözden geçirilmelidir Risk analizini sadece zorunlu bir proses olarak değil, burada sunulan iyon implante edilmiş dental implantlarda olduğu gibi, yeni biyomalzemelerin araştırılmasında ve herhangi bir tıbbi cihazın ürün geliştirme aşamalarında yararlı bir araç olarak düşünülmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Edmond W. Israelski et al [72], 1984 yılında gerçekleşen ölümcül bir vaka üzerine çalışmışlardır. Bu vakada, bir hastaya, radyasyon tedavisi görürken amaçlanan 180 rad yerine 16.000 rad verilmiştir ve bu analizde bu olayın muhtemelen risk analizi kullanılarak önlenebileceği üzerinde durulmuştur. Çalışmada hata modu ve etkileri analizi ile hata ağacı analizi (fault tree analysis-FTA) kullanılmıştır. Vaka çalışmasında tasvir edilen trajedi, operatör kullanım hatası ve yazılım programı hatalarının bir kombinasyonundan kaynaklanmıştır. Üreticinin bakış açısından, FMEA'lar ve FTA'lar, tıbbi cihaz tasarımının kullanım hatalarını düşürme potansiyelini sistematik olarak değerlendirmek için değerli yöntemlerdir. Bu risk analizleri geliştirme döngüsünün başlarında yapıldığında, potansiyel hatalar ve ortaya çıkan tehlikeler tanımlanabilir ve hata azaltıcı tasarımlarla hafifletilmesi daha kolaydır. Sonuç olarak çalışmayla, therac 25 radyasyon terapi sistemi, kullanım hatası

odaklı risk analizinin ölümcül bir tasarım probleminde nasıl kaçınılabileceğine iyi bir örnek sunmaktadır.

P. Cony et al [73], bir tıbbi cihazı hiperbarik odaya takmadan önce, tıbbi cihazın kullanımına ilişkin risk yönetimini değerlendirmeyi sağlayan bir yöntem önermektedir. Hiperbarik odalarda tıbbi cihazların kullanımı, bu ortamın zorlukları nedeniyle oldukça yavaş ilerleyen bir süreçtir. Sunulan metodoloji tamamlandığında, hiperbarik oksijen terapi ünitesinin yöneticisi cihazın kurulup kurulmayacağına karar verebilir. Balık kılçığı metodu ile 8x8 matris kullanış olup, teknik kısıtlamalar balık kılçığı diyagramı sayesinde oluşturulmuşken, riskler matris ile tanımlanmıştır. Bu sayede hasta ve kullanıcı güvenliğini garantiye almak için tüm verilerin incelenmesi sağlanmıştır. Her bir risk tanımlandıktan sonra kabul edilemez riskleri düşürmek için kontrol metotları geliştirilir. Cihaza üç farklı performans testi yapıldıktan sonra sonuçların karşılaştırılması ile cihazın kabul edilip edilmeyeceğine kabul verilmektedir. Bu yöntem ile birkaç farklı tıbbi cihaz incelenir ise metodolojinin sağlamalaştırılacağı düşünülmektedir.

M. Nagel et al [74], hasta hareketine özel önem verilerek robot destekli iğne konumlandırma sistemini analiz etmişlerdir. Risk yönetimini en baştan kullanmak, yani tıbbi cihaz planlama aşamasına başlarken ve tüm öngörülemez riskleri araştırmak, hasta tehlikelerinin ön aşamalarda tanımlanmasına ve azaltılmasına yol açar. Pratik bir risk yönetiminin hasta hareketine odaklanan risklerin hem tehlikelerini hem de kabul eşiğini tespit etmesi için gerekli tüm adımlar sunulmaktadır. Burada sistemi analiz etmek için iş akışı odaklı bir risk analizi gerçekleştirilmiştir. Robot destekli iğne konumlandırma sistemi için 4x6'lık bir matris ile ISO 14971'e göre riskler tespit edilmiştir. Kontrol metotları ile risklerin olasılığı düşürülmeye çalışılmıştır. Ancak bu adım aynı zamanda hasta güvenliği sağlamak için gerekli aksiyonların tanımlanması için daha fazla araştırmanın gerekli olduğunu göstermektedir. Tıbbi Cihaz Standartlarını karşılayan ve aynı zamanda klinik kullanım için pratik görünen bir " risksiz " sistem elde etmek için artık risklerin nasıl değerlendirileceği konusunda standardın yeterli olmadığı düşünülmektedir.

Bu tez kapsamında risk analizinin gerçekleştirilebilmesi için yeni bir doğrusal karar modeli geliştirilmiş ve bu model sayesinde risk faktörlerinin sıralaması gerçekleştirilmiştir. Literatürde yer alan çalışmalar incelendiğinde böyle bir yöntemin kullanıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmayla literatürdeki bu boşluğun doldurulması hedeflenmiş olup aynı zamanda çalışma yenilenen risk analizi standardına bir öneri niteliği taşımaktadır.

4. YÖNTEM

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 46,5 milyon cerrahi prosedür ve bundan daha fazla invaziv tıbbi prosedür yapılmaktadır. Örneğin, yılda en az 18 milyon gastrointestinal endoskopi işlemi yapılmaktadır [75]. Her prosedür, hastanın steril dokusu veya mukozal zarlarıyla tıbbi bir cihaz veya cerrahi alet ile teması içerir. Tüm bu işlemlerin ana riski enfeksiyona yol açabilecek patojenlerin ortaya çıkmasıdır. Kullanılan ekipmanın uygun şekilde dezenfekte edilmemesi veya sterilize edilmemesi, sadece konakçı bariyerlerin ihlali ile ilişkili riskler değil, aynı zamanda kişiden kişiye bulaşma ile ilgili risk taşır. Dezenfeksiyon ve sterilizasyon, tıbbi ve cerrahi aletler aracılığıyla hastalara bulaşıcı patojenlerin yayılmamasını sağlamak için esastır [76].

Tanım olarak tam anlamı ile bir maddenin üzerinde ya da içinde bulunan mikroorganizmalardan arındırılması işlemi sterilizasyon olarak ifade edilir. Bu işlem, bakteri sporları dahil bütün canlı mikroorganizmaların öldürülmesidir. Sterilite Güvence Değeri (Sterility Assurance Level-SAL) ile ifade edilen sterilizasyon işlemi, standartlarda milyonda bir mikroorganizmanın canlı kalma olasılığı olarak tanımlanmıştır [77]. Vücut içine temas eden tıbbi cihazların sterilizasyon işlemini gerçekleştirdiği için yüksek risk sınıfında olan bir üründür.

Bu çalışma için seçilmiş olan hidrojen peroksit plazma sterilizatörü bu yeni teknoloji cihazlardan sayılmaktadır. Bu cihaz ile sterilizasyon işlemi vakum altında bırakılmış kazan içerisine verilen hidrojen peroksit buharı sayesinde gerçekleştirilir. Hidrojen peroksit oldukça reaktif bir madde olup, mikroorganizmaların temel hücre bileşenleri (enzim, nükleik asit vb.) ile reaksiyona girerek mikroorganizmaların metabolizmasını bozar. Daha sonra radyo frekansı veya mikrodalga enerjisi kullanılarak oluşturulan plazma aracılığı ile hidrojen peroksiti su ve oksijene dönüştürülür. Bu şekilde malzemeler üzerinde toksik bir madde bulunmaz. Bu sebeple diğer düşük sıcaklık ile sterilizasyon gerçekleştiren cihazlara göre daha güvenli olduğu düşünülmektedir [78].

Geliştirilen yöntem, hidrojen peroksit plazma sterilizatörü ve hidrojen peroksit sterilant ürünleri için uygulanmıştır. Cihazla ilgili elde edilen bilgiler ve toplanan veriler üretici tarafından sağlanmış olup, üretici yıllardır bu ürünün satışını yapmakta ve oldukça geniş bir pazar payına sahiptir.

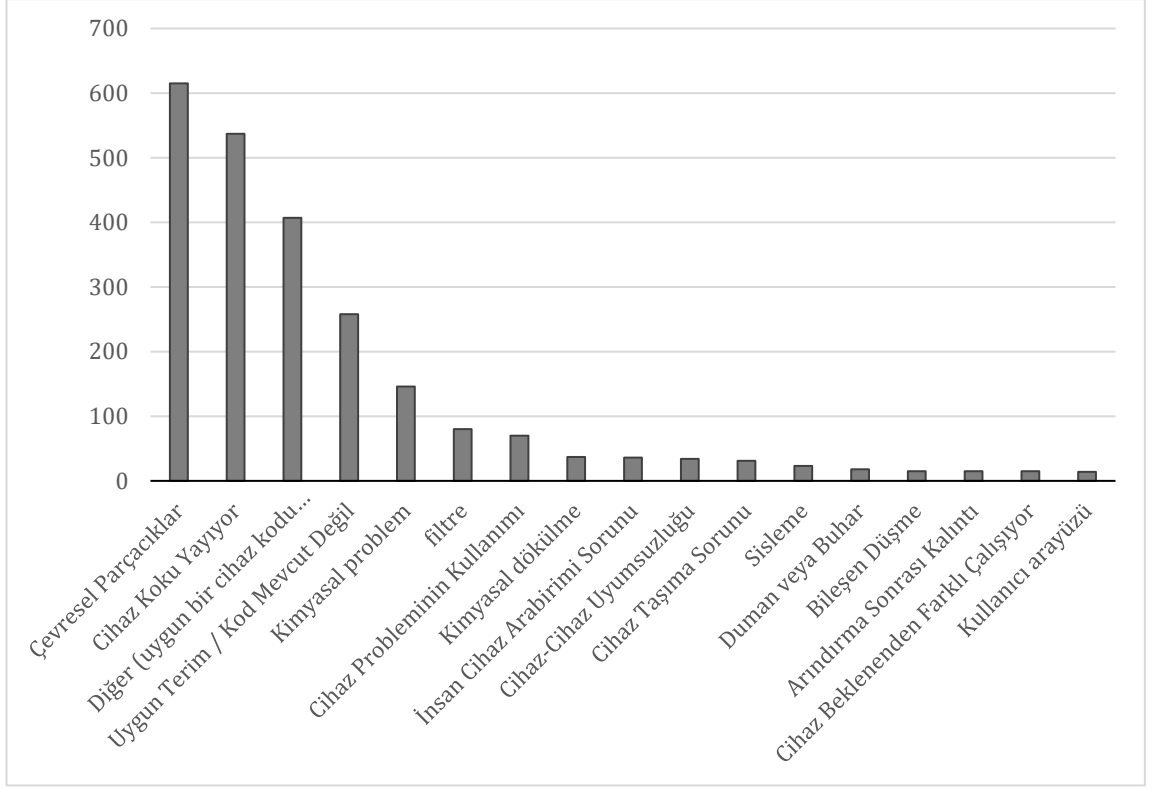
Çalışmada ürünle ilgili tüm risklerin belirlenebilmesi için ilk önce Risk Yönetim Ekibi kurulmuş ve ISO 14971:2012'ye uygun şekilde Risk Yönetim Planı oluşturulmuştur. Risk

Yönetim Planı bu çalışmanın Ek-1'inde sunulmuştur. Risk Yönetim Ekibi multi disiplin prensibi ile oluşturulmuştur; kalite, arge, üretim ve teknik destek uzmanlarından oluşmuş bu ekip tarafından ürünle ilgili gelen tüm müşteri şikâyetleri, üretimde karşılaşılan sorunlar, benzer ürünler ile ilgili erişilebilen bilgiler ışığında riskler değerlendirilmiştir. Ürünle ilgili şikâyetler konusuna göre analiz edilmiştir. Benzer ürünler ile ilgili FDA, TGA gibi ülkelerin olumsuz olay veri tabanları incelenmiş ve eş değer ürünlerin geri çağırma verilerinden ve müşteri şikâyetlerinden yola çıkarak risklerin olasılık skor değerleri belirlenmiştir.

Veri tabanı taramasından bir örnek Şekil 4.1 ve Şekil 4.2'de verilmektedir.

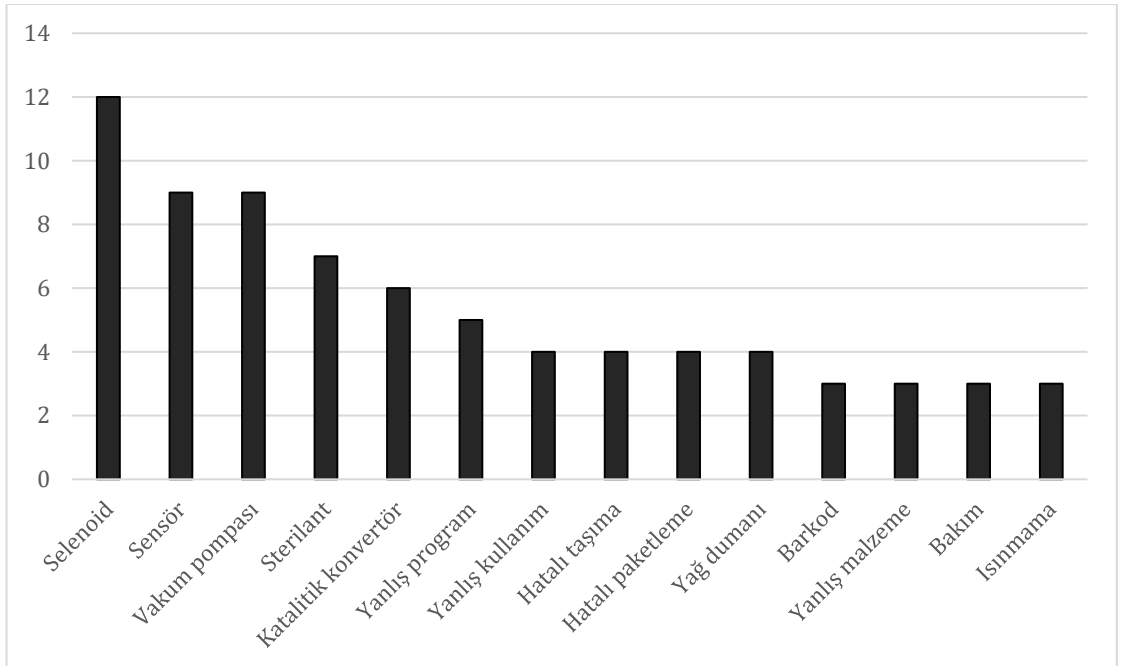
Device Problems	
<u>Failure To Adhere Or Bond</u>	12
<u>Device Operates Differently Than Expected</u>	7
<u>Improper or Incorrect Procedure or Method</u>	5
<u>Other (for use when an appropriate device code cannot be identified)</u>	5
<u>Loose</u>	3
<u>Seal</u>	3
<u>Use of Device Problem</u>	3
<u>Device Tipped Over</u>	2
<u>Device Dislodged or Dislocated</u>	2
<u>Residue After Decontamination</u>	2
<u>Unstable</u>	2
<u>Gas Leak</u>	2
<u>Problem with Sterilization</u>	2
<u>Detachment Of Device Component</u>	2
<u>Device Contamination with Chemical or Other Material</u>	2
<u>Leak / Splash</u>	2
<u>Device Issue</u>	2
<u>Human Factors Issue</u>	2
<u>Fluid Leak</u>	2
<u>Component Falling</u>	2
<u>Device Disinfection Or Sterilization Issue</u>	2
.....	.

Şekil 4.1 FDA Olumsuz Olay Veri Tabanı



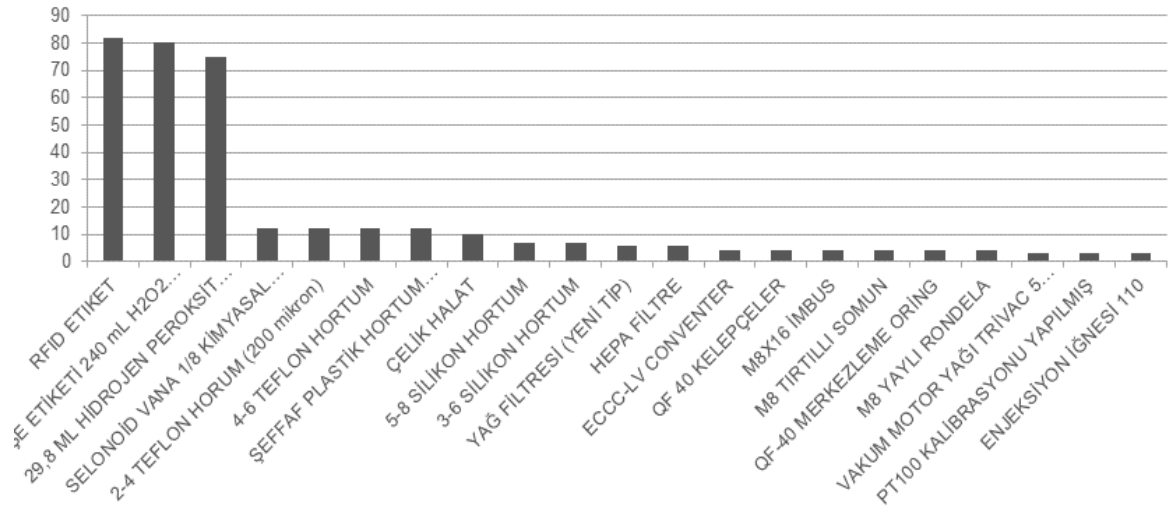
Şekil 4.2 Veri Tabanı Cihaz Problemleri

Şekil 4.3'te verilen grafikte ise tamamını içermemekle birlikte, en çok karşılaşılan hatalar listelenmiştir.



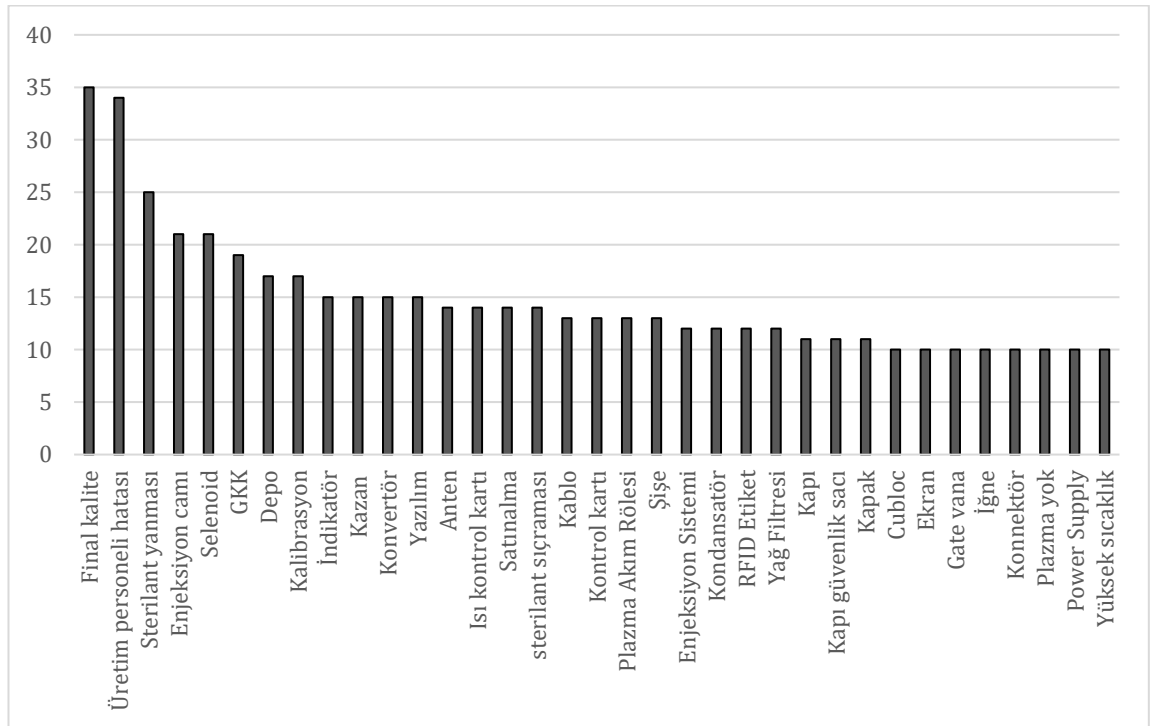
Şekil 4.3 Sık karşılaşılan hatalar/arızalar

Şekil 4.4'te verilen grafikte ise Teknik Servis Ekibi tarafından sağlanmış arıza olarak kaydedilip gönderilen parçaların grafiği bulunmaktadır.



Şekil 4.4 Teknik Servis Tarafından Gönderilen Parçalar

Ayrıca üretim süreci boyunca en çok arızalanan ve karşılaşılan hatalarda Şekil 4.5'de kaydedilmiştir.



Şekil 4.5 Üretim Uygunsuzluk Listesi

Tüm bu trend analizlerinin ışığında, en çok karşılaşılan sorunlara olasılık skor değeri “5” verilmiştir. Geri çağrılar, olumsuz olay veri tabanları ışığında benzer cihazlarda karşılaşılmış ancak analizi yapılan cihazda karşılaşılmayan hatalara olasılık skor değeri “1” verilmiştir. ISO 14971:2012 standardı referans alınarak verilen bu değerlerin anlamı Tablo 4.1’de, risklerin şiddetleri için verilen değerler ise Tablo 4.2’de açıklanmıştır.

Tablo 4.1 Olasılık Seviyeleri

Olasılık Skor Değerleri	Açıklama
5-Sık	Düzenli olarak oluşur, bilinen performans sınırlamasıdır.
4-Muhtemel	Düzenli olarak gerçekleşmesini bekleyebilir, Test gösterileri önceden tahmin edilebilir
3-Bazen	Nispeten nadiren oluşacaktır Belirli koşullar altında meydana gelebilir
2-Az	Mümkün ancak genel kullanımda muhtemel olmayan
1-Muhtemel Olmayan	Beklenmedik bir durum, olası değil.

Tablo 4.2 Şiddet Seviyeleri

Şiddet Skor Değerleri	Açıklama
5-Katastrofik	Hasta ölümü ile sonuçlanan
4-Kritik	Kalıcı özürlülük veya hayati tehlikede hasarla sonuçlanan
3-Şiddetli	Profesyonel tıbbi müdahale gerektiren hasarla veya özürlülükle sonuçlanan
2-Hafif	Profesyonel tıbbi müdahale gerektirmeyen geçici hasarla veya özürlülükle sonuçlanan
1-Önemsiz	Rahatsızlık veya geçici huzursuzluk veren

Risk yönetim ekibi tarafından belirlenen bu risk faktörleri ve risk parametrelerinin tamamı Ek-3’de sunulmuş olup, Tablo 4.3’te analiz örneği görülmektedir.

Tablo 4.3 Risk Parametrelerinin Belirlenmesi

i	Süreç	Tehlike	Risk Faktörü	Etkilenen Kişi	P_i	S_i	Maliyet (C_i)	Zaman (T_i)	Zorluk (D_i)
1	Sterilantın Depolanması	Ateş	Kaza sonucu yaralanma veya yanma	Kullanıcı	5	4	5500	48	4
2	Sterilizasyon-Vakum	Yetersiz vakum	İş gecikmesi	Hasta	5	3	40	500	6
3	Sterilizasyon	Sterilizatör performansında düşüş	Cihaz ömründe azalma	Kullanıcı	4	1	5950	3000	8
4	Sterilizasyon	Yetersiz sterilizasyon	Enfeksiyon	Hasta	5	4	5950	3000	10

Tablo 4.3'te verilen zaman, maliyet ve zorluk derecelerinin belirlenebilmesi için Ek-2'de verilen "Değişiklik İstek Formu" oluşturulmuştur. Bu form her bir risk için oluşturulmuştur. Bu sayede, risklerin düşürülmesi için ne gibi aksiyonlar yapılabilir adım adım belirtilmiştir. Aynı zamanda yapılacak bu değişiklikler için ne gibi gereksinimlere, zamana ve bütçeye ihtiyaç olunacağı çıkarılmıştır.

Bütçenin belirlenebilmesi için, değiştirilecek veya alınacak malzemeler/hizmetler için en az üç farklı fiyat teklifi alınmıştır. Minimum ve maksimum değerler bu sayede oluşturulmuştur. Bu değişikliğin onaylanması durumunda alınacak ürün veya hizmetin kalite yönetim sistemi, bulunduğu konum gibi değerlendirmelerle seçilmesi düşünülen bütçe ise gerçek maliyet olarak bulunmuştur.

Yapılacak değişikliğin süre açısından değerlendirmesi ise aşağıda tanımlandığı şekilde hesaplanmıştır.

- Minimum süre; yapılacak eylemler önceliklendirilip, tüm departmanlar için ilk sıraya alınarak hesaplanan süredir. Dış kaynaklı süreçler tedarikçiler ile görüşerek verebilecekleri en kısa tarih ile hesaplanmıştır.
- Maksimum süre, her departman kalite planına ve aylık iş yoğunluğuna bağlı olarak alınacak aksiyonları en son önceliklendirme ile yapacak şekilde süre hesaplanmıştır. Dış kaynaklı süreçler en uzun termin tarihi ile hesaplanmıştır.
- Gerçek süre, her departman tarafından iş yoğunluğuna bağlı olarak en uygun verilen süredir.
- Zorluk derecesi ise 10 üzerinden puanlandırılmıştır. Puanlama Tablo 4.3'e göre yapılmıştır.

Tablo 4.4 Zorluk Seviyeleri

Zorluk seviyeleri	Zorluk Seviyelerinin Anlamları
10	Tüm testlerin tekrarlanması ve yeniden belgelendirme süreci bulunması
9	Yeni test yapılması
8	Fark testlerinin yapılması
7	Yazılım validasyonu (geçerli kılması)
6	Yazılım güncellemesi ve çeviri yapılması
5	Yazılım güncellemesi
4	Personel ihtiyacı
3	Marka değişiklikleri, test düzeneklerinin yapılması
2	Doküman oluşturulması
1	Doküman güncellemesi

Bu veriler doğrultusunda risk skoru hesaplanmıştır. (Eşitlik 4.1)

$$R_i = P_i * S_i \quad i = 1, \dots, m$$

(4.1)

Tâbi olunan ISO 14971 standardına göre risk analizleri gerçekleştirildikten sonra, riskler olabildiğince düşürülmeli ve sonrasında cihazın güvenliğini belirlemek amacıyla risk-fayda analizi yapılmalıdır. Bu aşamada risk faktörleri arasındaki önemli faktörleri belirlemek ve önemlerine göre sıralamak için Taguchi kayıp fonksiyonuna dayalı risk optimizasyon modeli geliştirilmiştir. Geliştirilen risk optimizasyon modeli ile öncelikli olarak değerlendirilmesi ve müdahale edilmesi gereken risk faktörleri belirlenmesi sağlanmış olacaktır. Bu çalışmada kısıt olarak zaman, bütçe ve zorluk derecesi değerlendirilmiştir.

İkinci adım olarak risklerden etkilenen kişiler hasta ve/veya kullanıcı olabildiği için risk yönetim ekibi tarafından kullanıcı tipi ağırlıkları (V^k) belirlenmiş, her bir risk türü için tek bir V^k değeri atanmıştır. Bunlar;

V^1 : Hasta (en önemli),

V^2 : Kullanıcı ve hasta,

V^3 : Kullanıcı'dır.

Üçüncü adımda risk giderme süresi ve risk giderme zorluk derecesi için kayıp fonksiyonu tanımlanmıştır.

$$L(D_i) = k_i(D_i - D^{min})^2 + C_i^{min} \quad D_i > m; \quad i = 1, \dots, m$$

(4.2)

D_i : i 'inci risk türünü ortadan kaldırmanın zorluk derecesi, $i = 1, \dots, m$

C_i^{max} : i 'inci risk türünü ortadan kaldırmanın maksimum maliyeti, $i = 1, \dots, m$.

C_i^{min} : i 'inci risk türünü ortadan kaldırmanın minimum maliyeti, $i = 1, \dots, m$.

$D^{min}=1$ (minimum ölçek değeri)

$D^{max}=10$ (maksimum ölçek değeri)

$$k_i = \frac{C_i^{max}}{(D^{max}-D^{min})^2} = \frac{C_i^{max}}{9^2} \quad i = 1, \dots, m.$$

(4.3)

Burada i 'inci risk türünü ortadan kaldırmanın zorluk derecesi (D_i) arttıkça kayıp fonksiyonu ($L(D_i)$) artmaktadır.

$$L(T_i) = k_i(T_i - T_i^{min})^2 + C_i^{min} \quad i = 1, \dots, m$$

(4.4)

T_i : i 'inci risk türünü ortadan kaldırmak için gereken zaman, $i = 1, \dots, m$.

T_i^{max} : i 'inci risk türünü ortadan kaldırmak için gereken maksimum zaman, $i = 1, \dots, m$.

T_i^{min} : i 'inci risk türünü ortadan kaldırmak için gereken minimum zaman, $i = 1, \dots, m$.

$D^{min}=1$ (minimum ölçek değeri)

$D^{max}=10$ (maksimum ölçek değeri)

$$k_i = \frac{C_i^{max}}{(T_i^{max}-T_i^{min})^2} \quad i = 1, \dots, m.$$

(4.5)

Risk optimizasyon modeli için belirlenen ve tanımlanan indisler, parametreler ve karar değişkenleri aşağıdaki gibidir

İndisler

i : Risk türü indisi $i = 1, \dots, m$.

Parametreler

$R_i^{(1)}$: i 'inci risk türü için risk puanı

V_i^k : i 'inci risk türünün k cinsinden kullanıcı tipi ağırlığı

$L(D_i)$: i 'inci risk türünü ortadan kaldırmanın zorluğu için kayıp değeri

$L(T_i)$: i 'inci risk türünü ortadan kaldırmanın süresi için kayıp değeri

C_i : i 'inci risk türünü ortadan kaldırmanın maliyeti

L : Kayıp fonksiyonu ortalamasının sağdan sigma sapma değeri

C : Gerçek maliyet değerleri ortalamasının sağdan sigma sapma değeri

Karar Değişkenleri

$$y_i = \left\{ \begin{array}{l} 1, \text{ eğer } i\text{'inci risk türü giderilecekse} \\ 0, \text{ aksi takdirde} \end{array} \right\} \quad i = 1, \dots, m$$

Risk optimizasyon modeli;

$$\text{Maksimize } y_o = \sum_i V_i^k R_i^{(1)} y_i$$

(4.6)

kısıtları altında;

$$\sum_i (L(D_i) + L(T_i)) y_i \leq L \quad (4.7)$$

$$\sum_i C_i y_i \leq C \quad (4.8)$$

$$y_i \in \{0,1\} \quad i = 1, \dots, m \quad (4.9)$$

Modelde amaç fonksiyonunun enbüyüklenmesi ile risk skoru yüksek olan risk türüne yüksek öncelik atanarak müdahale edilmesi gereken risk türlerinin belirlenmesi gerçekleştirilmektedir. Eşitlik 4.7 kısıt risk türlerine ait kayıp değerleri toplamının en çok ortalamadan σ kadar yayılmasına izin vermektedir. Eşitlik 4.8 kısıt risk türlerini giderme maliyetleri toplamının en çok ortalamadan σ kadar yayılmasına izin vermektedir. Modelin çözümü sonucunda hangi risk türlerinin öncelikli olarak giderilmesi gerektiği belirlenmiştir.

Yıllardır piyasada olan bir cihaz ile çalışıldığı için bazı riskler için yıllar içinde önlem alınmış ve oluşma olasılığı düşürülmüştür. Bu nedenle olasılığı 1 olan yani en düşük olan risklerin düşürülememesi sebebi ile ilk başta ekip tarafından oluşturulan 127 maddelik risk analizinin toplamda düşürülebilecek 97 risk maddesi üzerinde çalışılmıştır. Geliştirilen risk optimizasyon modeli, ILOG CPLEX 12.6 kullanılarak çözülmüştür.

Tablo 4.5 Risk Optimizasyon Modeli Sonuçları

Değişken ismi	Çözüm Değeri
x2_1	1.000000
x2_9	1.000000
x1_10	0.071458

Değişken ismi	Çözüm Değeri
x1_53	1.000000
x2_55	1.000000
x1_57	1.000000

Değişken ismi	Çözüm Değeri
x1_14	1.000000
x1_18	1.000000
x2_24	1.000000
x1_25	1.000000
x1_26	1.000000
x1_29	1.000000
x2_31	1.000000
x1_33	1.000000
x1_34	1.000000
x2_38	1.000000
x2_39	1.000000
x1_40	1.000000
x2_41	1.000000
x1_42	1.000000
x1_43	1.000000
x1_44	1.000000
x2_45	1.000000
x1_48	1.000000
x2_51	1.000000

Değişken ismi	Çözüm Değeri
x1_58	0.422313
x2_63	1.000000
x2_65	1.000000
x1_67	1.000000
x1_69	1.000000
x2_72	1.000000
x2_73	1.000000
x1_75	1.000000
x1_79	1.000000
x2_80	1.000000
x1_82	1.000000
x1_84	1.000000
x2_87	1.000000
x2_89	1.000000
x2_90	1.000000
x1_91	1.000000
x1_92	1.000000
x1_93	1.000000
x2_97	1.000000

Tablo 4.5’de görülebileceği gibi toplamda 97 risk üzerinde çalışmak yerine zaman, maliyet ve zorluk derecesi değerlendirilerek 44 adet risk üzerinde odaklanılması sağlanacaktır. Çıktıda görülen 44 risk düşürülerek hasta ve kullanıcı üzerindeki riskler elimine edilecektir.

Tez kapsamında gerçekleştirilen çalışmalar ışığında değerlendirme yapılacak olursa; çalışmada tıbbi cihaz sektöründe uygulanan risk analizi metotları ve literatürde kullanılan yöntemlere değinilmiştir ve bu çalışma da kullanılan risk değerlendirmesi ise yöntem başlığı altında anlatılmıştır.

Tıbbi cihaz sektöründe ürün risklerinin belirlenmesinde genellikle 5x5 L tipi matris kullanılmaktadır. Bu çalışmada da Ek-1’de verilmiş olan “Risk Yönetim Planı” ve ISO 14971 risk yönetim standardının doğrultusunda uzman bir ekip tarafından 5x5 L tipi matris yöntemi ile riskler belirlenmiştir. Her bir risk sonucunda etkilenecek insanlar ifade edilmiş,

veriler doğrultusunda olasılık skor değeri ve şiddet skor değerleri hesaplanarak RPN değerleri bulunmuştur.

Bundan sonraki adımda ise, ISO 14971’de önerilmeyen ve daha önceki çalışmalarda benzeri görülemeyen yöntem oluşturulmuştur. Ek-2’de verilmiş olan “Mühendislik Değişim Talebi” formu her bir belirlenen risk için oluşturulmuştur. Bu sayede maliyetler, ihtiyaç duyulan zaman ve riski düşürmek için alınan aksiyonların zorluk dereceleri elde edilmiştir. Risk faktörleri arasındaki önemli faktörleri belirlemek ve önemlerine göre sıralamak için bu veriler Taguchi kayıp fonksiyonuna dayalı risk optimizasyon modeli için kullanılmıştır.

Çalışmada 97 risk maddesi bulunmaktadır. Bu risklerin hepsini düşürmek zaman ve maliyet açısından neredeyse imkansızdır. Ancak riskleri önceliklendirerek, toplam artık riski düşürebilmek adına en anlamlı riskler hesaplanabilecektir.

Bu sayede ISO 13485:2016 standardına uygun olarak sürekli iyileştirme adımı gerçekleştirilebilir ve her yıl yeniden değerlendirilmekte olan risk analizi gözden geçirilerek toplam riski düşürmek için yeniden önceliklendirme yapılabilecektir. Yine bu sayede ISO 14971 gereklilikleri karşılanacak olup, tüm riskler düşürülebildiği kadar düşürülmüş (AFAP prensibi) olacaktır.

Tıbbi cihaz üreticileri, riskleri düşürmek adına RPN değerleri en yüksek olan riskleri önceliklendirme yoluna giderken, bu metot ile görülmektedir ki verilen matriste en yüksek RPN değerine sahip 12. risk maddesi, bu çalışmada anlamlı bir değere sahip değildir.

Sonuç olarak “5x5 L Tipi Matris Risk Değerlendirme Yöntemi” sonrasında riskleri düşürmek üzerine çalışacak firma yalnızca hesapladığı RPN değerine bakarak riskleri düşürmeye çalıştığında aslında aynı zaman ve maliyette bu yöntem sayesinde daha çok riski elimine edebilecek ve toplam riski maksimum seviyede azaltmak için bir önceliklendirme yapabilecektir.

5. SONUÇ

2017/745 sayılı tıbbi cihaz regülasyonu uyum süreci, onaylanmış kuruluş sayısının azalması, bir geçiş planının olmaması, konu ile ilgili uzmanların olmaması gibi birçok nedenle özellikle Türk üreticiler için çok önemlidir. Çalışmanın ilk bölümünde 93/42/EEC ile regülasyon karşılaştırılarak, piyasada “CE” markalı ürünü bulunan üreticiler için farklılıklar belirtilmiş bu sayede üreticilere bu regülasyona uyum için bir geçiş planı sağlanmıştır.

Daha katı kurallara sahip regülasyon ile tıbbi cihazlarda risk analizinin önemi daha da artmış olup risk analizi yalnızca regülasyon ve standartlara uyum ile ilgili değil aynı zamanda hayati bir önem taşımaktadır. Ürün ile ilgili risklerin düşürülmesi için göz önünde bulundurulması gereken birçok faktör bulunmaktadır.

Her bir riski düşürmek zaman ve maliyet getirdiği için bu aksiyonlar önceliklendirilerek yapılmaktadır. Geçmiş çalışmalar incelendiğinde, ürün risk analizi üzerine benzer bir çalışma görülememiştir. Bu çalışmada hidrojen peroksit plazma sterilizatörü ve hidrojen peroksit ürünlerine dair risk analizi gerçekleştirilmiş ve hangi risk türlerinin önemli olduğu ve hangi risklerin önceliklendirilmesi gerektiğine karar vermek amacıyla uygulama gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda geliştirilen model, kısıtları dikkate alan doğrusal karar modelidir. Önerilen modelin temel amacı, risk düşürme çalışmaları yapılırken kısıtları da göz önünde bulundurarak üreticiye yardımcı olmaktır. Çalışmada sadece maliyet, zaman ve zorluk derecesi dikkate alınarak, toplam riskin en küçüklenmesi amacı ile model geliştirilmiştir.

Bu metot ile kullanıcı ve hasta için daha güvenli sonuçların elde edilebileceği görülmekte olup, ISO 14971 standardının yeni revizyonu için bir öneri niteliği taşımaktadır. Aynı zamanda bu çalışma yalnızca tıbbi cihaz veya ürün riskleri için değil, her sektöre adapte edilebilecek bir yöntem sunmaktadır. Sunulan yöntem ile farklı tıbbi cihazlar incelenir ise metodolojinin sağlamaştırılacağı düşünülmekte olup gelecek çalışmalarda risk türleri için alınan önemlerden sonra düşürülebilecek olasılıklar üzerine farklı olasılık ihtimalleri ile çalışılarak risk faktörlerinin sıralamasını bulmak için bir algoritma geliştirilebilir.

KAYNAKLAR

- [1] S. T. M. Vinay K.Rathi MD, "Device safety," *Otolaryngologic Clinics of North America*, cilt 52, no. 1, pp. 103-114, 2019.
- [2] J. S. Núria Balagué, "The ISO standards," *%1 içinde Managing Your Library and its Quality The Iso 9001 Way*, Chandos Information Professional Series, 2011, pp. 21-25.
- [3] D.R.Kiran, "Chapter 34 - ISO 9000 quality systems," *%1 içinde Total Quality Management*, Butterworth-Heinemann, 2017, pp. 471-486.
- [4] L. T. C. W. S. L. W. E. T. Seeram Ramakrishna, "3-Quality management systems for medical device manufacturer," *%1 içinde Medical Devices and Regulations: Standards and Practices*, Woodhead Publishing, 2015, pp. 49-63.
- [5] D. B. Jefferys, "The regulation of medical devices and the role of the medical devices agency," *The regulation of medical devices and the role of the Medical Devices Agency*, British Journal of Clinical Pharmacology, cilt 52, no. 3, p. 229–235, 2001.
- [6] "US food and drug administration," [Çevrimiçi]. Available: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/ucm618375.htm>. [Erişildi: 24 December 2018].
- [7] M. Ç. Zeynep Güldem Ökem, "What have health care reforms achieved in turkey? *AnAppraisal of the "Health transformation programme"*," Health Policy, cilt 119, no. 9, pp. 1153-1163, 2015.
- [8] *Application of risk management to medical devices*, ISO, 14971, International Standard Organization, 2012.
- [9] D. K. V. G. P.K. Marhavilas, "Risk analysis and assessment methodologies in the work sites: On a review, classification and comparative study of the

scientific literature of the period 2000-2009," *Journal of Loss Prevention in the Process Industries*, cilt 24, no. 5, pp. 477-523, 2011.

- [10] G. Z. J. W. Patrick X.W. Zou, "Understanding the key risks in construction projects in china," *International Journal of Project Management*, cilt 25, no. 6, pp. 601-614, 2007.
- [11] *Medical Device Regulation*, 2017/745, The European Parliament and of the Council, 2017.
- [12] P. & J. J. McAllister, "Medical device regulation for manufacturers," *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicin*, cilt 217, no. 6, p. 459–467, 2003.
- [13] B. Başaran, "The effect of ISO quality management system standards on industrial property rights in Turkey," *World Patent Information*, no. 45, pp. 33-46, 2016.
- [14] F. Geremia, "Quality aspects for medical devices, quality system and certification process.," *Microchemical Journal*, cilt 136, pp. 300-306, 2018.
- [15] P. Ogrodnik, "Risk management, risk analysis and ISO 14971," *%1 içinde Medical Device Design*, 2020, pp. 287-316.
- [16] W. N. K. T. K. Steven J.Oldenburger, "Current good manufacturing practices (cGMPs) in the commercial development of nanomaterials for hyperthermia applications," *%1 içinde Nanomaterials for Magnetic and Optical Hyperthermia Applications*, 2019, pp. 339-353.
- [17] F. Tarabah, "Good manufacturing practice (GMP) for biomaterials and medical devices in the EU and the USA," *%1 içinde Regulatory Affairs for Biomaterials and Medical Device*, Paris, France, Strategiqu SAS, 2015, pp. 115-143.

- [18] J. Bright, "European medical device regulatory law and product liability," *Journal of Hospital Infection*, cilt 43, p. 169–S173, 1999.
- [19] D. Bentley, " CE marking-what does it really mean?..," *Journal of tissue viability*, cilt 9, no. 1, pp. 11-15, 1999.
- [20] R. Tricker, "Background to new approach directives," *%I içinde CE Conformity Marking*, 2000, pp. 1-45.
- [21] *Medical Device Directive, 93/42/EEC*, The Council of The European Communities, 1993.
- [22] C. Schoenmakers, "An outline of the CE marking procedure," *RBM-News*, cilt 20, no. 4, pp. 58-60, 1998.
- [23] J. C. D. H. A. G. Jonathan Leckenby, "Poly implant prothèse™ (PIP) experience in the united kingdom: a prospective cohort study into the accuracy of diagnostic imaging findings in comparison to operative findings of 1029 implants," *Social Science & Medicine*, cilt 69, no. 4, pp. 446-451, 2016.
- [24] C. Greco, "The poly implant prothèse breast prostheses scandal: embodied risk and social suffering," *Social Science & Medicine*, cilt 147, pp. 150-157, 2015.
- [25] J. J. S. MG Berry, "PIP implant biodurability: a post-publicity update," *Journal of Plastic Reconstructive & Aesthetic Surgery*, cilt 66, no. 9, pp. 1174-1181, 2013.
- [26] H. O'Connor, "Ready or not: the new medical device regulations are here," *American Medical Writers Association Journal*, cilt 33, no. 1, pp. 16-66, 2018.

- [27] J. K. C.J. Knill, "Directives, regulations and standards for the medical device industry: an overview," *Woodhead Publishing Series in Textiles*, 2010, pp. 519-522.
- [28] D. T. A. J. Dorohée Camus, "New european medical device regulation: how the french ecosystem should seize the opportunity of the EUDAMED and the UDI system, while overcoming the constraints thereof," *Therapies*, cilt 74, no. 1, pp. 73-85, 2019.
- [29] S. A. Nazlı Gülüm Mutlu, "Risk analysis for occupational safety and health in the textile industry: Integration of FMEA, FTA, and BIFPET methods," *International Journal of Ind*, cilt 72, pp. 222-240, 2019.
- [30] S. Basu, "Qualitative Hazard Analysis," *%1 içinde Plant Hazard Analysis and Safety Instrumentation Systems*, Academic Press, 2017, pp. 169-200.
- [31] A. S. Brown, "Chapter 6 - Risk Management," *%1 içinde Clinical Engineering*, Academic Press, 2014, pp. 77-92.
- [32] B. Elahi, "Chapter 29 - Relationship Between ISO 14971 and Other Standards," *%1 içinde Safety Risk Management for Medical Devices*, Academic Press, 2018, pp. 213-218.
- [33] R. K. P. E. S. L. Kelly, "Qualitative import risk assessment: A proposed method for estimating the aggregated probability of entry of infection," *Microbial Risk Analysis*, cilt 9, pp. 33-37, 2018.
- [34] M. & K. A. Leimeister, "A review of reliability-based methods for risk analysis and their application in the offshore wind industry.," *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, cilt 91, pp. 1065-1076, 2018.
- [35] B. Elahi, "Chapter 17 - Risk Estimation," *%1 içinde Safety Risk Management for Medical Devices*, Academic Press, 2018, pp. 157-162.

- [36] M. & H. A. Rausand, *System reliability theory: models, statistical methods, and applications*, John Wiley & Sons., 2004.
- [37] C. Wilson, "Checklists," *%1 içinde Credible Checklists and Quality Questionnaires*, Morgan Kaufmans, 2013, pp. 1-27.
- [38] D. P. Nolan, "Chapter 7 - Risk Analysis," *%1 içinde Handbook of Fire and Explosion Protection Engineering Principles for Oil, Gas, Chemical, and Related Facilities (Fourth Edition)*, Gulf Professional Publishing, 2019, pp. 151-168.
- [39] S. Basu, "Chapter II - Evaluation of Hazard and Risk Analysis," *%1 içinde Plant Hazard Analysis and Safety Instrumentation Systems*, Academic Press, 2017, pp. 83-167.
- [40] S. Mannan, "Chapter 4 - Management Systems," *%1 içinde Lees' Process Safety Essentials Hazard Identification, Assessment and Control*, ButterWorth Heinemann, 2014, pp. 41-49.
- [41] L. K. T. M. R. L. Ashley French, "Chapter 6 - Task analysis," *%1 içinde Applied Human Factors in Medical Device Design*, Academic Press, 2019, pp. 63-81.
- [42] C. A. T. I. B. A. M.A. Ramos, "Human-system Concurrent Task Analysis for Maritime Autonomous Surface Ship Operation and Safety," *Reliability Engineering & System Safety*, cilt 195, 2019.
- [43] D. G. S. d. Tom Brinck, "Task Analysis," *%1 içinde Usability for the Web Interactive Technologies*, Morgan Kaufmann, 2002, pp. 95-117.
- [44] C. Johnson, "Chapter 11 Alternative Causal Analysis Techniques," *%1 içinde Failure in Safety-Critical Systems: Handbook of Accident and Incident Reporting*, Scotland, Glasgow Press, 2003, pp. 437-540.

- [45] WS Atkins Consultants Ltd, *Root Causes Analysis: Literature Review*, Health and Safety Executive.
- [46] V. F. J. A. V. J. A. Jordi Dunjo, "Hazard and operability (HAZOP) analysis. A literature review," *Journal of Hazardous Materials*, cilt 173, no. 1-3, pp. 19-32, 2010.
- [47] Y. K. D. T. Z. G. S. X. Shuliang Zou, "Risk analysis of high level radioactive waste storage tank based on HAZOP," *Annals of Nuclear Energy*, cilt 119, pp. 106-116, 2018.
- [48] H. L. L. W. P. Q. N. Chun Hsion Lim, "A novel HAZOP approach for literature review on biomass supply chain optimisation model," *Energy*, cilt 146, pp. 13-25, 2018.
- [49] R. Knowlton, *Hazards and Operability Studies, the Guideword Approach*, Vancouver, Chemetics International Company, 1981.
- [50] D. P. Nolan, *Application of HAZOP and What-if Safety Reviews to the Petroleum*, New Jersey: Noyes Publications, 1994.
- [51] M. L. Kotek, "HAZOP Study with Qualitative Risk Analysis for Prioritization of Corrective and Preventive Actions," *Procedia Engineering*, cilt 42, pp. 808-815, 2011.
- [52] M. L. N. J. S. B. J. Netta Liin Rossing, "A functional HAZOP methodology," *Computers & Chemical Engineering*, cilt 34, no. 2, pp. 244-253, 2010.
- [53] B. J. Tyler, "HAZOP study training from the 1970s to today," *Process Safety and Environmental Protection*, cilt 90, no. 5, pp. 419-423, 2012.
- [54] C. G.-G. M. G.-C. V. C.-R. Jose Luis Fuentes-Bargues, "Risk assessment of a compound feed process based on HAZOP analysis and linguistic terms," *Journal of Loss Prevention in the Process Industries*, cilt 44, pp. 44-52, 2016.

- [55] A. Aloqaily, "Chapter 2 - Identification of Hazards Associated With Pipelines," *%1 içinde Cross-Country Pipeline Risk Assessments and Mitigation Strategies*, Gulf Professional Publishing, 2018, pp. 13-40.
- [56] W. Dietz, "Chapter 8 - Failure Mode and Effects Analysis (FMEA): Well-Known Methodologies, But Not in Our World," *%1 içinde Re-Engineering Clinical Trials Best Practices for Streamlining the Development Process*, Academic Press, 2015, pp. 77-88.
- [57] P. Wang, "Chapter 7- Failure Modes and Effects Analysis with Summary," *%1 içinde Civil Aircraft Electrical Power System Safety Assessment Issues and Practices*, Butterworth-Heinemann, 2017, pp. 187-216.
- [58] D.R.Kiran, "Chapter 26 - Failure Modes and Effects Analysis," *%1 içinde Total Quality Management Key Concepts and Case Studies*, Butterworth-Heinemann, 2017, pp. 373-389.
- [59] L. L. N. L. Hu-Chen Liu, "Risk evaluation approaches in failure mode and effects analysis: A literature review," *Expert systems with applications*, cilt 40, no. 2, pp. 828-838, 2013.
- [60] D. Kritzinger, "5 - Failure Modes and Effects Analysis," *%1 içinde Aircraft System Safety Assessments for Initial Airworthiness Certification*, Woodhead Publishing, 2017, pp. 101-132.
- [61] E. S. V. Cozzani, "Chapter 9 - Quantitative Methods for Natech Risk Assessment," *%1 içinde Natech Risk Assessment and Management Reducing the Risk of Natural-Hazard Impact on Hazardous Installations*, Elsevier, 2017, pp. 143-156.
- [62] R. Benintendi, "Chapter 12 - Quantitative Risk Assessment," *%1 içinde Process Safety Calculations*, Elsevier, 2018, pp. 607-628.

- [63] J. Casal, "Chapter 11 - Quantitative Risk Analysis," *%1 içinde Evaluation of the Effects and Consequences of Major Accidents in Industrial Plants (Second Edition)*, Elsevier, 2018, pp. 439-481.
- [64] N. A. Aliye Ayça Supciller, "Occupational Health and Safety Within the Scope of Risk Analysis with Fuzzy Proportional Risk Assessment Technique (Fuzzy Prat)," *Quality and Reliability Engineering International*, cilt 31, no. 7, 2015.
- [65] B. R. Giribone, "Principles of failure probability assessment (PoF)," *International Journal of Pressure Vessels and Piping*, cilt 81, pp. 797-806, 2004.
- [66] M. G. Lutomski, "Chapter 12 - The Use of Quantitative Risk Assessment in the Operations Phase of Space Missions," *%1 içinde Safety Design for Space Operations*, Butterworth Heinemann, 2013, pp. 805-828.
- [67] A. F. G. Muhammet Gül, "A fuzzy multi criteria risk assessment based on decision matrix technique: A case study for aluminum industry," *Journal of Loss Prevention in the Process Industries*, cilt 40, pp. 89-100, 2016.
- [68] D. K. Pan. K. Marhavillas, "A risk-estimation methodological framework using quantitative assessment techniques and real accidents' data: Application in an aluminum extrusion industry," *Journal of Loss Prevention in the Process Industries*, cilt 21, pp. 596-603, 2008.
- [69] I. V. M. P. M. P. P. A. R. O. Claudia Riere Dominguez, "Analysis and evaluation of risks in underground mining using the decision matrix risk-assessment (DMRA) technique, in Guanajuato, Mexico," *Journal of Sustainable Mining*, cilt 18, no. 1, pp. 52-59, 2019.
- [70] C. C. H. Ching-Jong Liao, "Risk management for outsourcing biomedical waste disposal – Using the failure mode and effects analysis," *Waste Management*, cilt 34, no. 7, pp. 1324-1329, 2014.

- [71] E. M. D. M. J. A. I. Braceras, "Risk analysis and implants," *Medical Engineering & Physics*, cilt 30, pp. 1201-1204, 2008.
- [72] W. H. M. Edmond W. Israelski, "Human Factors Risk Management as a Way to Improve Medical Device Safety:A Case Study of the Therac 25 Radiation Therapy System," *Joint Commission Journal on Quality and Safety*, cilt 30, no. 12, pp. 689-695, 2004.
- [73] D. R. J. P. F. P. Cony, "Methodology for placing medical devices within hyperbaric chambers," *ITBM RBM*, cilt 26, pp. 363-370, 2005.
- [74] G. G. S. W. M. Nagel, "Risk management for a robot-assisted needle positioning system for interventional radiology," *International Congress Series*, cilt 1268, pp. 549-554, 2004.
- [75] D. J. W. William Anthony Rutala, "Disinfection, sterilization, and antisepsis: An overview," *American Journal of Infection Control*, cilt 47, pp. A3-A9, 2019.
- [76] D. J. W. William Anthony Rutala, *Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities*, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2008.
- [77] T. Sandle, "Sterilization and sterility assurance," *%1 içinde Pharmaceutical Microbiology*, 2016, pp. 147-160.
- [78] S.-M. L. Paul T. Jacobs, "Hydrogen peroxide plasma sterilization system". *United States Patent: US4756882A*, 12 07 1988.
- [79] A. Özer, Y. Y. İleri ve B. Kaya, "Sağlık Hizmetlerinde Tıbbi Cihaz Sektörü Medical Device Industry in Health Care," *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, cilt 19, no. 2, pp. 187-202, 2016.
- [80] Sağlık Bakanlığı, Resmi Gazete, 2011.

- [81] R. F. Stapelberg, *Handbook of Reliability, Availability, Maintainability and Safety in Engineering Design*, Springer Science & Business Media., 2009, pp. 537-541.
- [82] "Chapter 17 - Risk Estimation," *%1 içinde Safety Risk Management for Medical Devices*, Academic Press, 2018, pp. 157-162.
- [83] T. Kletz, *HAZOP & HAZAN: Identifying and Assessing Process Industry Hazards, fourth edition*, UK: Institution of Chemical Engineers,, 1999.
- [84] J. Saptarshi Mandal, "Risk analysis using FMEA: Fuzzy similarity value and possibility theory based approach," *Expert Systems with Applications*, cilt 41, no. 7, pp. 35277-3537, 2014.
- [85] A. S. F. H. S. Mehri Mangeli, "Improvement of risk assessment in the FMEA using nonlinear model, revised," *International Journal of Industrial Ergonomics*, cilt 69, pp. 209-216, 2019.
- [86] P. Ogrodnik, "Chapter 9 - Risk management, risk analysis and ISO 14971," *%1 içinde Medical Device Design (Second Edition) Innovation from concept to market*, Academic Press, 2019, pp. 287-316.
- [87] G. L. F.S. Hillier, *Introduction to Mathematical Programming*, McGraw-Hill Publishing Company, 1995.

EKLER

EK 1: RISK YÖNETİM PLANI

Amaç ve Kapsam: Hidrojen Peroksit Plazma Sterilizatörü ve Hidrojen Peroksit Sterilantı için risk yönetim süreçlerinin planlanarak, bu sürece ait sorumlulukların belirlenmesi, ürün ömründeki tüm süreçlerin risk analizlerinin yapıldığının doğrulanması ve risk yönetim faaliyetlerinin nasıl ve ne zaman yapılacağına ayrıntılarını vermektir. Cihazların risk seviyesi ile orantılı olarak hazırlanan bu plan, EN ISO 14971:2012 3.4 Risk Yönetim Planı maddesindeki aşağıdaki asgari şartları içermektedir.

Planlanan risk yönetim faaliyetlerinin kapsamı, tıbbi cihazın tanımlanması ve tarif edilmesi ve planın uygulanabilir her bir unsuru için kullanım ömrü aşamaları

Sorumlulukların ve yetkilerin belirlenmesi

Risk yönetim faaliyetlerinin gözden geçirilmesi için şartlar

Zararın meydana gelme ihtimali tahmin edilemediğinde riskleri kabul etme kriterleri dâhil, kabul edilebilir riski belirlemeye yönelik olarak imalatçı politikasını esas alan risk kabul edilebilirliği için kriterler

İlgili üretim ve üretim-sonrası bilgilerin toplanması ve gözden geçirilmesi ile ilgili faaliyetler

Bu plan, tüm yaşam döngüsü süreçlerini (ürün gerçekleştirme süreçleri dahil) kapsamaktadır. Sterilizatörlerden etkilenebilecek kişiler hastalar, operatörler, servis teknisyenleri, ulaşım personeli olarak belirlenmiştir.

Risk analizi, risk değerlendirmesi ve kalan risklerin değerlendirilmesi gibi risk yönetim prosesinin temel adımlarında üst yönetim, arge, kalite, üretim ve teknik destek departmanları yer alacaktır.

Risk analizi gerçekleştirilirken FDA, TGA, Health Canada gibi ülkelerin olumsuz olay veri tabanları incelenerek piyasada bulunan hidrojen peroksit plazma sterilizatörlerinin sorunları tespit edilecektir.

Medical Device Recalls
FDA Home Medical Devices Databases

This database contains Medical Device Recalls classified since November 2002. Since January 2017, it may also include correction or removal actions initiated by a firm prior to review by the FDA. The status is updated if the FDA identifies a violation and classifies the action as a recall and again when the recall is terminated. FDA recall classification may occur after the firm recalling the medical device product conducts and communicates with its customers about the recall. Therefore, the recall information posting date ("create date") indicates the date FDA classified the recall. It does not necessarily mean that the recall is new. [CBER recall information is available here](#) [More about Medical Device Recalls](#)

Search Database Help

Product Name Product Code In Vitro Devices

Recall Class PMA/510(k) Number

Recall Date to Recall Number

Reason for Recall

Recalling Firm

Root Cause

Sort by

[Quick Search](#) [Clear Form](#) [Search](#)

Search the DAEN - medical devices
You must select one or more medical devices and a date range.

1. Select medical devices [\[further information about selecting a medical device\]](#)

hydrogen |

■ Devices found for "hydrogen..."
None selected

- Advanced Sterilization Products - Sterrad Booster (Sterilant, **hydrogen peroxide**)
- Advanced Sterilization Products a Johnson & Johnson - STERRAD 200 CASSETTE (Sterilant, **hydrogen peroxide**)
- Advanced Sterilization Products a Johnson & Johnson Company Division of Ethicon Inc - Sterrad Booster (Sterilant, **hydrogen peroxide**)
- Steris Corporation - AMSCO V-PRO (Sterilizer, gas, **hydrogen peroxide**)
- Steris Corporation - VPROMAX SGLE CABINET 400 50HZ ENGL - Sterilizer, gas, **hydrogen peroxide** (Sterilizer, gas, **hydrogen peroxide**)
- STERIS Corporation - STERIS Corporation - Sterilizer, gas, **hydrogen peroxide** (Sterilizer, gas, **hydrogen peroxide**)

2. Select date range [\[further information about the date range\]](#)

Şekil 0.1 FDA ve TGA Olumsuz Olay Veri Tabanları

Ayrıca piyasa bulunan ürünler ile ilgili müşteri şikâyetler sistemden çekilerek, bu şikâyetlerin nasıl kapandığı alınan aksiyonlar ile birlikte incelenecektir.

5 x5 L tipi matris kullanılarak riskler belirlenecektir.

Tüm riskler analiz edildikten sonra $RPN=P(\text{olasılık})\times S(\text{şiddet})$ değerleri hesaplanacaktır.

Tüm riskleri olabildiğince düşürmek için alınabilecek aksiyonlar belirlenecektir.

Riskler belirlendikten sonra her bir risk için Ek-3’de verilen “Mühendislik Değişik Talep” Formu doldurulacak ve riskleri düşürmek için gereken aksiyonlar planlanarak risk analizi sonlandırılacaktır.

EK 2: MÜHENDİSLİK DEĞİŞİKLİK TALEP FORMU

<i>Değişiklik Talep Formu</i>			
Eylem adı:		ID numarası:	
Talep edildiği işlev:		Revizyon No:	
Oluşturan:			
Talep tarihi:			

Talep Ayrıntısı Değişikliği (Uygulanacak değişikliğin gerçekleşmesini isteyen kişi tarafından tamamlanması gereken ilk bölüm)			
Değişiklik nedeni	Talep edilen değişikliğin ve hangi ürünlerin etkileneceğinin açıklaması		
<input type="checkbox"/> Sağlık ve Güvenlik			
<input type="checkbox"/> Kalite / Ruhsatlandırma			
<input type="checkbox"/> Son satın alım			
<input type="checkbox"/> Materyal verimliliği			
<input type="checkbox"/> Üretim verimliliği			
<input type="checkbox"/> Ürün, yeni seçenek			
<input type="checkbox"/> Diğer			
Önerilen değişikliğin faydaları			
Alternatifler <i>mevcut olan değişiklikler için her türlü alternatifi/geçici çözümü listeleyin</i>			
Etkilenen teslim edilebilir ürünlerin listesi <i>çizimler, dokümantasyonlar, vb.</i>			
Tasarım doğrulama			
Validasyon			
Yaşam döngüsü açısından ürünün yeri? <i>Yeni, Eski, Son</i>	<input type="checkbox"/> Yeni		
	<input type="checkbox"/> Eski		
	<input type="checkbox"/> Son		
Finans Etkisi (3 teklif)			
Diğer kuruluşlar üzerindeki Etkisi <i>örneğin, diğer üretim birimleri</i>			

EK 2: MÜHENDİSLİK DEĞİŞİKLİK TALEP FORMU (DEVAM)

		Teknik Komite			
Değişiklik küçük bir acil talep midir?	<input type="checkbox"/>	Evet – Bir Mühendislik Değişikliği Emri Açın ve Mühendislik Değişikliği Emrini kapatın/			
	<input type="checkbox"/>	Hayır			
Öncelik kararı <i>1-Sağlık & Güvenlik</i> <i>2-Kalite</i> <i>3-Son Satın Alım</i> <i>4-Etkinlik</i> <i>5-Yeni Seçenek</i> <i>6-Diğer</i>					
Risk değerlendirmesi başlangıcı <i>değişiklik risk etkisi göstergesi</i> <i>Düşük/Orta/Yüksek</i>					
Ekodizayn Değerlendirmesi					
Değişiklik için Gerekli Malzeme/Ekipman/Kaynak					
Zorluk Derecesi (1-10)					
Değişiklik için gerekli olan kaynaklar		<i>Kaynak planlama</i>	<i>Min. Süre (saat)</i>	<i>Gerçek süre (saat)</i>	<i>Max. Süre (saat)</i>
		Tasarım Mühendisi			
		Doğrulama/Tasdik Mühendisi			
		Prototip yapımı			
		Satın alma			
		Üretim mühendisi			
		Lojistik			
		Test			
	Diğer				
Etkiye Karşı Çaba		1-Yüksek Etki – Düşük Çaba		2- Düşük Etki – Düşük Çaba	
		3 - Yüksek Etki – Yüksek Çaba		4 – Düşük Etki – Yüksek Çaba	
Yorumlar					

EK 3: RISK PARAMETRELERİ

i	Süreç	Tehlike	Risk Faktörü	Etkilenen Kişi	P_i	S_i	Maliyet (C_i)	Zaman (T_i)	Zorluk (D_i)
1	Sterilantın Depolanması	Ateş	Kaza sonucu yaralanma veya yanma	Kullanıcı	5	4	5500	48	4
2	Sterilizasyon-Vakum	Yetersiz vakum	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Hasta	5	3	40	500	6
3	Sterilizasyon	Sterilizatör performansında düşüş	Cihaz ömründe azalma	Kullanıcı	4	1	5950	3000	8
4	Sterilizasyon	Yetersiz sterilizasyon	Enfeksiyon	Hasta	5	4	5950	3000	10
5	Sterilizasyon-doz formülasyonu	Yanlış doz formülasyonu nedeniyle yetersiz sterilizasyon	Enfeksiyon	Hasta	5	4	5940	3600	10
6	Rutin süreç mücadelesi ve Biyolojik Gösterge testleri	Yetersiz sterilizasyon	Enfeksiyon	Hasta	2	4	20940	3600	10
7	Kimyasal İndikatörün sterilizasyon poşetlerine yerleştirilmesi	Yetersiz sterilizasyon	Enfeksiyon	Hasta	2	4	3500	2200	10
8	Sterilizasyon sırasında basınç ölçümü	Yetersiz sterilizasyon	Enfeksiyon	Hasta	5	4	5950	3000	10
9	Sterilizasyon-Kontrol Sistemi	H ₂ O ₂ 'ye maruz kalma çalışma ortamında	Kaza sonucu yaralanma veya yanma	Kullanıcı	5	4	50	200	5
10	Sıcaklık ölçümü	Yetersiz sterilizasyon	Enfeksiyon	Hasta	5	4	96000	120	4
11	Kurulum	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	5	4	5950	3000	10
12	Üretim	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	4	4	32150	5630	10
13	Kalibrasyon	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	5	4	40	500	6
14	Sterilizasyon	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	2	4	320	40	6

i	Süreç	Tehlike	Risk Faktörü	Etkilenen Kişi	P_i	S_i	Maliyet (C_i)	Zaman (T_i)	Zorluk (D_i)
15	Sterilizasyon	Sterilizasyon sırasında basınç hatası	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Hasta	5	3	100	420	5
16	Girdi Kontrol	Sistem hatası	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Hasta	2	3	96000	120	4
17	Kalibrasyon	H ₂ O ₂ teması	Çalışma ortamında artık H ₂ O ₂ maruziyeti	Kullanıcı	5	4	120	700	6
18	Sterilizasyon	Steril olmayan materyal	Enfeksiyon	Hasta	2	4	100	350	5
19	Sterilizasyon	Sıcaklık sensörü arızası	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Hasta	2	3	40	700	6
20	Sterilizasyon	Steril olmayan materyal	Enfeksiyon	Hasta	2	4	40	700	6
21	Sterilizasyon	Elektronik arıza kontrolü	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Hasta	2	3	0	600	5
22	H ₂ O ₂ enjeksiyonu	Hidrojen peroksit	Çalışma ortamında artık H ₂ O ₂ maruziyeti	Kullanıcı	5	4	35000	5000	10
23	Sterilizasyon	Hidrojen peroksit	H ₂ O ₂ inhalasyonuna bağlı yaralanma	Kullanıcı	5	4	2200	400	6
24	Sterilizasyon	Hidrojen peroksit	H ₂ O ₂ inhalasyonuna bağlı yaralanma	Kullanıcı	5	4	150	12	9
25	Sterilizörün depolanması	Hidrojen Peroksitle İlgili Arızalar	Enfeksiyon	Hasta	2	4	201	200	6
26	Sterilizasyon	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	5	4	1500	50	6
27	Sterilizasyon	H ₂ O ₂ ile ilgili arıza	Kaza sonucu yaralanma veya yanma	Kullanıcı	2	4	2200	400	6
28	Sterilizasyon	Seperatör Sistem Arızası	Kaza sonucu yaralanma veya yanma	Hasta	3	4	40	700	6

i	Süreç	Tehlike	Risk Faktörü	Etkilenen Kişi	P_i	S_i	Maliyet (C_i)	Zaman (T_i)	Zorluk (D_i)
29	Sterilizasyon	Yetersiz çalışma sıcaklığı	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Hasta	5	3	50	35	6
30	Sterilizasyon	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	3	4	0	700	6
31	Sterilizasyon	Kayar kapı	Kaza sonucu hafif yaralanma veya yanma	Kullanıcı	4	2	5	14	6
32	Sterilizasyon	Soğuk başlangıç	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Hasta	4	3	0	400	5
33	Sterilizasyon	Yoğunlaştırıcının yetersiz ısıtma kontrolü	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Hasta	4	3	15	10	5
34	Sterilizasyon	Kütlelerin askıya alınması	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Hasta	4	3	100	30	5
35	Sterilizasyon	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	2	4	0	400	6
36	Sterilizasyon	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	5	4	30	500	6
37	Sterilant şişesinin yüklenmesi	Uygunsuz taşıma	Kaza sonucu hafif yaralanma veya yanma	Kullanıcı	5	2	10	90	6
38	Sterilant şişesinin yüklenmesi	Enjeksiyon sistemi iğnesi Mekanik kuvvet	Kaza sonucu yaralanma veya yanma	Kullanıcı	2	4	10	90	6
39	Sterilant şişesinin yüklenmesi	Sterilizatör haznesinde iç basınç oluşumu	Kaza sonucu yaralanma veya yanma	Kullanıcı	5	4	10	90	6
40	Sterilizasyon	Titreşim	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Hasta	5	3	0	72	6
41	Sterilizasyon	Zehirli madde düzeyi alerji	H2O2 inhalasyonuna bağlı yaralanma	Kullanıcı	5	4	350	12	9

i	Süreç	Tehlike	Risk Faktörü	Etkilenen Kişi	P_i	S_i	Maliyet (C_i)	Zaman (T_i)	Zorluk (D_i)
42	Bakım	Enjektörde kalan artık sterilant	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Hasta	4	3	0	30	5
43	Bakım / Operasyon	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	3	4	8	24	6
44	Sterilizasyon	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	5	4	1500	50	6
45	Operasyon	Yetersiz güç	Ölüm	Kullanıcı	2	5	1450	100	8
46	Operasyon	Yüksek sıcaklık	Kaza sonucu yaralanma veya yanma	Kullanıcı	3	4	40	700	6
47	Sterilizasyon	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	4	4	30	500	6
48	Taşıma	Yanlış paketleme	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Hasta	3	3	0	5	2
49	Taşıma	Yangın - Talimatlara uyulmaması durumunda	Kaza sonucu yaralanma veya yanma	Kullanıcı	5	4	30	500	6
50	Bakım	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	4	4	11000	10950	9
51	Yoğunlaştırıcının Paketlenmesi	H2O2 kalıntısı	Kaza sonucu yaralanma veya yanma	Kullanıcı	5	4	2,5	3	6
52	Satın alma	Yanlış montaj-çalışan cihaz yok	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Hasta	2	3	96000	120	4
53	Sterilizasyon	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	5	4	350	12	9
54	Sterilizasyon	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	5	4	27	700	6
55	Operasyon	Keskin kenarlar veya noktalar	Kaza sonucu hafif yaralanma veya yanma	Kullanıcı	1	2	0	3	2
56	Operasyon	Yanlış döngü seçilmesi	Malzeme hasarı	Hasta	5	2	0	720	6
57	Sterilizasyon	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	5	4	2035	3	4
58	Sterilizasyon	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	2	4	0	400	6

i	Süreç	Tehlike	Risk Faktörü	Etkilenen Kişi	P_i	S_i	Maliyet (C_i)	Zaman (T_i)	Zorluk (D_i)
59	Sterilizasyon	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	5	4	0	400	6
60	Sterilizasyon	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	2	4	0	400	6
61	Sterilizasyon	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	4	4	0	400	6
62	Sterilizasyon	Sterilant bozulması	Çalışma ortamında artık H2O2 maruziyeti	Kullanıcı	3	4	201	200	6
63	Operasyon	H2O2'nin oksijen ve suya ayrışmasından dolayı iç basınç	Kaza sonucu yaralanma veya yanma	Kullanıcı	4	4	1	25	6
64	Operasyon	Duman atma	H2O2 inhalasyonuna bağlı yaralanma	Kullanıcı	5	4	28	420	6
65	Operasyon	Sterilant ile temas	Kaza sonucu hafif yaralanma veya yanma	Kullanıcı	2	2	5	30	6
66	Operasyon	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	5	4	0	400	6
67	Sterilizasyon	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	2	4	0	400	6
68	Servis	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	2	4	11000	10950	9
69	Operasyon	Yanlış çevrim seçimi steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	2	4	0	400	6
70	Operasyon	Tecrübesiz ve vasıfsız personel tarafından kullanılması	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Hasta	2	3	0	400	6
71	Operasyon	Kullanıcı tarafından solunan duman	H2O2 inhalasyonuna bağlı yaralanma	Kullanıcı	5	4	2200	400	6
72	Operasyon	Yangın - Talimatlara uyulmaması durumunda	Kaza sonucu hafif yaralanma veya yanma	Kullanıcı	2	2	3	2	2

i	Süreç	Tehlike	Risk Faktörü	Etkilenen Kişi	P_i	S_i	Maliyet (C_i)	Zaman (T_i)	Zorluk (D_i)
73	Operasyon	Kartuşta kalan Hidrojen peroksit	Kaza sonucu yaralanma veya yanma	Kullanıcı	2	4	150	12	9
74	Operasyon	Cihazın ömrünü belirlerken hata	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Hasta	2	3	11000	10950	9
75	Operasyon	Ön yük iğnesi konum sensörü arızası	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Hasta	2	3	0	0	0
76	Sterilizasyon	Sterilant İzleme Elektroniği Arızası.	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Kullanıcı	3	3	30	500	6
77	Sterilizasyon	Enjektör Seviye sensörü dolum sırasında arızalı	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Kullanıcı	2	3	40	700	6
78	Sterilizasyon	Sterilizatör izleme sensörü arızası - steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	5	4	30	500	6
79	Operasyon	Denetleyici Yazılımı hatası	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Hasta	2	3	1500	50	6
80	Sterilizasyon	Sürgülü vana arızası-H2O2 arızası	H2O2 inhalasyonuna bağlı yaralanma	Kullanıcı	3	4	0	0	0
81	Sterilizasyon	Sürgülü vana arızası Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	3	4	5940	3600	10
82	Operasyon	Dokunmatik ekran kalibrasyonu nedeniyle komut girişinde hata steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	3	4	0	400	6
83	Operasyon	Aygıt hatası-Yazıcı ve GUI paneli arızası	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Hasta	2	3	1970	400	6
84	Operasyon	Aygıt hatası-Yazıcı ve GUI paneli arızası	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Hasta	2	3	14	12	6
85	Operasyon	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	5	4	30	500	6

i	Süreç	Tehlike	Risk Faktörü	Etkilenen Kişi	P_i	S_i	Maliyet (C_i)	Zaman (T_i)	Zorluk (D_i)
86	Sterilizasyon	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	1	4	50	450	6
87	Operasyon	Mekanik hasar	Kaza sonucu yaralanma veya yanma	Kullanıcı	2	4	14	12	6
88	Kurulum	Cihaz tipi için yanlış döngü seçimi	Çalışma ortamında artık H2O2 maruziyeti	Kullanıcı	5	4	0	400	6
89	Sterilantın Depolanması	H2O2 ve konteyner nedeniyle mekanik hasar	Kaza sonucu yaralanma veya yanma	Kullanıcı	5	4	14	12	6
90	Sterilantın Depolanması	Mekanik hasar	Kaza sonucu yaralanma veya yanma	Kullanıcı	2	4	2,5	3	6
91	Taşıma	Mekanik hasar	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Hasta	2	2	0	5	2
92	Taşıma	Yanlış Formülasyon-Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	1	4	2035	3	4
93	Taşıma	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	1	4	2035	3	4
94	Sterilizasyon	Steril olmayan malzeme	Enfeksiyon	Hasta	5	4	72260	1800	10
95	Sterilizasyon	Malzeme hasarı	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Hasta	5	3	72260	1800	10
96	Sterilizasyon	H2O2 kalıntısına maruz kalma	İş gecikmesi-Cihaz çalışmıyor	Kullanıcı ve hasta	4	3	2200	400	6
97	Sterilizasyon	H2O2 kalıntısına maruz kalma	Kaza sonucu yaralanma veya yanma	Kullanıcı	2	4	0	30	5

