

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	Subakut Sistemik Toksisite		
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-SAST	Rapor Tarihi Date of Report	03.04.2023
Deney Tarihi Date of Test	03.03.2023 - 30.03.2023		
Raporun Sayfa Sayısı Report Total Page	10 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	7
Patolojik Bulgular	8
Hematoloji	8
Klinik Kimya	9
SONUÇ	10
KAYITLAR	10
REFERANSLAR	10

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 Subakut Sistemik Toksisite 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 Subakut olarak uygulamayla herhangi bir toksik etki oluşturmadığı belirlenmiştir.**



M E D I C E R T

1. GİRİŞ

Amaç: Aşağıda tanımlanan raporda, subakut sistemik toksisite deneyi için tek bir numune çeşidinin potansiyeli değerlendirilmiştir.

Test Kılavuzu: Bu çalışma Uluslararası Standardizasyon Örgütünün gereksinimlerine göre yapılmıştır. 10993: Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirmesi, Bölüm 11: Sistemik Toksikite için Testler

Tarihler

Numune Kabul Tarihi : 27.02.2023

Test Tarihi : 03.03.2023

Gözlem Tarihi : 30.03.2023

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

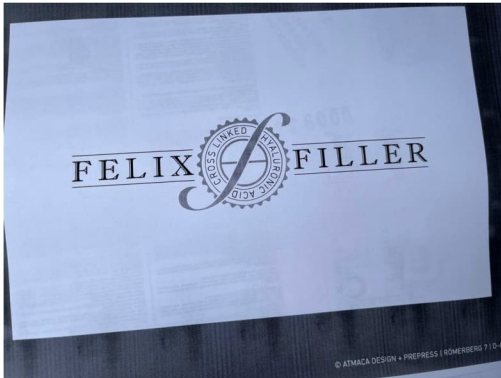
Numunenin Son Kullanım Tarihi : 17.01.2028

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 : FARE
Deney Hayvanı Türü :
Soyu : CD1
Kaynağı : Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Merkezi
Cinsiyeti : Erkek - Dişi
Ağırlık Aralığı : 27 - 35 GR
Alışma Süresi : 5 Gün
Kullanılan Hayvan Sayısı : 20

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; %50-70 nem ve 18-21°C ortam sağlanmaktadır. Sıcaklık ve nem günlük olarak kontrol edilmektedir. Deneyden 5 gün hayvanlar, önce konvansiyonel avro tip 1 kafesler içerisine tek tek alınmıştır.

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

Uygulama dozu ve veriliş yolu ISO 10993-11:2018 standart test protokolünde yer alan Tablo B1’de verilmiştir. Test hayvanlarının ağırlık ve yüzey alanları, fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri uygun doz oranlarının belirlenmesinde dikkate alınmıştır (ml/kg vücut ağırlığı). Standart protokoldeki Tablo B1’e göre intraperitoneal uygulama 50 ml/kg olacak şekilde yapılmıştır. ISO 10993-1 ve ISO 108993-12’de yer alan direktifler doğrultusunda Tablo 1’de yer alan bilgilere göre klinik gözlemler gerçekleştirilerek sistemik etkiler belirlenmiştir. Tüm gruplarda yer alan bireylerde hiçbir klinik işarete rastlanılmamıştır.

Tablo 1: Genel Klinik işaret ve gözlemler

Klinik Gözlem	Gözlem	Dahil olan Sistemler
Solunum Güçlüğü	Solunum Güçlüğü	Solunum Güçlüğü
Apne, siyanoz, takipne, burun akıntısı, merkezi sinir sistemi, akciğer, kardiyak	Apne, siyanoz, takipne, burun akıntısı, merkezi sinir sistemi, akciğer, kardiyak	Apne, siyanoz, takipne, burun akıntısı, merkezi sinir sistemi, akciğer, kardiyak
Motor Aktiviteler	Motor Aktiviteler	Motor Aktiviteler
Artış/Düşme Uyku, sağrlık	Artış/Düşme Uyku, sağrlık	Artış/Düşme Uyku, sağrlık
Anestezi, katalepsi, ataksi, olağandışı	Anestezi, katalepsi, ataksi, olağandışı	Anestezi, katalepsi, ataksi, olağandışı
Hareket, prostrasyon, titreme, fasikülasyon	Hareket, prostrasyon, titreme, fasikülasyon	Hareket, prostrasyon, titreme, fasikülasyon
Merkezi Sinir sistemi, soma motor, duyuşal	Merkezi Sinir sistemi, soma motor, duyuşal	Merkezi Sinir sistemi, soma motor, duyuşal
Nöromüsküler, otonom	Nöromüsküler, otonom	Nöromüsküler, otonom
Konvülsiyon klonik, tonik, tonik-klonik, asfiksi	Konvülsiyon klonik, tonik, tonik-klonik, asfiksi	Konvülsiyon klonik, tonik, tonik-klonik, asfiksi
Opistotonus	Opistotonus	Opistotonus
Merkezi Sinir sistemi, Nöromüsküler, otonom	Merkezi Sinir sistemi, Nöromüsküler, otonom	Merkezi Sinir sistemi, Nöromüsküler, otonom
Solunum	Solunum	Solunum

6. DEĞERLENDİRME

8-12 haftalık yetişkin 20 adet (10 erkek ve 5 hiç doğum yapmamış ve 5 gebe olmayan dişi) CD1 fare kullanılmıştır. Fosfat salin tamponu negatif numune olarak kullanılmıştır. Negatif kontrol olarak rastgele seçilmiş 5 dişi ve 5 erkek fare kullanılmıştır.

Tablo 2. Hayvanların vücut ağırlığı değişimi

Hayvan No	Başlangıçtaki vücut ağırlığı (gr)	Deney sonunda vücut ağırlığı (gr)	Karaciğer ağırlığı (gr)	Vücut ağırlığının % değişimi*	Karaciğer ağırlık oran indeksi (%)**
1	27.6	28.0	1.35	1.45	4.82
2	27.8	28.2	1.39	1.44	4.93
3	27.4	28.6	1.64	4.38	5.73
4	27.0	27.4	1.38	1.48	5.04
5	27.0	27.8	1.41	2.96	5.07
6	27.6	29.2	1.58	5.80	5.41
7	27.6	28.8	1.38	4.35	4.79
8	27.8	30.2	1.54	8.63	5.10
9	27.8	30.6	1.56	10.07	5.10
10	26.6	28.8	1.43	8.27	4.97
11	31.6	31.4	1.80	-0.63	5.73
12	31.2	30.2	1.58	-3.21	5.23
13	31.4	36.4	2.00	15.92	5.49
14	31.4	33.8	1.74	7.64	5.15
15	31.6	34.8	1.61	10.13	4.63
16	32.4	36.0	2.24	11.11	6.22
17	32.4	28.2	1.29	-12.96	4.57
18	32.2	32.8	1.84	1.86	5.61
19	32.2	32.2	1.64	0.00	5.09
20	32.6	32.4	1.65	-0.61	5.09

* %10≥ ağırlık kaybı klinik bir işaret olarak kabul edilir.

** Karaciğer ağırlık indeksi %4-6 arasında olmalıdır.

Yiyecek ve su tüketimi kontrol ve çalışma gruplarında benzer olduğu görülmüştür. 17 numaralı fare dışında hem test hem de kontrol grubu hayvanlarında vücut ağırlığında anormal bir değişim gözlenmiştir. 16 numaralı hayvan dışında test ve kontrol grubu hayvanlarında karaciğer indeksi verilerinde istatistiki olarak bir fark görülmemiştir.

6.1. Patolojik Bulgular

28 günlük gözlem sonucunda genel patolojik değerlendirme yapılmış ve elde edilen bulgular aşağıdaki tabloda verilmiştir:

Dişi Test 2	Sağ akciğer iki lobunda Amfizem Akciğer sol lobundaki amfizemden küçük alan
Dişi Test 5	Karaciğerde küçük lobda nekroz

6.2. Hematoloji

Hematolojik ölçümler veteriner hematoloji analizörü kullanılarak elde edilmiş ve aşağıdaki 6 parametre değerlendirilmiştir:

- 1- RBC: Kırmızı kan hücresi
- 2- WBC: Beyaz kan hücresi
- 3- HGB: Hemogloblin
- 4- HCT: Hematokrit
- 5- MCHC: Ortalama Parçacık Hemogloblin Konsantrasyonu
- 6- PLT: Platelet

Tablo 3. Hematolojik Değerler

Hayvan No	WBC (10 ⁹ cell/L)	RBC (10 ¹² cell/L)	HGB (g/dL)	MCHC (g/dL)	HCT (%)	PLT (10 ⁹ cell/L)
1	5.4	9.38	13.0	30.3	45.8	386
2	12.1	9.05	13.9	29.4	42.8	152
3	9.7	8.69	12.6	30.6	41.7	810
4	5.7	8.34	12.8	30.9	38.5	607
5	4.9	8.06	11.9	30.8	37.0	492
6	9.8	8.44	11.4	30.8	40.8	727
7	3.9	8.81	12.6	30.5	38.3	789
8	4.9	9.07	11.7	30.4	43.4	639
9	5.5	8.33	13.2	30.4	38.8	877
10	5.9	8.77	11.8	30.8	39.2	751
11	2.7	8.30	12.1	29.9	35.7	773
12	5.1	8.42	10.7	31.2	37.8	702
13	6.7	8.85	11.8	30.0	41.9	147
14	4.1	7.50	12.6	30.1	34.2	842
15	7.0	9.42	10.3	30.8	40.5	980
16	4.4	9.66	12.5	29.4	45.9	628
17	16.6	8.88	13.5	29.9	42.7	888

Hayvan No	WBC (10 ⁹ cell/L)	RBC (10 ¹² cell/L)	HGB (g/dL)	MCHC (g/dL)	HCT (%)	PLT (10 ⁹ cell/L)
18	9.2	7.61	12.8	29.4	43.1	754
19	5.5	7.09	13.6	30.1	38.8	741
20	6.9	8.51	12.4	30.2	39.6	623

Elde edilen bu değerler arasında istatistiki olarak fark görülmemiştir (p<0.05). İstatistiki analizler IBM SPSS programı kullanılarak %95 güvenilirlik düzeyinde gerçekleştirilmiştir.

6.3. Klinik Kimya

Kanda klinik biyokimya analizi yarı otomatik klinik kimya analiz cihazı ile yapılmıştır.

Tablo 4. Klinik kimya sonuçları

Hayvan No	ALT U/L	AST U/L	ALP U/L	GLU mg/dL	UREA mg/dL	URIC ACID mg/dL	GGT U/L	T. Protein mg/dL	T. Cholesterol mg/dL	Calcium mg/dL
1	39.40	75.10	56.10	99.94	27.17	0.71	1.68	4.11	69.00	1.35
2	35.20	81.10	72.00	128.39	29.07	0.91	9.73	4.89	59.98	2.37
3	31.80	64.30	75.90	110.96	31.13	0.70	0.00	4.40	63.67	1.94
4	32.70	59.70	89.00	133.15	28.36	0.76	3.68	4.51	63.84	1.99
5	37.70	74.70	62.70	108.48	20.83	0.74	2.05	4.12	48.99	0.89
6	36.80	126.70	61.20	101.48	25.23	0.88	0.00	4.21	50.90	1.32
7	61.60	87.40	78.60	125.44	33.66	1.57	2.32	4.37	46.32	1.66
8	48.00	99.00	104.50	115.09	30.12	0.92	1.51	4.76	58.50	1.66
9	47.00	81.60	77.00	121.08	29.03	0.99	4.44	4.67	66.45	2.31
10	187.60	210.70	82.8	124.68	29.11	1.66	4.71	4.34	62.64	1.70
11	38.60	60.40	87.20	148.94	23.62	0.60	2.32	4.40	83.90	1.84
12	38.90	81.70	82.50	85.76	20.91	0.98	2.103	4.54	52.36	2.23
13	32.50	66.50	57.40	93.22	25.75	1.27	1.690	3.74	53.10	1.61
14	44.60	246.40	68.00	118.48	19.25	1.09	8.33	5.17	80.50	1.31
15	127.90	144.00	92.40	134.02	31.70	0.84	7.11	4.52	77.68	2.45
16	35.90	83.40	82.50	130.49	23.65	1.05	-	4.53	70.37	0.97
17	39.20	69.70	107.00	132.33	25.47	0.78	-	5.49	97.52	2.35
18	34.80	67.70	55.40	153.44	29.22	1.01	-	3.83	95.84	1.63
19	48.70	74.51	61.60	147.48	27.77	0.54	-	4.63	101.96	2.02
20	52.60	78.89	80.00	141.08	26.91	0.62	-	4.90	79.80	1.55

Elde edilen bu değerler arasında istatistiki olarak fark görülmemiştir (p<0.05). İstatistiki analizler

IBM SPSS programı kullanılarak %95 güvenilirlik düzeyinde gerçekleştirilmiştir.

7. SONUÇ

Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, test ve kontrol grupları arasında herhangi bir istatistiki farka rastlanılmamıştır. AVAS012023-1 lot numaralı ürün TS EN ISO 10993-11 Sistemik Toksikite Deneyleri-Subakut Sistemik Toksikite Deney dokümanındaki yöntemle göre test edilmiş ve **numune ürünün organizma üzerinde herhangi bir etkisi tespit edilmemiştir.**

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 Toksikite 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



03.04.2023