

Firma Adı Company Name	AVAS KOZMETİK SANAYİ VE TİCARET LİMİTED ŞİRKETİ		
Firma Adresi Company Address	GÖKEVLER MAH. 2331 SK. PASİAD NO. 1 D ESENYURT - İSTANBUL / TÜRKİYE		
Testin Adı Test Name	Subkronik Sistemik Toksikite		
Test Standardı Test Standard	TS EN ISO 10993-11:2018		
Ticari Marka (Varsa) Commercial Brand (If You Have)	Felix Filler		
Numunenin Adı ve Tarifi Description of the Sample	1 cc Felix Filler Dolgu		
Lot Numarası Lot Number	AVAS012023-1		
Numune Kayıt Numarası Sample Registration Number	FLXFHA/202302	Numune Kabul Tarihi Sample Acceptance Date	27.02.2023
Rapor Numarası Report Number	2023-04/BIYO/1532HA-SKST	Rapor Tarihi Date of Report	14.04.2023
Deney Tarihi Date of Test	03.03.2023 - 11.04.2023		
Raporun Sayfa Sayısı Report Total Page	12 Sayfa / Page		

Bu deney raporu, yukarıda yazılı Numune Kabul Kayıt Numaralı talebe istinaden yapıları deney sonucunda ilgili Rapor Numarası ile hazırlanmıştır. Bu deney raporu, deney yapılan cihazdan alınan sonuç çıktısıyla birlikte yukarıda belirtilen sayfa sayısındadır. Sonuçlar yukarıda adı ve kayıt numarası yazan numuneye aittir. Deney sonuçları cihaz çıktısı (varsa) ve MEDICERT tarafından verilen bu raporla birlikte bir bütün olduğundan rapordan bölümler halinde alıntı yapılamaz. Bu rapor 1 adedi müşteriye verilmek üzere, 1 adedi de MEDICERT 'de kalmak üzere 2 adet hazırlanmıştır. Sonuç raporu deney yapan personel ve laboratuvar sorumlusu tarafından imzalanır. Cihaz çıktıları ise paraflanır, imza ve paraf bulunmayan rapor geçersizdir. Rapor çoğaltılması işlemi MEDICERT 'in sorumluluğundadır. Haricinde raporun tamamı veya bir kısmı çoğaltılamaz. Sonuç raporu MEDICERT 'in onayı alınmadan ticaret ve reklam amaçlı kullanılamaz. Medicert Test Laboratuvarı, Amerika Birleşik Devletleri merkezli onaylanmış kuruluş olan IAKS tarafından akredite edilmiştir. Akreditasyon numarası IAKS-TL-1018'dir.

This test report has been prepared with the relevant report number as the result of the test made at the request of the customer. This test report is the number of pages mentioned above together with the result from the experiment device. The results belong to the sample with the above name and registration number. Since the test results are whole with output from the device and report given by MEDICERT, they cannot be quoted in sections from test results. This report has been prepared in duplicate to be given to a customer and one to stay in MEDICERT. The test report is signed by the laboratory staff and the laboratory officer. The device outputs are signed with initials of the responsible persons. The report without signature and paraphrase is invalid. The process of replicating the reports is the MEDICERT responsibility. The test report may not be reproduced in whole or in part. Medicert Test Laboratory is accredited by IAKS, a notified body based in the United States of America. The accreditation number is IAKS-TL-1018.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	3
GİRİŞ	4
NUMUNEYE AİT BİLGİLER	4
TEST SİSTEMİ	5
HAYVAN YÖNETİMİ	5
METOT	6
DEĞERLENDİRME	8
Histopatoloji Sonuçları	11
Değerlendirme	11
Nekropsi Bulguları	11
SONUÇ	12
KAYITLAR	12
REFERANSLAR	12

M E D I C E R T

ÖZET

AVAS012023-1 lot numaralı 1 cc Felix Filler Dolgu numunesine TS EN ISO 10993-11 göre Subkronik Sistemik Toksikite testi yapılmıştır. Numuneler TS EN ISO 10993-12 Tıbbî cihazların biyolojik değerlendirilmesi - Bölüm 12: Numune hazırlama ve referans malzemeler standardına göre steril koşullarda eşit miktarlar halinde tartılarak SF içerisinde 37°C -72 saat şekilde hazırlanmıştır. Numunelerin, cerrahi yolla uygulanması sonucu klinik gözlemler, hematolojik ve biyokimyasal değerler kaydedilmiştir. Aynı anda negatif kontrol de analiz edilmiştir. **Sonuç olarak numunenin Subkronik olarak 40 gün uygulamayla herhangi bir toksik etki oluşturmadağı belirlenmiştir.**



M E D I C E R T

1. GİRİŞ

- Amaç:** Aşağıda tanımlanan raporda, subkronik sistemik toksisite deneyi için tek bir numune çeşidinin potansiyeli değerlendirilmiştir.
- Test Kılavuzu:** TS EN ISO 10993: Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirmesi, Bölüm 11: Sistemik Toksikite için Testler - 6. Subkronik Sistemik Toksikite

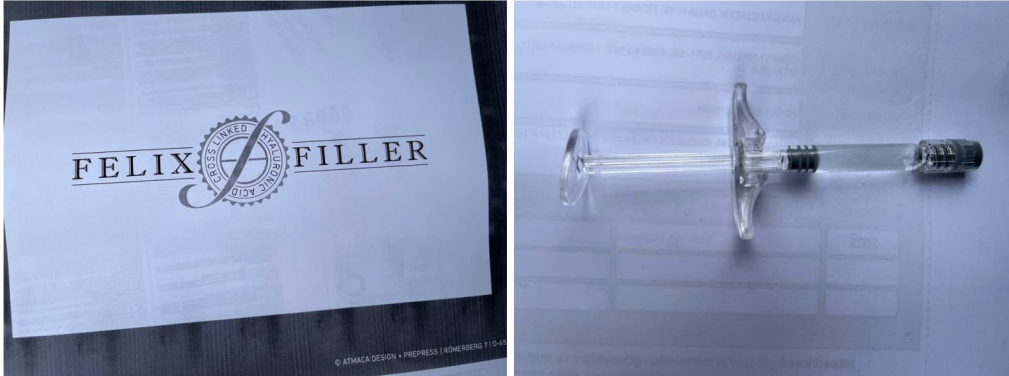
Tarihler

Numune Kabul Tarihi : 27.02.2023
Test Tarihi : 03.03.2023
Gözlem Tarihi : 11.04.2023 (40 gün boyunca uygulama ve gözlem yapılmıştır.)

2. NUMUNEYE AİT BİLGİLER

- Numunenin Alındığı Kurum :** Avas Kozmetik
Numunenin Alındığı Tarih ve Saati : 27.02.2023 13.05
Numune Kayıt Numarası : FLXFHA/202302
Numune Lot Numarası : AVAS012023-1
Numune Sayısı : 4
Numunenin Alındığı Sıradaki Durumu : KAPALI PAKET
Numunenin Getiriliş Şekli : KARGO
Numunenin Son Kullanım Tarihi : 17.01.2028
Numunenin Üretim Tarihi : 17.01.2023
Numunenin Tanımı : Bir şırınga 1 cc Felix Filler dolgu maddesi içermektedir.
Numunenin Özellikleri, Kullanımı / Uygulaması : Cross linked hyaluronic acid

Numune Görseli :



3. TEST SİSTEMİ

Testte Kullanılan : SIÇAN
Deney Hayvanı Türü : SIÇAN
Soyu : SPRAGUE DAWLEY
Kaynağı : Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Merkezi
Cinsiyeti : Erkek - Dişi
Ağırlık Aralığı : 160 - 220 GR
Alışma Süresi : 5 Gün
Kullanılan Hayvan Sayısı : 25

4. HAYVAN YÖNETİMİ

Hayvan Bakımı : Deneylerde kullanılan hayvanlar Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirilmesi - Bölüm 2: Hayvan Refahı için Gerekli Şartlar standartlarına uygun şekilde yapılmaktadır.

Yem : OPTİMA deney hayvanları yemi verilmektedir.

Su : Su ad-libitum olarak uygun suluklarda verilmektedir.

Kafes Sistemi : Her bir hayvan tanımlanarak uygun kafeslere yerleştirilmiştir.

Çevre : 12 saat gece 12 saat gündüz ortamı sağlanmakta olup; %55 nem ve 18 - 21°C ortam sağlanmaktadır. Sıcaklık ve nem günlük olarak kontrol edilmektedir.

Personel : Eğitimli ve uygun niteliklere sahip personel tarafından testler yapılmaktadır.

Hayvan Seçimi : Sağlıklı, herhangi bir hastalığı bulunmayan ve dişi hayvan kullanıldığında gebe olmayan hayvanlar veteriner hekim gözetiminden geçirilerek seçilmiştir.

Veteriner Hekim Bakımı : Bu çalışma veteriner hekim gözetiminde gerçekleştirilmiştir.

5. METOT

Deney hayvanları 80 mg/kg Ketazol ve 5 mg/kg Rompun İP uygulanmasıyla genel anesteziye alınmıştır. Arka bacak gluteal kas bölgesi tıraş edilip, cilt dezenfektanı ile temizlendi. Deri ensize edildi. Test grubunda ki her hayvanın gluteal kas içine kas liflerine paralel olacak şekilde test maddesi konuldu. Kontrol grubundaki her hayvanın gluteal kas içine kontrol maddesi konuldu. Derideki ensizyon hattı 6/0 emilebilir cerrahi iplik ile dikildi. Yara pansumanı 5 gün boyunca sabah ve akşam olmak üzere 2 kere yapıldı. 40. Gün hayvanlar servikal dislokasyon yöntemi ile ötenazi edildi.

Tablo 1: Deney Hayvanı Bilgileri

Grup	Hayvan No	Tür	İrk	Doğum Tarihi	Cinsiyet
Çalışma Grubu	1	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Erkek
	2	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Erkek
	3	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Erkek
	4	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Erkek
	5	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Erkek
	6	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Erkek
	7	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Erkek
	8	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Erkek
	9	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Erkek
	10	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Erkek
	11	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Dişi
	12	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Dişi
	13	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Dişi
	14	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Dişi
	15	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Dişi
	16	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Dişi
	17	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Dişi
	18	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Dişi
	19	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Dişi
	20	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Dişi
Kontrol Grubu	1	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Dişi
	2	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Dişi
	3	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Erkek
	4	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Erkek
	5	Sıçan	Sprague Dawley	24.11.2022	Erkek

Tablo 2: Deney başlangıcındaki hayvan ağırlıkları

Grup	Hayvan No	Canlı Ağırlık
Çalışma Grubu	1	195
	2	205
	3	212
	4	198
	5	201
	6	214
	7	199
	8	189
	9	206
	10	194
	11	170
	12	165
	13	159
	14	168
	15	174
	16	170
	17	165
	18	179
	19	155
	20	164
Kontrol Grubu	1	178
	2	171
	3	158
	4	162
	5	165

6. DEĞERLENDİRME

Tablo 3. İstenmeyen klinik belirti gösteren ve vücut ağırlığı değişikliği gösteren hayvan sayısı

Gruplar	Deney Başlangıcında Hayvan Sayısı	İstenmeyen klinik belirti gösteren hayvan sayısı	İstenmeyen vücut ağırlığı değişikliği gösteren hayvan sayısı (%10'dan fazla değişiklik)
Çalışma Grubu	20	0	0
Deney Grubu	5	0	0
Toplam	25	0	0

Tablo 4. Hayvanların vücut ağırlığı değişimi

Grup	Hayvan No	7. Gün	14. Gün	21. Gün	28. Gün	35. Gün	40. Gün	% Değişim
Çalışma Grubu	1	195	198	201	202	204	205	
	2	205	209	210	214	215	216	
	3	212	212	216	219	224	224	
	4	198	205	207	209	210	211	
	5	201	204	205	211	211	215	
	6	214	219	220	221	223	228	
	7	199	205	208	209	214	216	
	8	189	189	191	197	198	200	
	9	206	209	210	212	216	217	
	10	194	195	200	205	205	207	
	11	170	172	178	185	185	190	
	12	165	169	170	174	174	179	
	13	159	162	170	174	174	177	
	14	168	171	172	176	178	179	
	15	174	176	176	179	180	182	
	16	170	171	174	175	179	173	
	17	165	165	165	168	169	171	
	18	179	180	183	184	185	186	
	19	155	159	161	163	164	166	
	20	164	166	168	170	172	175	
Kontrol Grubu	1	178	180	182	183	184	184	
	2	171	173	174	176	179	180	
	3	158	160	162	165	169	170	
	4	162	164	166	170	176	180	
	5	165	169	170	174	178	181	

Tablo 5. Hematolojik ve Biyokimyasal Değerler

Grup	Hayvan No	ALB g/dL 2-4.7	ALKP u/L 44-118	ALT u/L 28-132	AST u/L 69-191	Ca mg/dL 9-12	PHOS mg/dL 6-13	CHOL mg/dL 63-174	CK mg/dL 0.5-0.8	Glu g/dL 106-278	TP g/dL 4.3-6.4	TRIG mg/dL 71-164	BUN mg/dL 19-34
Çalışma Grubu	1	4.1	98	59	89	10	8	140	0.5	152	6.1	89	22
	2	4.3	76	47	84	9	10	89	0.5	144	6.0	112	30
	3	4.7	66	43	96	11	11	82	0.5	252	5.9	152	17
	4	3.9	81	51	92	14	12	91	0.8	290	5.5	89	33
	5	3.8	111	99	153	12	11	141	0.4	119	4.5	148	31
	6	4.0	102	85	178	11	13	103	0.9	135	4.8	153	36
	7	4.1	58	74	205	10	9	141	0.4	190	4.9	96	38
	8	2.5	65	92	135	9	8	60	0.5	205	5.0	107	20
	9	2.9	62	64	154	11	9	170	0.5	217	5.1	119	26
	10	2.7	69	32	160	13	10	59	0.5	190	6.2	135	31
	11	2.9	84	39	141	12	11	148	0.4	174	6.4	104	33
	12	2.4	77	58	180	11	13	152	0.6	126	6.5	116	25
	13	3.4	79	121	95	13	10	154	0.5	132	5.9	148	29
	14	3.6	82	106	108	9	9	107	0.6	198	5.8	152	34
	15	4.9	84	121	142	10	8	130	0.6	139	6.0	180	24
	16	4.1	88	86	165	9	8	96	0.5	152	5.4	165	25
	17	3.8	105	86	149	9	8	92	0.7	206	5.5	88	20
	18	3.9	56	52	94	10	7	83	0.6	269	5.2	78	22
	19	4.5	59	52	84	11	6	75	0.6	255	5.3	140	29
	20	4.1	92	29	157	9	13	77	0.7	211	6.2	153	24
Kontrol Grubu	1	2.9	71	106	132	10	14	79	0.5	154	6.3	147	26
	2	3.6	84	55	153	11	10	86	0.4	212	6.7	156	28
	3	3.4	89	53	99	11	10	144	0.6	185	5.4	141	26
	4	4.7	92	96	123	10	9	95	0.7	147	5.9	100	24
	5	4.1	105	57	139	10	10	93	0.7	155	6.0	95	23

Grup	Hayvan No	WBC 10 ³ /uL 3-14	LYM % 65-87	RBC 10 ³ /uL 5.0-9.5	HGB 10 ³ /uL 10-16	HCT 10 ³ /uL	MCV fl 48-56	MCH pg 25-35	MCHC g/dL 25-35	PLT 10 ³ /uL 480-1992	MPV fl 5.2-13.1	PDW % 5.7-23.9
Çalışma Grubu	1	3	81	6.5	13	52	49	14	25	900	7.5	10.5
	2	9	74	8.9	15	49	50	13	33	855	6.9	10.9
	3	5	75	8.5	17	48	51	14	32	711	6.0	8.9
	4	4	80	6.6	14	49	50	15	30	749	7.9	8.4
	5	8	81	7.0	13	65	48	10	33	859	4.6	8.6
	6	9	83	7.4	16	54	54	12	26	905	5.9	8.9
	7	11	81	8.0	14	52	52	16	28	658	10.0	7.5
	8	13	79	8.2	17	48	55	14	31	489	13.0	5.9
	9	11	81	9.1	18	41	56	15	29	694	11.0	6.0
	10	10	66	9.6	14	39	50	14	34	785	10.4	6.2
	11	8	70	8.9	15	58	48	15	34	985	9.8	21.4
	12	9	65	8.8	16	55	49	14	33	845	8.4	18.0
	13	11	85	8.4	12	62	55	14	36	862	9.6	15.5
	14	12	82	5.5	11	54	52	15	35	842	8.5	16.4
	15	8	83	6.5	10	58	51	16	32	805	8.6	14.7
	16	5	84	6.0	16	46	55	18	34	745	8.7	13.8
	17	8	82	9.0	15	45	54	14	29	843	8.0	10.9
	18	10	86	9.4	16	50	53	16	35	849	7.4	15.5
	19	11	79	9.3	15	52	52	14	34	822	12.1	14.3
	20	8	72	9.4	14	56	51	14	29	847	6.9	27.1
Kontrol Grubu	1	9	77	8.7	15	54	54	14	29	852	11.5	13.4
	2	7	69	8.1	10	53	57	13	30	842	7.7	11.9
	3	5	74	8.0	13	58	52	12	31	904	9.1	21.7
	4	11	74	8.0	10	45	54	11	34	608	10.9	11.4
	5	9	79	6.9	12	56	55	15	33	588	8.8	15.7

Tablo 6. Hayvan Klinik Gözlemleri

Klinik Gözlem	Gözlemlenen Belirtiler
Solunum	Normal
Motor Hareketler	Normal
Konvülsiyon	Yok
Refleksler	Normal
Göz ile İlgili Belirtiler	Göz yapısı ve hareket olarak normal
Kardiyovasküler Belirtiler	Gözlenmedi
Salivasyon	Mevcut Değil
Piloereksiyon	Oluşmadı
Analjezi	Oluşmadı
Kas Tonu	Normal
Gastrointestinal	Dışkı kıvam ve renk normal
Cilt	Ödem ve eritem oluşmadı
Mortalite	Yok

6.1. Histopatoloji Sonuçları

Gereç ve Yöntem: Her bir organ bloğundan 5 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır. Kesitlerdeki lezyonların saptanması amacıyla blokların derinliğince kesitler alınmıştır. Işık mikroskobtaki incelemeler için ilk önce rutin Hematoksilen Eozin Boyama tekniği kullanılmıştır. Daha sonrasında histopatolojik değerlendirmeleri doğrulamak amacıyla farklı tekniklerdeki boyamalar kullanılmıştır. Bu teknikler, Periodic Acid Schiff ve Trichrom Masson tekniğidir. Periodic Acid Schiff + Hematoksilen (PAS) tekniği histolojik olarak 4 temel dokudan biri olan epitel dokunun bağ dokusu ile ayrımını sağlayan bazal membranın ayırt edilebilmesini göstermektedir. Ayrıca dokuda bulunan polisakkaritlerin belirlenmesini sağlamaktadır. Bu polisakkaritler kalp kasında, böbrek dokusunda ve testislerde bulunmaktadır. Trichrom Masson ise bağ dokusundaki lifsi yapının ayırt edilmesini göstermektedir. Organların ışık mikroskobunda histopatolojik değerlendirmesi yapılırken her organ kendi içinde farklı parametreler ve skorlamalar ile değerlendirilmiştir.

6.1.1. Değerlendirme

Yapılan çalışmalar sonucunda kontrol ve test grubunda ki hayvanların incelenen beyin, kalp, böbrek, karaciğer, akciğer ve bronş, trakea, dalak, kas, sinir, deri, damar, kemik iliği, özofagus mide, çekum, kolon, duodenum, ileum, jejunum, rektum, mesane, timüs, uterus, vajina, epididimis, safra kesesi, testisler, sternum, omurilik, seminal keseler, tükrük bezleri, prostat, hipofiz bezi, paratiroid, overler, lenf düğümleri, safra kesesi, gözler ve adrenal bezlerde anormal morfolojik yapıya rastlanılmamıştır.

6.1.2. Nekropsi Bulguları

Servikal dislokasyon ile ötenazi edilen test grubu ve kontrol grubundaki hayvanlarda yapılan nekropside olumsuz bir bulguya rastlanmamıştır.

7. SONUÇ

Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, AVAS012023-1 lot numaralı ürün TS EN ISO 10993-11 Sistemik Toksisite Deneyleri- Subkronik Sistemik Toksisite Deney dokümanındaki yönteme göre test edilmiş ve **herhangi toksisiteye sebep olmadığı tespit edilmiştir.**

8. KAYITLAR

Bu çalışma ile ilgili tüm ham veriler ve nihai raporun bir kopyası Medicert arşiv dosyalarında saklanır.

9. REFERANSLAR

- ❖ Guide for The Care and Use of Laboratory Animals Eighth Edition National Research Council of The National Academies
- ❖ TS EN ISO 10993-1 Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirilmesi - Bölüm 1: Bir Risk Yönetim Sürecinde Değerlendirme ve Deney
- ❖ TS EN ISO 10993-2 Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirilmesi - Bölüm 2: Hayvan Refahı İçin Gerekli Şartlar
- ❖ TS EN ISO 10993-11 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi – Bölüm 11: Subakut Sistemik Toksisite için deneyler
- ❖ TS EN ISO 10993-12 Tıbbî Cihazların Biyolojik Değerlendirilmesi - Bölüm 12: Numune Hazırlama ve Referans Malzemeler

Laboratuvar Sorumlusu
Responsible for Laboratory

Vet. Hek. Simge GARLI



Laboratuvar Müdürü
Laboratory Manager

Erol ÜSTÜN

**MEDICERT ULUSLARARASI ÜRÜN VE SİSTEM
BELGELENDİRME BAĞIMSIZ DENETİM
VE EĞİTİM HİZMETLERİ LTD. ŞTİ.**
Tersane Mah. Cemal Gürsel Cad. No: 11/3
Halide Hanım Apt. Karşıyaka / İZMİR
Tel: 0232 327 33 44 Fax: 0232 327 33 45
Karşıyaka V.D: 613 073 9815

Numune Kabul Sorumlusu
Sample Acceptance Officer

Gonca AÇILMIŞ



14.04.2023