



bir deneyden daha fazlası

TIBBİ
CİHAZLARDA
BİYUYUMLULUK
TESTLERİ



TÜRK AKREDİTASYON KURUMU

OECD İYİ LABORATUVAR UYGULAMALARI UYGUNLUK BEYANI

Dosya No. AB-0030-IL
STATEMENT OF GLP COMPLIANCE
File No. AB-0030-IL

Türk Akreditasyon Kurumu

Aşağıda bilgileri verilen test birimini, OECD İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzlarına, Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin 2004/9/EC, 2004/10/EC Direktiflerine ve "T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri, Test Birimlerinin Uyumlaştırılması, İyi Laboratuvar Uygulamalarının ve Çalışmaların Denetlenmesi Hakkında Yönetmeliğine göre denetlemiştir.

Turkish Accreditation Agency

inspected the following test facility regarding compliance with the OECD Principles of Good Laboratory Practice, Directives 2004/9/EC, 2004/10/EC of the European Parliament and Council, Regulation of the Ministry of Environment and Urbanization on Principles of Good Laboratory Practice, Harmonization of Test Facilities, Inspection of Good Laboratory Practice and Studies.

Test biriminin adı ve adresi / Name and address of the test facility:

NESA DENEY HAYVANLARI LABORATUVARI ARGE VE DANIŞMANLIK SANAYİ TİCARET LİMİTED ŞİRKETİ
İVEDİK OSB MH.1341. CD. NO:122/5 YENİMAHALLE ANKARA

Uzmanlık Alanları / Areas of expertise:

Fiziksel-Kimyasal Çalışmalar / Physical-Chemical Testing

Zehirlilik Çalışmaları / Toxicity Studies

Kalıntı Çalışmaları / Residue Studies

Diğer Çalışmalar / Other Studies

Mikrobiyolojik Güvenlik Testleri / Microbiological Safety Studies

Biyogüvenlik Testleri / Biosafety Studies

Biyoyuymululuk Testleri / Biocompatibility Studies

Yapılan denetimde, yukarıda belirtilen test biriminin ilgili uzmanlık alanlarında OECD İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensiplerine uygun olarak çalıştığı tespit edilmiştir. / It was established that the aforementioned test facility was operating in the areas of expertise in compliance with OECD Principles of Good Laboratory Practice at the time of inspection.

Denetim Tarihi / Date of inspection: 05-07.05.2025

Revizyon Tarihi-No / Date of revision-No: - / 00

Yürürlük Tarihi / Date of issue: 27.06.2025

Geçerlilik Tarihi / Valid until: 26.06.2029

G. Banu MÜDERRİSOĞLU
Genel Sekreter /Secretary General

Hakkımızda

Nesa Deney Hayvanları Laboratuvarı, bilimsel araştırmalarda yüksek etik ve kalite standartlarına bağlı kalarak hizmet vermek amacıyla kurulmuştur. Araştırma ve geliştirme süreçlerinde güvenilir, izlenebilir ve tekrarlanabilir veriler sağlamak temel ilkemizdir. Laboratuvarımız, İyi Laboratuvar Uygulamaları (GLP) ilkelerine tam uyumlu şekilde yapılandırılmıştır. GLP uygunluğumuz, yürüttüğümüz tüm toksikoloji, farmakoloji ve biyouyumluluk çalışmalarının uluslararası kalite standartlarına uygun olarak gerçekleştirilmesini garanti altına alır.

Bu doğrultuda; çalışma planı hazırlığından verilerin raporlanmasına kadar tüm süreçler titizlikle yürütölmektedir. GLP belgesi, sadece altyapı değil, aynı zamanda personel eğitimi, dokümantasyon ve kalite yönetimi açısından da üst düzey bir düzen gerektirir. **Nesa Deney Hayvanları Laboratuvarı** olarak, bu sorumluluğun bilincinde hareket ediyor; Ar-Ge ve klinik öncesi araştırma süreçlerinde çözüm ortağınız olmaktan gurur duyuyoruz.

Etik, güvenilirlik ve kalite ilkeleri doğrultusunda sürdürdüğümüz çalışmalarımızla, bilimsel gelişime katkı sağlamaya devam ediyoruz.

Bir deneyden daha fazlası

Tıbbi Cihazlarda Biyouyumluluk Testleri Nedir?

Biyouyumluluk testleri, tıbbi cihazların insan vücudu ile temas ettiğinde herhangi bir toksik, alerjik, tahriş edici veya genetik zarara yol açıp açmadığını değerlendiren bilimsel testlerdir. Bu testler, cihazın üretiminde kullanılan malzeme ve kimyasal bileşenlerin güvenliğini ortaya koyar.

Hangi Amaçla Kullanılır?

- Hasta Güvenliği Sağlamak:

Cihazın vücutla temasında zarar verip vermediği test edilir.

- Regülasyonlara Uyum:

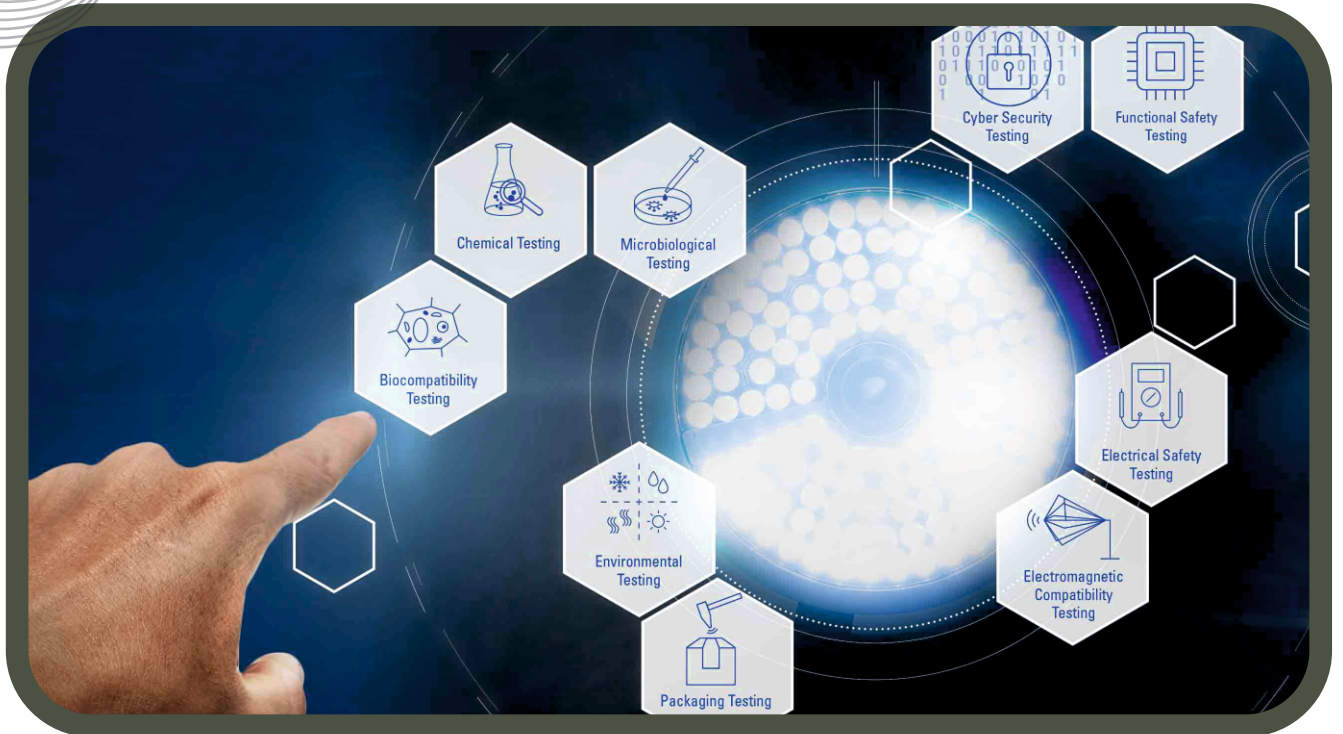
CE işareti (Avrupa), FDA onayı (ABD) gibi resmi izin süreçlerinde biyouyumluluk testleri zorunludur.

- Malzeme Seçimi ve Ürün Geliştirme:

Yeni cihazların geliştirme sürecinde doğru malzeme seçiminin yapılmasına katkı sağlar.

- Risk Değerlendirmesi:

Cihazın temas süresi (kısa, orta, uzun) ve temas tipi (kan, deri, implant) göz önünde bulundurularak potansiyel riskler belirlenir.



ISO 10993 standardı nedir?

ISO 10993, tıbbi cihazların biyolojik güvenliğini değerlendirmek için oluşturulmuş uluslararası bir standartlar serisidir. Bu standart, bir tıbbi cihazın insan dokuları ile temas ettiğinde biyoyumlu (biocompatible) olup olmadığını bilimsel testlerle değerlendirmeyi amaçlar.

ISO 10993 serisinin amacı, tıbbi cihazlarda kullanılan malzemelerin canlı dokularla güvenli şekilde etkileşip etkileşmediğini belirlemektir. Bu standartlar, cihazın insan sağlığına zarar verip vermediğini tespit etmek için yapılan biyoyumluluk testlerinin kapsamını, yöntemlerini ve gerekliliklerini belirler.

- 10993-1 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi - Bölüm 1: Değerlendirme ve deney
- 10993-2 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi - Bölüm 2: Hayvan refahı gereklilikleri
- 10993-3 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi - Bölüm 3: Genotoksisite karsinogenisite ve üreme toksisitesi için deneyler
- 10993-4 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi - Bölüm 4: Kan ile etkileşim deneylerinin seçimi
- 10993-5 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi - Bölüm 5: Vücut dışı sitotoksisite deneyleri
- 10993-6 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi - bölüm 6: İmplantasyon sonrası yerel etkiler için deneyler
- 10993-7 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi - Bölüm 7: Etilen oksit sterilizasyon kalıntıları
- 10993-8 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi - Bölüm 8: Biyolojik testler için referans malzemelerinin seçimi ve kalitesi
- 10993-9 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi - Bölüm 9: Potansiyel bozunma ürünlerinin tanımlanması ve miktarının belirlenmesi için ön çalışma
- 10993-10 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi - Bölüm 10: Tahriş ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık deneyleri
- 10993-11 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi - Bölüm 11: Sistemik toksisite deneyleri
- 10993-12 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi - Bölüm 12: Numune hazırlanması ve referans malzemeler
- 10993-13 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi - Bölüm 13: Polimerden yapılmış tıbbi cihazların bozunma ürünlerinin tanımlanması ve miktar tayininin yapılması
- 10993-14 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi - Bölüm 14: Seramiklerden kaynaklanan bozunma ürünlerinin tanımlanması ve miktarının belirlenmesi
- 10993-15 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi - Bölüm 15: Metaller ve alaşımlarından kaynaklanan bozunma ürünlerinin tanımlanması ve miktarının belirlenmesi
- 10993-16 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi - Bölüm 16: Bozunma ürünleri ve özütlenabilir ürünler için toksikokinetik çalışma tasarımı
- 10993-17 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi - Bölüm 17: Süzülebilir maddeler için izin verilebilir sınırların tespiti
- 10993-18 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi - Bölüm 18: Tıbbi cihaz malzemelerinin kimyasal özelliklerinin bir risk yönetim süreci içinde belirlenmesi
- 10993-23 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi - Bölüm 23: Tahriş testleri



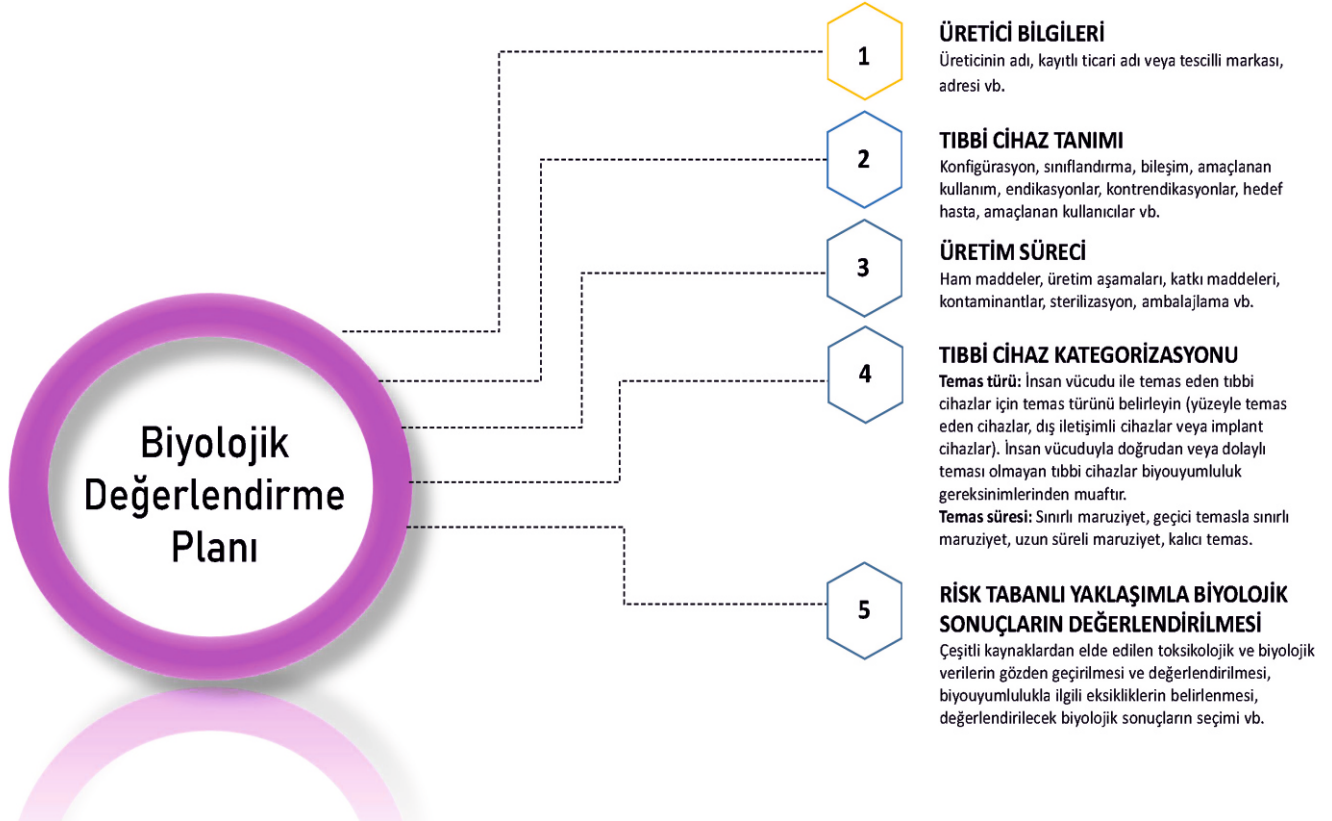
International
Organization for
Standardization

Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirme Planı

Biyolojik Değerlendirme Planı (BDP), ürün güvenliği ve bir cihazın güvenliğini mevcut standartlar ve yönergelerle uygun olarak değerlendirmek için uygulanan strateji hakkında bilgi sağlayan önemli bir belgedir.

Biyolojik değerlendirme planının temel amacı, toksisite, iltihaplanma, immünolojik reaksiyonlar, kanserojenik ve insan vücuduyla temastan kaynaklanabilecek diğer olumsuz etkiler dahil olmak üzere tıbbi cihazlarla ilişkili biyolojik riskleri değerlendirmektir. Biyolojik değerlendirme planı, cihazın biyolojik güvenliğini değerlendirmek için gerekli adımları ve gerçekleştirilecek testleri özetlemektedir.

Cihazın malzemelerinden, tasarımından, üretim süreçlerinden ve öngörülen klinik kullanımından kaynaklanabilecek olası riskleri belirlemeyi ve değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Biyolojik değerlendirmeler için risk temelli yaklaşım göz önüne alındığında, cihazın fiziksel ve kimyasal özellikleri, cihazla ilgili mevcut geçerli veriler, cihazla hasta temasının niteliği ve süresi ve yapımında kullanılan malzemeler gibi faktörler genellikle bir BDP'de değerlendirilir.



Tıbbi Cihazınız İçin Gerekli Testlerin Belirlenmesi

Bir tıbbi cihaz için gereken biyoyoumluluk testinin türünü belirlemek karmaşık olabilir ve cihaz güvenliğini sağlamak için doğru bir şekilde yapılması önemlidir. İlk adım, cihazın kullanım amacını ve hedeflenen hasta popülasyonunu belirlemektir. İnsan dokusu veya sıvılarıyla temasın süresi ve sıklığı ile temas türü (dış veya iç) daha sonra belirlenebilir. Bu faktörler, cihazın risk düzeyini ve gerekli uygun testleri belirlemeye yardımcı olacaktır.

Üreticiler, ISO 10993, FDA kılavuzu ve AB MDR gibi geçerli düzenleyici kılavuz ve standartlara başvurmalıdır. Bu belgeler, ek veriye ihtiyaç duyulması halinde test veya belirli bir değerlendirme ve belirleme ile kapsanması gereken son nokta türleri hakkında ayrıntılı bilgi sağlar. Düzenleyici kurumların farklı gereklilikleri olduğunu ve bu nedenle cihazın pazarlanacağı kurumun özel gerekliliklerine aşina olmanın hayati önem taşıdığını unutmamak önemlidir. Testlerin en yüksek standartlarda gerçekleştirilmesini sağlamak için laboratuvarın ISO 17025 ve/veya GLP gibi uygun sertifikasyonlara ve akreditasyonlara sahip olduğundan emin olmak önemlidir.

Test maddesi için biyoyoumluluk testlerinin seçimi, tıbbi cihazın veya test edilecek materyalin insan vücudu ile temas şekline, temas süresine ve kullanım amacına göre belirlenir. Bu seçim, ISO 10993 standart serisine dayanarak yapılır. Özellikle ISO 10993-1: "Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi - Bölüm 1: Risk yönetimi sürecinin bir parçası olarak değerlendirme ve test" bu konuda yol göstericidir.

Biyoyoumluluk Testlerinin Seçiminde Dikkate Alınması Gereken Kriterler:

Test Maddesinin Özelliği

Polimer, metal, seramik, kaplama, ilaç salınımı yapan sistem vs.

Kalıcı mı, geçici mi?

Cihazın Vücut ile Temas Şekli Deri, mukoz membran, kan, kemik, merkezi sinir sistemi gibi.

Temas Süresi

Kısa süreli: ≤24 saat

Uzun süreli: >24 saat ≤30 gün

Kalıcı: >30 gün

Kullanım Amacı ve Maruz Kalma Riski

Diagnostik mi, terapötik mi? Vücut içine mi yerleştiriliyor, sadece yüzeysel mi?

Tıbbi Cihaz Sınıflaması			Biyolojik Değerlendirme Son Noktaları												
Vücut Temasının Şekli		Temas Süresi	Fiziksel ve Kimyasa Bilgiler	Sitotoks site	Sensitizasyon	İrritasyon veya Intracutaneus Reaktivite	Pirojenite	Akut Sistemik Toksikite	Subakut Sistemik Toksikite	Subkronik Sistemik Toksikite	Kronik Toksikite	İmplantasyon Etkileri	Kan ile Etkileşim	Genotoks site	Karsinojenite
Sınıf	Temas	A – Sınırlı (≤24 saat) B – Uzun süreli (>24 saat to 30gün) C – Kalıcı (>30 gün)													
Yüzey Tıbbi Cihazı	Sağlam Cilt	A	X _s	E ^h	E	E									
		B	X	E	E	E									
		C	X	E	E	E									
	Mukoza Zarı	A	X	E	E	E									
		B	X	E	E	E		E	E			E			
		C	X	E	E	E		E	E	E	E	E		E	
	Bütünlüğü bozulmuş yüze	A	X	E	E	E	E	E							
		B	X	E	E	E	E	E	E			E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E
Dışsal İletişimde Bulunan Tıbbi Cihaz	Kan Yolu ,Dolaylı	A	X	E	E	E	E	E					E	E	
		B	X	E	E	E	E	E	E			E	E		
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
	Doku/Kemik/Dentin	A	X	E	E	E	E	E	E						
		B	X	E	E	E	E	E	E			E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E
	Dolaşımdaki Kan	A	X	E	E	E	E	E	E				E	E	
		B	X	E	E	E	E	E	E			E	E	E	
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
İmplant Tıbbi Cihaz	Doku/ Kemik	A	X	E	E	E	E	E						E	E
		B	X	E	E	E	E	E	E			E		E	
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E
	Kan	A	X	E	E	E	E	E				E	E	E	
		B	X	E	E	E	E	E	E			E	E	E	
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E

Özütleme Yönteminin Belirlenmesi

Doğru ve anlamlı sonuçlar sağlamak kritik öneme sahiptir, çünkü ekstraktlar cihaz ile vücut arasındaki etkileşimi simüle etmek için kullanılır. Çoğu durumda, en kötü durum koşullarını sağlamak için tek bir test için birden fazla farklı ekstraksiyon gereklidir.

Ekstrakt ortamı seçimi için önemli hususlar:

• **Cihazın kullanım amacı:** Cihazın türüne ve kullanım amacına bağlı olarak farklı ekstraksiyon sıvıları gerekebilir. Örneğin, cihaz kardiyovasküler sistemde kullanılmak üzere tasarlanmışsa, nötr sulu bir ekstrakt uygun olabilir. Midede kullanılan bir cihaz daha asidik bir ekstraksiyon sıvısına maruz kalmayı gerektirebilir.

• **Cihazda kullanılan malzemelerin niteliği:** Bazı malzemelerin belirli çözücüler veya ekstraksiyon sıvılarıyla etkileşime girme olasılığı daha yüksektir ve bu, biyoyumluluk testinin sonuçlarını etkileyebilir. Örneğin, poliüretan malzemeler alkol bazlı ekstraksiyonlara daha duyarlı olabilirken, silikon malzemeler su gibi polar çözücülere daha duyarlı olabilir.

• **Belirli düzenleyici gereklilikler:** Farklı düzenleyici kurumların özüt seçimi için farklı gereklilikleri vardır ve seçilen özütün geçerli tüm düzenleyici gereklilikleri karşıladığından emin olmak önemlidir. Örneğin, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), özütlerin ISO 10993-12 standardında belirtilen en kötü koşullar altında hazırlanmasını şart koşturmaktadır. Uygun özütleme sıvısı/sıvıları seçildikten sonra, özütleme işleminin tutarlı ve tekrarlanabilir olmasını sağlamak önemlidir. Bu, özütleme malzemelerinin dikkatli bir şekilde seçilmesi ve hazırlanması ve özütleme işleminin kapsamlı bir şekilde belgelenmesiyle sağlanabilir. Elde edilen özüt, cihaz ile vücut arasındaki etkileşimi temsil etmeli ve cihazın güvenliğini ve performansını değerlendirmek için biyoyumluluk testlerinde kullanılmalıdır.

Tablo1- Standart Yüzey Alanı, Özüt Çözeltilisi Hacmi

Kalınlık (mm)	Özütleme oranı (yüzey alanı veya kütle/hacim) $\pm$ %10	Malzeme biçimleri
< 0,5	6 cm ² /mL	Film, tabaka, boru cidarı
0,5 ila 1,0	3 cm ² /mL	Boru cidarı, plaka, küçük kalıplı malzeme
> 1,0	1,25 cm ² /mL	Daha geniş kalıplı malzeme
Düzensiz şekilli sert cihazlar	0,2 g/mL	Toz, pelet, köpük, emici olmayan malzeme, kalıplı malzeme
Düzensiz şekilli gözenekli cihazlar (düşük yoğunluklu malzeme)	0,1 g/mL	Membranlar, tekstil ürünleri

Ekstraksiyon aşağıdaki koşullardan biri altında gerçekleştirilmelidir.

- a) (37 $\pm$ 1) °C (24 $\pm$ 2) saat boyunca;
- b) (37 $\pm$ 1) °C (72 $\pm$ 2) saat boyunca;
- c) (50 $\pm$ 2) °C (72 $\pm$ 2) saat boyunca;
- d) (70 $\pm$ 2) °C (24 $\pm$ 2) saat boyunca;
- e) (121 $\pm$ 2) °C (1 $\pm$ 0,1) saat boyunca.

Sitotoksosite Testi (ISO 10993-5)

Sitotoksosite testi, bir cihazın veya malzemelerinin hücre hasarına veya ölümüne neden olma potansiyelini değerlendirdiği için tıbbi cihazlar için biyoyumluluk değerlendirmesinin önemli bir parçasıdır. Bu test, implantlar, cerrahi aletler veya teşhis cihazları gibi canlı dokular veya hücrelerle doğrudan temas eden cihazlar için özellikle önemlidir.

Sitotoksosite testi, genellikle cihaz geliştirme sürecinin erken aşamalarında olası tehlikeleri belirlemek için biyoyumluluk test sürecinde ilk tarama aracı olarak gerçekleştirilir. Ayrıca, sitotoksosite testi, malzeme seçimi, üretim süreçleri veya sterilizasyon yöntemlerindeki değişiklikler sonrasında da yapılabilir; çünkü bu değişiklikler yeni sitotoksik maddeler ortaya çıkarabilir veya cihazın genel biyoyumluluğunu değiştirebilir.

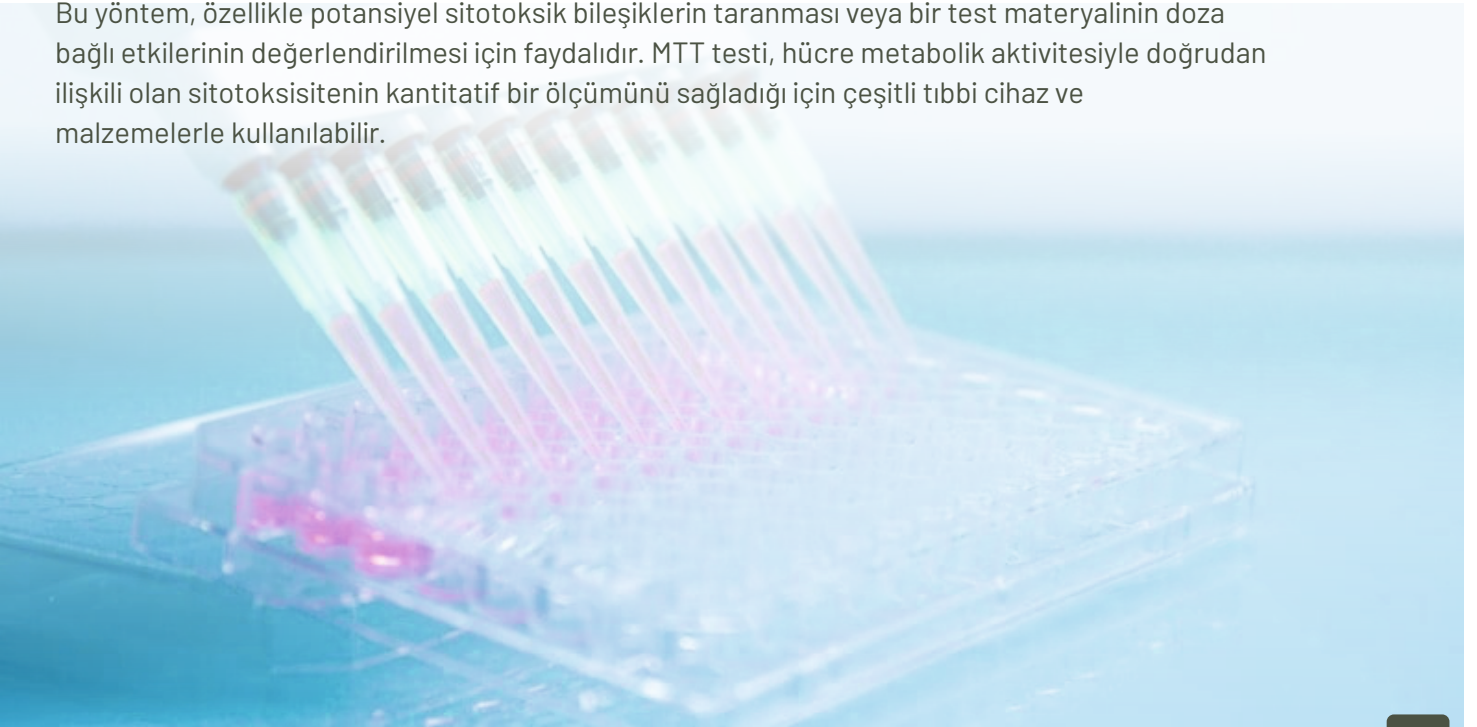
Tıbbi cihazların veya malzemelerinin sitotoksitesini değerlendirmek için çeşitli test yöntemleri kullanılır ve her biri belirli uygulama ve özelliklere sahiptir:

In Vitro MEM Testi: Cihazın veya malzemenin uygun bir çözücü kullanılarak ekstrakte edilmesi ve ardından elde edilen ekstraktın kültürlenmiş hücrelere maruz bırakılmasıyla gerçekleştirilen nitel bir yöntemdir. Test malzemesinin ekstraktına maruz bırakıldıktan sonra hücre hasarı veya ölümünün boyutu ölçülür. MEM elüsyon testi, çok çeşitli tıbbi cihazlar ve malzemeler için uygundur. Doğrudan temas testi test malzemesinin veya cihazın doğrudan kültürlenmiş hücrelerin yüzeyine yerleştirildiği ve hücre hasarı veya ölümünün boyutunun ölçüldüğü nitel bir tekniktir.

Doğrudan Temas Testi: Ekstraksiyonun daha az kritik olduğu yüzey temaslı cihazlar ve test için bir hücre tabakasıyla doğrudan temas sağlamaya elverişli düz, düzgün yüzeyler için özellikle faydalıdır.

MTT Testi: MTT'nin spektrofotometrik olarak tespit edilebilen renkli bir ürün olan formazana indirgenmesini ölçerek hücre canlılığını ölçen nicel bir yöntemdir.

Bu yöntem, özellikle potansiyel sitotoksik bileşiklerin taranması veya bir test materyalinin doza bağlı etkilerinin değerlendirilmesi için faydalıdır. MTT testi, hücre metabolik aktivitesiyle doğrudan ilişkili olan sitotoksitenin kantitatif bir ölçümünü sağladığı için çeşitli tıbbi cihaz ve malzemelerle kullanılabilir.



Sensitizasyon Ve İritasyon Testleri (ISO 10993-10 Ve ISO 10993-23)

Sensitizasyon Testi (10993-10)

Sensitizasyon testi, bir malzeme veya cihazın alerjik reaksiyona, özellikle de gecikmiş aşırı duyarlılığa neden olma potansiyelini değerlendirmek için tasarlanmıştır.

Bu reaksiyon, bağışıklık sisteminin bir maddeyi yabancı olarak algılayıp ona karşı bir saldırı başlatması ve kaşıntı, şişlik ve kızarıklık gibi bir dizi semptomaya yol açmasıyla meydana gelir.

Duyarlılık son noktası, cilt veya iç dokularla temas eden tüm tıbbi cihazlar için değerlendirilmelidir. Bu, çoğu tıbbi cihazı içerir. Metal ve silikon gibi bazı malzemelerin duyarlılaşma reaksiyonları için daha yüksek bir potansiyele sahip olduğu bilinmektedir.

Sensitizasyon testi için yaygın testler şunlardır;

•**Guinea Pig Maksimizasyon Testi (GPMT):** Test materyalinin özütlerinin başlangıçta Guinea pig cildine uygulandığı ve bir süre temas halinde bırakıldığı iki aşamalı bir testtir.

Bir süre dinlendirildikten sonra, aynı bölgeye duyarlılaştırıcı bir madde uygulanır ve yanıt değerlendirilir. Bu ikinci aşama, test materyalinin aynı bölgeye tekrar uygulandığı ve reaksiyonun gözlemlendiği bir test aşamasıdır.

•**Buehler yöntemi:** Buehler Yöntemi veya Kapalı Yama Yöntemi, test materyalinin hayvanın derisine tekrar tekrar uygulanmasını içerir.

•**Mouse lokal lenf düğümü testi (MLNA):** LLNA, test materyaline yanıt olarak lenfositlerin çoğalmasını önler.

İritasyon Testi (10993-23)

İritasyon testleri, tıbbi cihazların cilt veya mukoza zarları gibi vücutla temas bölgelerinde lokal reaksiyonlara neden olma potansiyelini belirlemede önemlidir.

Tahriş Testi: Özellikle topikal tıbbi cihazlar için kullanılan bu testler, cihazın veya özütlerinin doğrudan test hayvanlarının cildine uygulanmasını ve ardından eritem ve ödemin gözlemlenip puanlanmasını içerir. Oral iritasyon testinde suriye hamsteri kullanılırken diğer tahriş testlerinde iritasyon testleri kullanılır. Dermal iritasyon ve intradermal iritasyon testleri dışındaki testlerde histopatolojik değerlendirme gerekmektedir.

İritasyon testleri aşağıdaki gibi sınıflandırılır:

- Dermal İritasyon Testi
- İntradermal İritasyon Testi
- Oküler İritasyon Testi
- Oral İritasyon Testi
- Vaginal İritasyon Testi
- Penil İritasyo Testi
- Rektal İritasyon Testi
- İn vitro test: Hayvan testlerine alternatif olarak MTT testi ve EpiDerm cilt tahriş testi gibi yöntemleri içerir. Bu testler, cilt hücrelerinin tıbbi cihaza veya özlerine maruz bırakılmasını ve hücre hasarı veya tahriş derecesinin değerlendirilmesini içerir.

Sistemik Toksisite Testleri (ISO 10993-11)

Akut Sistemik Toksisite Testi

Akut sistemik toksisite testleri, tıbbi cihazların kısa süreli maruziyet sonrasında sistemik toksik etkilere neden olma potansiyelini değerlendirmeyi amaçlar.

Bu testler, test materyalinden hazırlanan özütlerin ve negatif kontrol körlerinin, genellikle fare veya sıçanlar olmak üzere bir grup test hayvanına uygulanmasını içerir. Hayvanlar daha sonra test süresince vücut ağırlığı, davranış değişiklikleri veya klinik hastalık belirtileri gibi herhangi bir sistemik toksisite belirtisi açısından gözlemlenir. Ayrıca, hayvanlar morbidite ve mortalite açısından değerlendirilir ve bu son noktalar, cihazın sistemik toksisiteye neden olma potansiyelini belirlemek için kullanılır.

Subakut, Subkronik ve Kronik Toksisite Testleri

Tıbbi cihazların tekrarlanan veya sürekli maruziyet sonrasında olumsuz etkilere neden olma potansiyelini değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. Bu testler, uzun süreli kullanım veya vücuda implantasyon amaçlı cihazlar için kritik öneme sahiptir. Subakut toksisite testleri genellikle 14 ila 28 günlük bir süre boyunca, subkronik toksisite testleri ise 90 gün veya daha uzun bir süre boyunca gerçekleştirilir.

Kronik toksisite genellikle kalıcı implantlar için gereklidir. Bu tür testler, test materyalinin veya ekstraktlarının genellikle kemirgenler olmak üzere bir dizi test hayvanına uygulanmasını ve ardından sistemik toksisite belirtileri, vücut ağırlığındaki değişiklikler, davranış ve klinik hastalık belirtileri açısından düzenli gözlemler yapılmasını içerir. Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin izlenmesi gerekmektedir. Ayrıca, çalışmanın sonunda doku hasarı veya diğer olumsuz etki potansiyelini değerlendirmek için çeşitli organ ve dokuların histopatolojik incelemesi yapılmalıdır.



İmplantasyon Testleri (ISO 10993-6)

İmplantasyon testleri, implante edilen tıbbi cihazlara veya malzemelere karşı lokal doku tepkisini ve cihazın olumsuz sistemik etkilere neden olma potansiyelini değerlendirmek için yapılır.

ISO 10993-6, genellikle test materyalinin veya cihazının kemirgenler veya tavşanlar gibi test hayvanlarının deri altı, kas içi, kemik dokusuna ve beyin dokusuna implantasyonunu içeren testlerinin yürütülmesi konusunda rehberlik sağlar. İmplantasyon bölgeleri, cihazın kullanım amacına ve vücutla temas süresine bağlı olarak birkaç günden birkaç aya kadar değişen çeşitli zaman noktalarında incelenir.

İmplantasyon testleri sırasındaki gözlemler, implant bölgesinin ve çevresindeki dokunun brüt görünümünün yanı sıra, dokuda inflamasyon, fibroz, nekroz veya diğer olumsuz doku reaksiyonları belirtileri açısından histopatolojik incelemeyi içerir. İmplant edilen materyalin sistemik etkileri ayrıca klinik belirtilerin, vücut ağırlığının ve hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin izlenmesi yoluyla da değerlendirilebilir.

ISO 10993-6 kapsamındaki implantasyon testleri için özel test gereklilikleri şunlardır;

- **Lokal doku reaksiyonunun değerlendirilmesi:** Bu test, tıbbi cihazın veya özlerinin uygun hayvan modeline veya diğer uygun test sistemlerine implantasyonunu içerir.

İmplantasyon bölgesi daha sonra herhangi bir iltihaplanma, nekroz, lifli kapsüllenme veya diğer lokal doku reaksiyonu belirtileri açısından incelenir.

- **Histopatolojik inceleme:** İmplantasyon bölgesinden doku örnekleri alınır ve histopatolojik analize tabi tutulur. Bu, iltihaplanma, granülom oluşumu veya yabancı cisim reaksiyonu gibi herhangi bir anormalliği değerlendirmek için boyanmış doku kesitlerinin mikroskopik incelemesini içerir.

- **İmplant entegrasyonunun değerlendirilmesi:** Çevre dokularla bütünleşmek üzere tasarlanan implante edilebilir cihazlar için test, doku içe büyümesi, vaskülarizasyon veya kemik apozisyonu gibi faktörler de dahil olmak üzere doku bütünleşmesinin derecesinin değerlendirilmesini içerebilir.

- **İmplant stabilitesinin değerlendirilmesi:** Bu test, implante edilen cihazın test süresi boyunca mekanik stabilitesini ve bütünlüğünü değerlendirmeyi içerir.

Cihaz göçü, çıkıklığı veya arızası gibi faktörlerin değerlendirilmesini içerebilir.

- **Aşınma kalıntılarının veya bozunma ürünlerinin analizi:** Tıbbi cihazın aşınma kalıntıları veya bozunma ürünleri salması bekleniyorsa, bu maddeler potansiyel sitotoksikite, genotoksikite veya lokal dokular üzerindeki diğer olumsuz etkileri açısından değerlendirilir.

- **Sistemik toksisite değerlendirmesi:** ISO 10993-6 öncelikle lokal etkilere odaklansa da, potansiyel sistemik etkileri de dikkate almak önemlidir. Cihaza veya malzemelerine bağlı olarak sistemik toksisite bekleniyorsa, ek testler gerekebilir.

Kan İle Etkileşim Testi (ISO 10993-4 Ve Astm F756-17)

Kan ile Etkileşim Testi , kanla temas eden tıbbi cihazların hemoliz, pıhtılaşma, trombosit fonksiyonu veya kompleman aktivasyonu gibi kan bileşenleri üzerinde olumsuz etkilere neden olma potansiyelini değerlendirir. ISO 10993-4, tıbbi cihazların hemouyumluluğunu değerlendirmek için kullanılabilecek çeşitli in vitro ve in vivo testleri özetlemektedir.

•**Hemoliz testleri:** Bu testler, bir cihazın kırmızı kan hücresi hasarına ve ardından anemiye veya diğer olumsuz etkilere yol açabilen hemoglobin salınımına neden olma potansiyelini değerlendirir. Hemoliz testleri, cihaz veya malzemenin doğrudan kana maruz bırakıldığı doğrudan temas yöntemi veya kanın test malzemesinin özütlerine maruz bırakıldığı özüt yöntemi kullanılarak gerçekleştirilebilir.

•**Pıhtılaşma testleri:** Bu testler, bir cihazın kan pıhtılaşma kaskadını aktive etme veya inhibe etme ve pıhtı oluşumuna veya kanamaya yol açma potansiyelini değerlendirir. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT) ve trombin zamanı (TT) gibi çeşitli pıhtılaşma testleri kullanılabilir.

Hematoloji Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Kırmızı Kan Hücresi (RBC) Sayısı: RBC sayısı, toplam kırmızı kan hücresi sayısının bir ölçüsüdür. Anemi, polisitemi veya diğer kırmızı kan hücresi bozukluklarını teşhis etmek için kullanılabilir.

Hemoglobin (Hb) Konsantrasyonu: Hemoglobin, vücutta oksijen taşıyan kırmızı kan hücrelerindeki proteindir. Hemoglobin konsantrasyonu, belirli bir kan hacminde ne kadar hemoglobin bulunduğunun bir ölçüsüdür. Düşük hemoglobin konsantrasyonu anemiye, yüksek konsantrasyon ise polisitemiye işaret edebilir.

Hematokrit (Hct): Hematokrit, kanın kırmızı kan hücrelerinden oluşan yüzdesidir. Kırmızı kan hücresi hacminin toplam kan hacmine bölünmesiyle hesaplanır. Düşük hematokrit anemiye, yüksek hematokrit ise polisitemiye işaret edebilir.

Beyaz Kan Hücresi (WBC) Sayısı: WBC sayısı, belirli bir kan hacmindeki toplam beyaz kan hücresi sayısının bir ölçüsüdür. Enfeksiyonları, lösemiye veya diğer beyaz kan hücresi bozukluklarını teşhis etmek için kullanılabilir.

Genotoksisite Testi (ISO 10993-3, FDA ve OECD)

Genotoksisite testi, tıbbi cihazların veya bileşenlerinin mutasyonlar veya kromozomal sapmalar gibi genetik hasara neden olma potansiyelini değerlendirmek ve kanser de dahil olmak üzere uzun vadeli olumsuz sağlık etkilerine yol açmamak için yapılır.

ISO 10993-3, bu amaçla kullanılabilecek çeşitli in vitro ve in vivo genotoksisite testlerini özetlemektedir.

Bunlar arasında şunlar yer almaktadır:

•**Ames testi:** Bir test materyalinin mutajenik potansiyelini, Salmonella typhimurium veya Escherichia coli'nin belirli suşlarında ters mutasyon oluşturma yeteneğini belirleyerek değerlendiren bir in vitro bakteriyel ters mutasyon testi.

•**In vitro memeli hücre gen mutasyon testleri:** Bu testler, fare lenfoma testi (MLA) ve hipoksantin-guanin fosforibosiltransferaz (HPRT) testi gibi test materyalinin memeli hücrelerinde gen mutasyonlarına neden olma potansiyelini değerlendirir.

•**Kromozomal aberasyon testi:** Test materyalinin insan lenfositleri veya Çin hamster yumurtalık (CHO) hücreleri gibi kültürlenmiş memeli hücrelerinde yapısal kromozomal aberasyonlara neden olma potansiyelini değerlendiren bir in vitro test.

•**In vivo mikronükleus testi:** Test materyaline maruz kaldıktan sonra kemirgenlerin kemik iliğinde veya periferik kanında mikronükleuslu eritrositlerin sıklığını ölçen ve klastojenik veya anöjenik etki potansiyelini gösteren bir in vivo test.

Karsinojenite Testi

Karsinojenite testi, tıbbi cihazların veya bileşenlerinin uzun süreli maruziyet sonrasında kansere neden olma potansiyelini değerlendirmek için yapılır. Bu testler, vücutla uzun süre temas halinde olan veya kalıcı olarak vücuda yerleştirilen cihazlar için endikedir.

ISO 10993-3, sıçan veya farelerde iki yıllık biyolojik deney gibi in vivo kemirgen biyolojik deneylerinin yanı sıra Suriye hamster embriyosu (SHE) hücrelerinde transformasyon deneyi gibi in vitro deneyleri de içerebilen tıbbi cihazların kanserojenlik potansiyelini değerlendirmek için uygun test sistemlerinin seçimi konusunda rehberlik sağlar.

Kimyasal Karakterizasyon Testleri (ISO 10993-18)

Kimyasal karakterizasyonun temel amacı, tıbbi cihazlarda vücutta biyolojik bir tepkiye neden olabilecek kimyasal bileşimi ve potansiyel olarak çıkarılabilen maddeleri belirlemektir.

Bu bilgi, cihazla ilişkili potansiyel toksikolojik risklerin anlaşılması ve yapılması gereken biyouyumluluk testlerinin seçimine rehberlik etmesi açısından önemlidir. Kimyasal karakterizasyon süreci, cihaz malzemelerinin, safsızlıklarının ve potansiyel bozunma veya sızıntı ürünlerinin tanımlanması ve miktarlarının belirlenmesi için ilke ve yöntemleri özetleyen ISO 10993-18 tarafından yönlendirilir.

Kimyasal karakterizasyon için analitik teknikler şunları içerir:

Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS):Uçucu ve yarı uçucu organik bileşiklerin tanımlanması ve miktarlarının belirlenmesi için güçlü bir tekniktir. GC-MS, gaz kromatografisinin ayırma yeteneklerini kütle spektrometrisinin tanımlama yetenekleriyle birleştirir.

Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (LC-MS):Karmaşık karışımlarda bulunan uçucu olmayan ve yarı uçucu organik bileşikleri ayırmak, tanımlamak ve miktarlarını belirlemek için kullanılan bir tekniktir.

LC-MS, yüksek hassasiyet ve seçicilik sunarak hedef analitlerin eser seviyelerinin tespitini mümkün kılar.

Endüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometrisi (ICP-MS): Metaller ve metaloidler de dahil olmak üzere eser elementlerin çok çeşitli numune matrislerinde miktarlarının belirlenmesi için kullanılan oldukça hassas bir tekniktir.

Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR):Kızılötesi radyasyonun Emilimini analiz ederek malzemelerin kimyasal bileşimi ve moleküler yapısı hakkında bilgi edinmek için kullanılan tahribatsız bir tekniktir.

Headspace GC-MS: Tıbbi cihazlardan salınabilecek uçucu ve yarı uçucu organik bileşiklerin analizi için kullanılan bir tekniktir. Numune, uçucu organik bileşikler serbest bırakmak için ısıtılır ve bu bileşikler daha sonra headspace'te toplanır ve GC-MS kullanılarak analiz edilir. Bu teknik genellikle ambalaj malzemeleri, yapıştırıcılar ve tıbbi cihazlarda kullanılan diğer malzemelerin analizi için kullanılır.

İyon kromatografisi: Tıbbi cihazlardan salınabilecek metaller ve inorganik iyonlar gibi iyonik türlerin analizi için kullanılan bir tekniktir. Bu teknik genellikle metal implantların, dış malzemelerinin ve inorganik iyonlar salabilecek diğer cihazların analizi için kullanılır.

Kimyasal Karakterizasyon için Ekstraksiyon Yöntemleri: Ekstraksiyon yöntemleri, cihaz malzemelerinden analitlerin izolasyonunu kolaylaştırdıkları için kimyasal karakterizasyonda kritik bir rol oynar. Ekstraksiyon yöntemlerinin seçimi, cihazın kullanım amacı, malzemeler ve ilgili analitler gibi faktörlere bağlıdır.

Yaygın ekstraksiyon yöntemleri şunlardır: Çözücü ekstraksiyonu, Soxhlet ekstraksiyonu, Katı faz ekstraksiyonu (SPE).

Pirojenite Testi

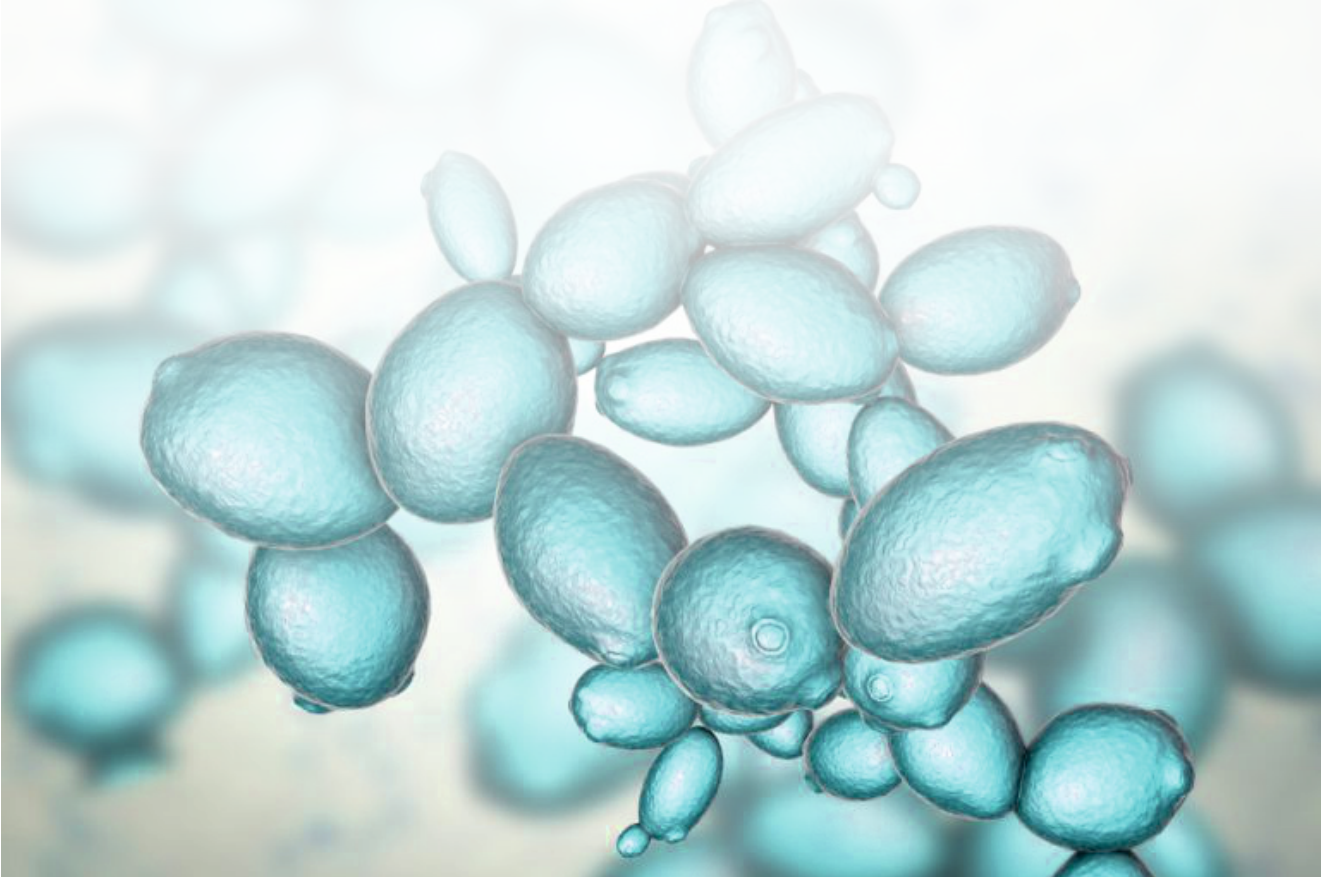
Pirojenite testi, cihazda kullanılan malzemelerin kan dolaşımına girdiğinde vücutta ateş veya pirojenik tepkiye neden olup olmadığını belirlemeyi amaçlamaktadır.

Pirojen, ateşe neden olan bir maddedir ve bu tepki septik şok gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Test, tavşanlara test materyali veya ekstresinin enjekte edilmesini ve ardından herhangi bir pirojenite belirtisi tespit etmek için vücut sıcaklıklarının birkaç saat boyunca izlenmesini içeren in vivo bir yaklaşım kullanılarak gerçekleştirilir.

Malzeme aracılı pirojenite testi, iç dokular, sıvılar veya kanla temas edecek tüm tıbbi cihazlar ve uzun süre implante edilecek cihazlar için gereklidir.

ISO 10993-1 standardı, kalıcı cihazlar ve iç dokular ve kanla uzun süreli temas (>24 saat) eden cihazlar için pirojenik potansiyelin değerlendirilmesini belirtir.

Sınırlı temas (<24 saat) sağlayan ekstrakorporeal cihazlar pirojenite değerlendirmesi gerektirebilir.



Nesalab Sizin Çözüm Ortağınız

Nesa Deney Hayvanları Laboratuvarı, tıbbi cihazların biyolojik güvenliğini değerlendirmek amacıyla kurulmuş, GLP (İyi Laboratuvar Uygulamaları) uygunluk beyanına sahip, uluslararası standartlarda hizmet veren bağımsız bir araştırma ve test laboratuvarıdır. Uzman ekibimiz, etik ilkelere bağlı kalarak, güncel mevzuata uygun, bilimsel temelli ve güvenilir sonuçlar sunar.

ISO 10993 serisi çerçevesinde tasarlanan in vitro ve in vivo biyoyumluluk testleri ile ürün geliştirme sürecinizin her aşamasında yanınızdayız. GLP (Good Laboratory Practice) standartlarında yürütülen çalışmalarımız; planlama, uygulama, izleme, raporlama ve arşivlemeyi kapsayan bütünlüklü bir kalite yönetim sistemi ile desteklenmektedir.

Nesalab'ın Sunduğu Avantajlar:

- GLP uygunluk beyanı ile test sonuçlarının güvenilirliği ve izlenebilirliği uluslararası düzeyde garanti altına alınır.
- Regülasyon otoritelerinin (TİTCK, EMA, FDA, CE vb.) zorunlu kıldığı veya tercih ettiği standartlara tam uyum sağlanır.
- Klinik öncesi değerlendirme süreçlerinde bütüncül ve doğru veri akışı garanti edilir.
- Ulusal ve uluslararası pazara giriş onay süreçleri hızlandırılır.

Biyoyumluluk Test Kapsamımız In Vitro Testler:

Sitotoksisite Testi (ISO 10993-5)
Hemoliz Testi (ISO 10993-4)
Genotoksisite Testleri (Ames, Mikronükleus vb.)

In Vivo Testler:

Akut Sistemik Toksisite (ISO 10993-11)
İrritasyon Testleri (ISO 10993-23)
Sensitizasyon Testi (ISO 10993-10)
Tekrarlayan Doz Toksisite Testleri (ISO 10993-11)
İmplantasyon Testleri (ISO 10993-6)
Pirojenite Testleri (US / EU Farmakopesi)

SİZE NASIL DESTEK OLUYORUZ?

- Test planlamasından raporlamaya kadar uçtan uca çözüm desteği
- Etik Kurul başvuru ve süreç takibi
- Regülasyonlara uygun test seçimi danışmanlığı
- GLP uygunluk beyanı doğrultusunda uluslararası geçerliliğe sahip raporlama
- AR-GE projelerine bilimsel altyapı ve teknik destek katkısı
- Ulusal ve uluslararası onay mercilerine uygun veri sunumu
- Preklinik çalışmalarda profesyonel hizmet



Çalışma İzin Belgesi



Kalite Yönetim Sistemi Belgesi

bir deneyden daha fazlası



bir deneyden daha fazlası



A: İvedik OSB Mah. 1341. Cad. 122/5 Yenimahalle / ANKARA

W: www.nesalab.com.tr • info@nesalab.com.tr

T: +90 541 829 43 06