



TÜBİTAK

Araştırma Destek Programları Başkanlığı

SBAG Grubu

Klinik Bilimler Proje Yazma Eğitimi

Prof. Dr. Nusret Köse

8 Mart 2021, Pazartesi

1000

1001

1002

1003

1004

1005

1007

2500

1071

3501

- 1 Tanımlar
- 2 Proje Tasarımı, Araştırma Sorusu / Hipotezi
- 3 Proje Formu Bölümlerinin Detayları
- 4 Bilimsel Değerlendirmede Öne Çıkan Konular
- 5 Soru - Yanıt

Belli bir konuyu bilme isteğinden yola çıkan, belli bir amaca yönelen bir bilgi edinme ve yöntemli araştırma süreci.

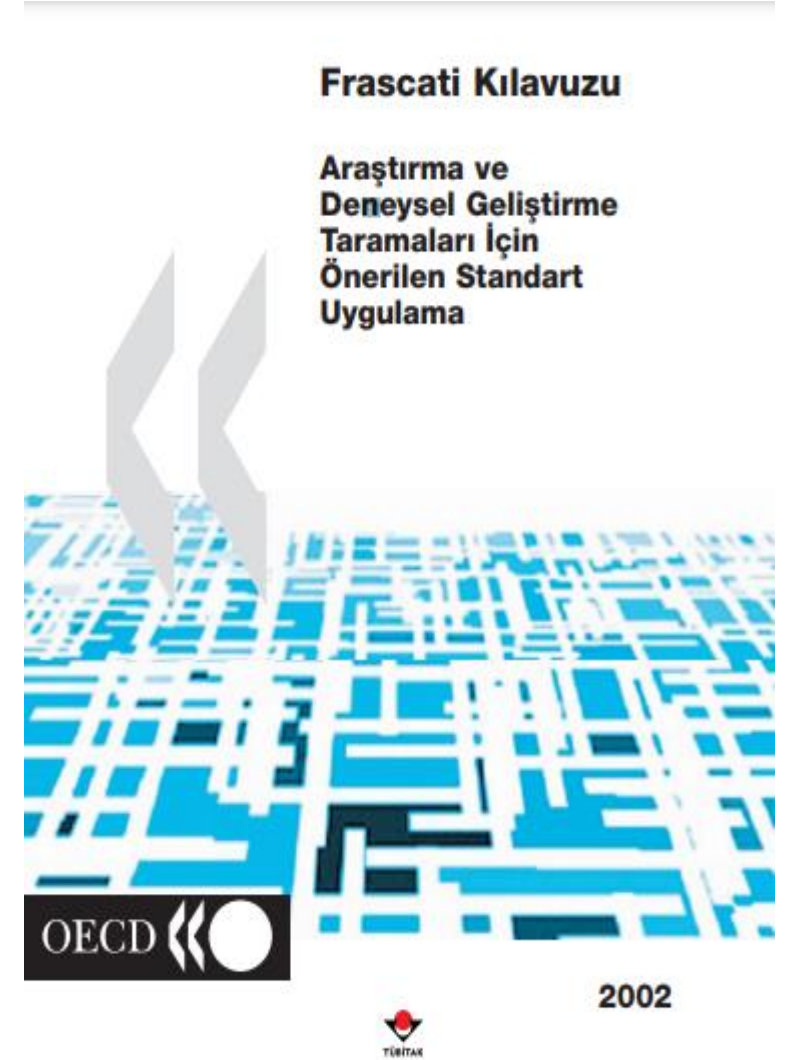
- Temel Araştırma
- Uygulamalı Araştırma
- Deneyisel Geliştirme
- Durum Tespiti Araştırmaları
- Veri Toplama Çalışmaları
- Ürün Test Çalışmaları
- Standardizasyon Çalışmaları
-



Frascati Kılavuzu : Ar-Ge; insan, kültür ve toplumun bilgisinden oluşan bilgi dağarcığının artırılması ve bu dağarcığın yeni uygulamalar tasarlamak üzere kullanılması için sistematik bir temelde yürütölen yaratıcı çalışmalardır.

OECD : AR-GE faaliyetleri bilimsel ya da teknolojik belirsizliğin olduğu durumlarla ilgili faaliyetlerdir

- Temel araştırma
- Uygulamalı Araştırma
- Deneysel Geliştirme



- **Temel araştırma**

‘ Bir antikor molekülünün aminoasit dizisinin belirlenmesi’

- **Uygulamalı Araştırma**

‘ Çeşitli hastalıkların antikorları arasında ayırım yapmak amacıyla gerçekleştirilen araştırmalar’

- **Deneyssel Geliştirme**

‘Laboratuvar düzeyinde olası üretim yöntemlerinin kullanılması ile yapay antikor geliştirilmesi ve bu antikordan elde edilen ürünlerin araştırılması’

- Bilimsel ya da teknolojik bir belirsizliğin çözülmesi söz konusudur.
- AR-GE, önce bir araştırma, henüz bulunmamış bulma ve sonra da bilgiyi veya bir ürünü geliştirme ya da yenilemeyi içerir.
- Fark edilebilir ölçülerdeki bir yenilik unsuru içermelidir. Bu unsur, ilgili projenin kavramsal, yöntem bilimsel ya da deneye dayalı kısmı ile ilgili olabilir.

- Rutin özellikteki ilgili faaliyetler, sadece belirli bir araştırma projesinin ayrılmaz bir parçası olarak ya da belirli bir araştırma projesinin yararına gerçekleştirildiklerinde Ar-Ge kapsamında yer alır.
- Benzer şekilde, sağlık alanında yapılan rutin kan testleri, bakteriyolojik testler vb. testler Ar-Ge değildir. Ancak, yeni bir ilacın uygulanmasına ilişkin kan testlerinden oluşan özel bir program Ar-Ge olarak kabul edilebilir

Neler Ar-Ge Değildir?



Belirli bir sorunun üzerine giderken sağlık bilimlerdeki yerleşik yöntembilimlerin, prensiplerin ve modellerin kullanıldığı rutin nitelikteki çalışmalar genellikle Ar-Ge değildir: ‘ Çocuk nöroloji polikliniğine başvuran serebral palsi/beyin felci tanısı konan çocuklarda engellik düzeylerinin belirlenmesi.’ (Durum tespiti !)

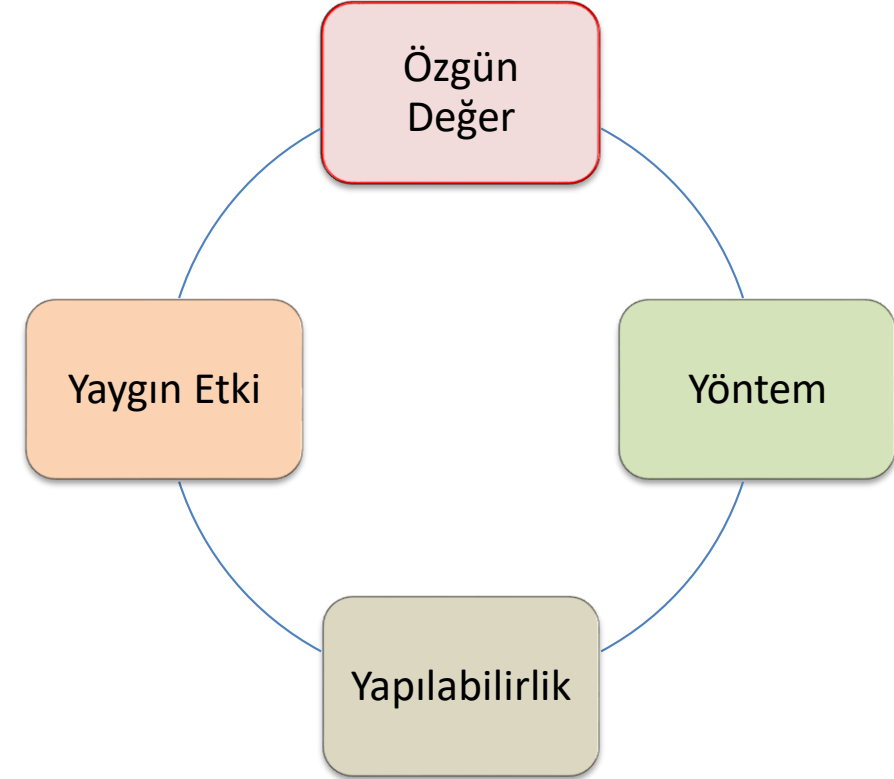
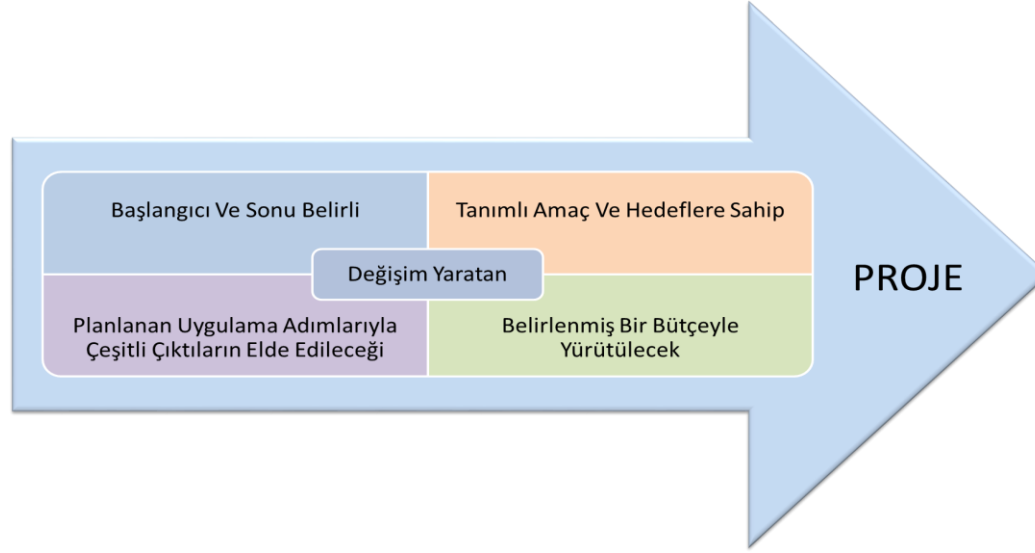
Ölümün nedenlerini araştıran rutin otopsi, tıbbi hizmetlerin bir parçasıdır ve Ar-Ge değildir; belirli bir kanser tedavi yönteminin yan etkilerinin gözlemlenmesi amacıyla ölen hasta bedeninin incelenmesi ise Ar-Ge kabul edilir.

Çocuk acil servise başvuran hastaların ateş ölçümlerinin tutulması Ar-Ge değil sadece genel veri toplama işlemidir. Ateşin ölçülmesi için yeni yöntemlerin/tıbbi cihazların geliştirilmesine yönelik araştırmalar, Ar-Ge kapsamına girer.

- Bilimsel ve teknolojik yenilik doğurmayan rutin faaliyetler
(Genel Amaçlar Doğrultusunda veri Toplama vb)
- Kalite kontrol çalışmaları
- İcat edilmiş ya da mevcut geliştirilmiş süreçlerin kullanımı
- Biçimsel değişiklikler
- Test ve Standardizasyon Çalışmaları
- Fizibilite (Yapılabilirlik) Çalışmaları
- Uzmanlaşmış Sağlık Hizmetleri
- Patent ve Lisans Çalışmaları
- Rutin Yazılım Geliştirme

- başlangıcı ve sonu belirli,
 - tanımlı amaç ve hedeflere sahip,
 - değişim yaratan,
 - planlanan uygulama adımlarıyla çeşitli çıktıların elde edileceği,
 - belirlenmiş bir bütçeyle yürütülecek
- bilimsel bir çalışma sürecidir.**

AR-GE Projesi Bileşenleri



- Literatürü takip etmek,
- Spesifik toplantıları takip etmek,
- Konu ile ilgili uzmanları tanımak, tartışmak,
- Konuya hakim olmak, «yetkin»;
 - Deneyim,
 - Patofizyolojisini bilmek,
 - İstisnaları bilmek,

Neden Proje Yazıyoruz?



Bilimsel çalışma
için mali kaynak
yaratmak

Proje çalışma
disiplinini
öğrenmek

Farklı disiplinler
ile çalışabilmek

Detaylı araştırma
yapabilmek

Bilim İnsanı
yetiştirmek

Kurumun
gelişimine katkıda
bulunmak

Kimler Başvurabilir

- Üniversite

Doktora
Derecesi



- Özel/Kamu Kuruluşları

Lisans
Eğitimi



Destek Özellikleri

Destek Süresi

36 ayakadar

Destek Miktarı

720.000 TL'ye kadar

Başvuru Dönem ve Tarihleri

1001 Programı 2021 Yılı 1. Dönemi Başvuru Tarihleri:

Başvuru Sisteminin Açılış Tarihi: 15 Şubat 2021

Çevrimiçi Başvurunun ve E-imza Sürecinin Tamamlanması İçin Son Tarih: 26 Mart 2021

Proje Teşvik
İkramiyesi

4 ay

Değerlendirme Süresi

Detaylı bilgi için: <http://www.tubitak.gov.tr/ardeb1001>

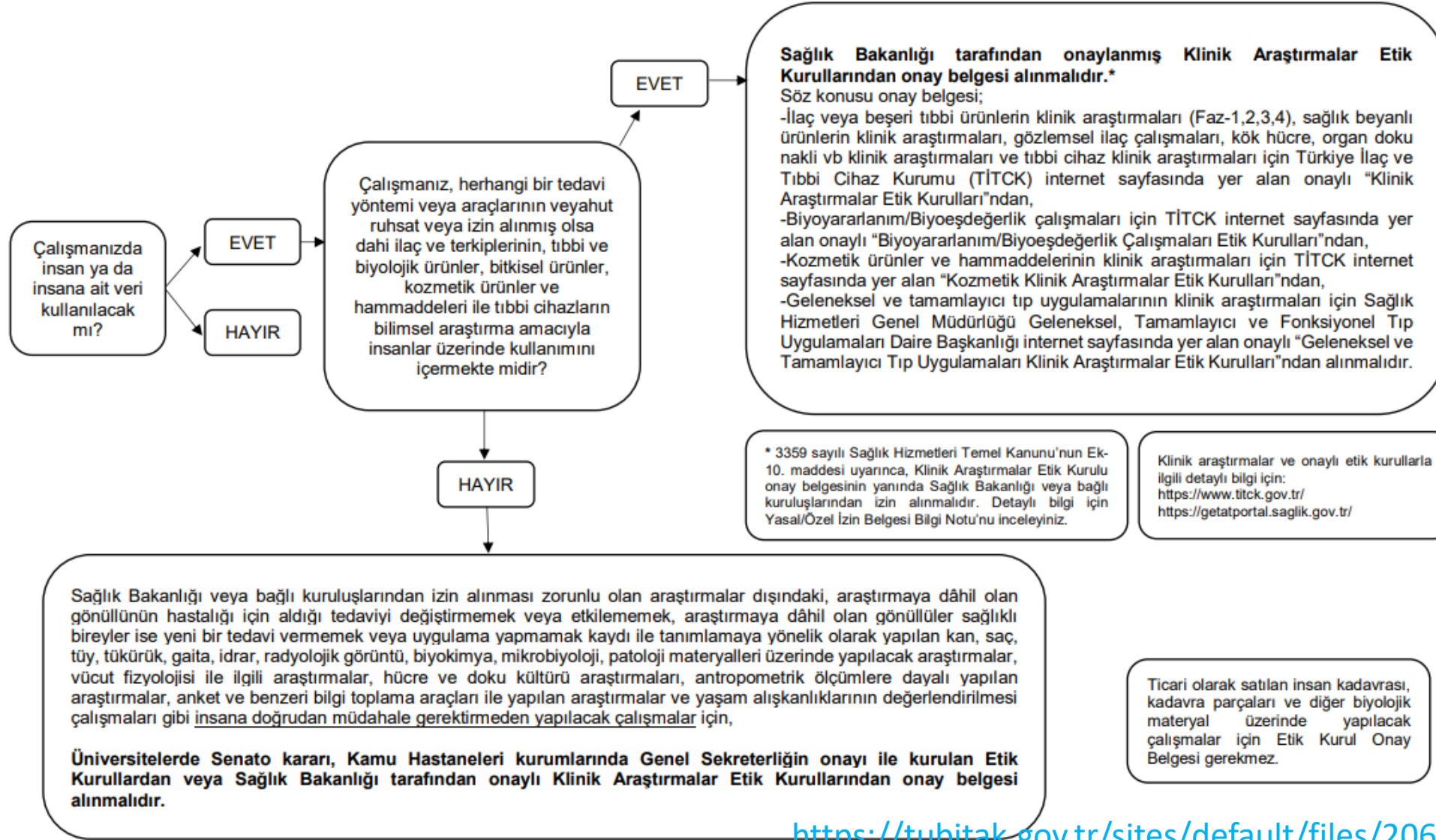
Klinik Araştırmalar

- Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
- Girişimsel Klinik Araştırmalar

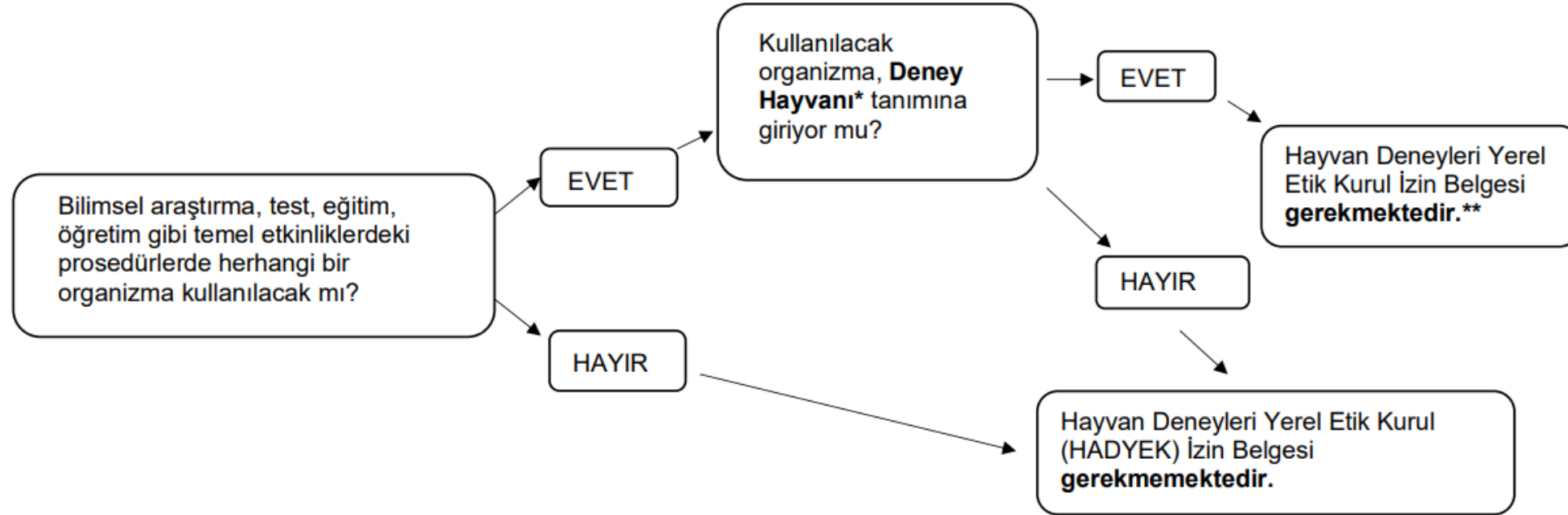
- Etik kurul izni
- Yasal İzinler
 - Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
 - İlgili Bakanlıklar ve Genel Müd.'ler vb
- Gönüllü/Hasta Risk Sigortası
 - (Faz çalışmaları ve Tıbbi cihaz ilk kullanım)

TUBİTAK Etik Kurul Onay Belgesi Bilgi Notu 2020

İNSAN VE İNSANA AİT VERİ KULLANIMINA İLİŞKİN ETİK KURUL ONAY BELGESİ YÖNLENDİRME ŞEMASI



HAYVAN DENEYLERİ İÇİN ETİK KURUL ONAY BELGESİ YÖNLENDİRME ŞEMASI



* **Deney Hayvanı:** Prosedürlerde kullanılan; serbest yaşayan larva formları ve normal gelişimlerinin son üçte birlik döneminden itibaren memelilerin fetal formları dahil, insan dışındaki tüm omurgalı hayvanlar ile canlı kafadan bacaklılar

- Hayvan Deneyleri Etik Kurulları Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik, Madde 4-d

**Aşağıdaki Müdahaleler HADYEK iznine tabi değildir;

- Teşhis ve tedavi amaçlı rutin klinik uygulamaları,
- Ölü hayvan dokusu, mezbaha materyali, atık fetüsü ile yapılan müdahaleler
- Süt sağma
- Dışkı ve altlık toplama
- Sürüntü ile örnek alma

- Hayvan Deneyleri Etik Kurulları Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik, Madde 8 19-k

** **Tür tanımlama** ile ilgili doğadan yaban hayvanı kullanılmasında Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü'nden alınan izin HADYEK izni yerine geçer.

- Hayvan Deneyleri Etik Kurulları Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik, Madde 8-l

YASAL/ÖZEL İZİN BELGESİ BİLGİ NOTU 2020

Kurumumuza sunulan proje önerileri,

- Kamu/özel kurum ve kuruluşlarından kamuya açık olmayan bilgi, belge vb. verilerin toplanmasını,
- Kamu/özel kurum ve kuruluşlarında proje çalışmalarının bir kısmının (anket, mülakat, odak grup çalışması, deney, uygulama vb.) yürütülmesini,
- İlgili mevzuat kapsamında, herhangi bir tedavi yöntemi veya araçlarının veyahut ruhsat veya izin alınmış olsa dahi ilaç ve terkiplerinin, tıbbi ve biyolojik ürünler, bitkisel ürünler, kozmetik ürünler ve hammaddeleri ile tıbbi cihazların bilimsel araştırma amacıyla insanlar üzerinde kullanılmasını,
- İlgili mevzuatın yetkili kurum ve kuruluşların iznine bağladığı maden, bitki, hayvan, mikroorganizma vb. örneklerinin toplanmasını,
- İlgili mevzuatın tarihi eserler, arkeolojik alanlar, askeri bölgeler vb. alanlar veya korunma altına alınmış yer altı, yer üstü ve su altı alanlarında yürütülecek araştırma/çalışmaları yetkili kurum ve kuruluşların iznine bağladığı faaliyetleri

içeriyorsa ilgili kurum/kuruluş(lar)dan gerekli Yasal/Özel İzin Belgesinin alınması zorunludur.

Kamu kurumları dışındaki kuruluşlardan alınacak belgeler, özel izin belgesi olarak adlandırılmaktadır.

Yasal/Özel İzin Belgesinin aşağıda belirtilen nitelikleri taşıması gerekmektedir:

- Proje yürütücüsünün adına olmalı,
- Belgede yer alan proje başlığı ile proje önerisinde belirtilen proje başlığı aynı olmalı ya da belgedeki başlık daha kapsamlı olmalı,
- Ön koşulsuz olmalı,
- İzin tarihi (sadece verildiği yıl için ve/veya belirli süreyle geçerli olanlar hariç) proje son başvuru tarihi itibarıyla 2 (iki) yılı aşmamış olmalıdır.

1. Resmi ve/veya Özel Anaokulu, İlköğretim, Ortaöğretim Okullarında öğrenci veya öğretmenlerden veri toplama ve/veya bu okullarda yapılacak deney/uygulama çalışmaları için gereken **İzin belgesi, Milli Eğitim Bakanlığı, İl/İlçe Milli Eğitim Müdürlüklerinden edinilmelidir.**
2. Üniversitelerde öğrenim gören öğrenciler, akademisyenler veya diğer personelden veri toplama ve/veya yapılacak deney/uygulama çalışmaları için gereken **İzin belgesi, üniversitelerden edinilmelidir (yürütücü ve araştırmacıların görev aldıkları üniversitelerden ayrıca izin alınması gerekli değildir).**
3. Kamu kurum/kuruluşlarından veya çalışanlarından veri toplama ve/veya bu kuruluşlarda yapılacak deney/uygulama çalışmaları için gereken **İzin belgesi, ilgili bakanlık veya kamu kurumundan edinilmelidir.**
4. Özel kuruluşlara/bankalara ait her türlü ticari, hukuki ve diğer özel veriler ve banka müşterilerine ait her türlü kişisel verilerin temini için gereken **İzin belgesi, özel kuruluş/bankaların her biri veya bu kuruluşların verilerine sahip Ticaret/Sanayi Odaları, Birlikler, SPK, BDDK, TCMB vb. kuruluşlardan edinilmelidir.**
5. Suç ve suçlularla ilgili veri toplama, tutuklu ve/veya hükümlülerden veri toplama ve/veya bu kişilerle yapılacak deney/uygulama çalışmaları için gereken **İzin belgesi, Adalet Bakanlığı, Ceza ve Tevkifevleri Genel Müdürlüğü, Emniyet Genel Müdürlüğü, İl ve İlçe Emniyet Müdürlüklerinden edinilmelidir.**
6. Özel kuruluşlardan veya çalışanlarından veri toplama ve/veya bu kuruluşlarda yapılacak deney/uygulama çalışmaları için gereken **İzin belgesi, ilgili özel kuruluştan edinilmelidir.**

Klinik araştırmalara ilişkin temel düzenlemeler, İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ile Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği'nde yapılmıştır.

Her iki yönetmeliğin ilgili maddelerinde, olası yan etkiler ve ölüm riskine karşı tüm gönüllülere ÖZEL sigorta yapılması zorunluluğu getirilmiştir.

Prospektif Klinik Araştırmalarda tedavi alacak gönüllülerin mali bütçesi sosyal güvenlik kurumuna fatura edilmeden karşılanmalıdır.

Ticaret Sicil No: 665570
MERSİS No: 0004048734121442

ENDİKATİF KLİNİK DENEYLER SİGORTA TEKLİFİ

MÜŞTERİ NO	BROKER NO	TEKLİF NO	PROGRAM POLİÇE NO	BAŞLANGIÇ TARİHİ	BİTİŞ TARİHİ	GÜN
-	-	1	-	25/11/2015	25/11/2018	1096
GENEL BİLGİLER						
Sigortalı Adı / Ünvanı	Nusret Köse			TC Kimlik No. Bildirilecek		
Sigortalı Adres	Bildirilecek					
Acente / Broker Adı	Direkt					
RISK BİLGİLERİ						
Faaliyet Konusu	İmplant ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde gümüş iyon katkılı kalsiyum fosfat temelli özel kaplama uygulanmış ortopedik implantların kullanımı. Faz1/2					
Katılımcı Sayısı	30					
Deney Süresi	3 yıl					
Deney Merkezleri	Bildirilecek					
Protokol Numarası	1003-SAB-KLNK-2015-2 TIBBİ CİHAZLAR- PROJE NO: 215S434					
TEMİNAT						
TEMİNAT LİMİTİ (USD)	YILLIK TOPLAM LİMİT (USD)		NET PRIM (USD)			
Klinik Deneyler	250,000.00		500,000.00			
TOPLAM					8,500.00	
Net Prim (USD)						
BSMV		425.00				
Ödenecek Brüt Prim (USD)		8,925.00				
ÖDEME PLANI						
Ödeme Tarihi			Tutar(USD)			
25/11/2015			1,785.00			
25/12/2015			1,785.00			
25/01/2016			1,785.00			
25/02/2016			1,785.00			
25/03/2016			1,785.00			
TOPLAM			8,925.00			

- Uluslararası belgeler
- Türk Ceza Kanunu
- Tıbbi Deontoloji Tüzüğü
- İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
- Hasta Hakları Yönetmeliği
- Klinik Araştırmalar Yönetmeliği

ULUSLARARASI SÖZLEŞME VE BELGELER

Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi

Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokol

Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi: İnsanlar Üzerinde Yapılan Tıbbi Araştırmalarla İlgili Etik İlkeler

KANUNLAR

Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu
(İlgili hüküm: ek 10 uncu madde)

Türk Ceza Kanunu
(İlgili hüküm: 90 ıncı madde)

YÖNETMELİKLER

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik

KILAVUZLAR

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzu

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığına Yapılan Klinik Araştırma Başvurularına İlişkin Kılavuz

Etik Kurullara Yapılan Klinik Araştırma Başvurularına İlişkin Kılavuz

Pediyatrik Popülasyonda Yürütülen Klinik Araştırmalarda Etik Yaklaşımlara İlişkin Kılavuz

İleri Tedavi Ürünlerinin İyi Klinik Uygulamalarına Yönelik İlke ve Esaslara İlişkin Kılavuz

Klinik Araştırmalarda Biyolojik Materyal Yönetimi Kılavuzu

Klinik Araştırmalarda Yapılacak Olan Sigorta Teminatına İlişkin Kılavuz

Klinik Araştırma Projesi



Klinik araştırma gönüllülerle yapılan ve belli bir sağlık sorunu hakkında önceden belirlenmiş, yanıtı bilinmeyen bir soruyu aydınlatmaya yönelik bilimsel bir araştırmadır.

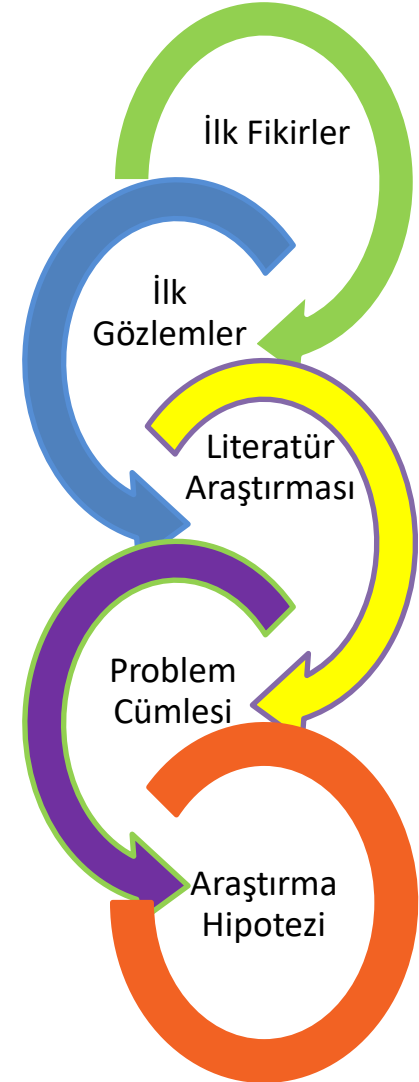


Araştırma soruları üç başlıkta toplanır.

Farklılık sorusu: ‘ Protez ameliyatlarında kalça protezleri ile diz protezleri arasında enfeksiyon gelişimi açısından fark var mıdır?

İlişki sorusu: Diz protez ameliyatlarında uzun ameliyat süresi ile enfeksiyon gelişmesi arasında bir ilişki var mıdır?

Tanımlayıcı soru: Ortopedi asistanlarının hastane kaynaklı enfeksiyon gelişme riskleri ile ilgili bilgileri nasıldır?



Bir araştırma sorusu aslında hipotezin soru halidir.

- Bilimsel hipotez en basit haliyle bilime uygun bir **iddiadır**. Yanlışlanabilirlik özelliğine sahiptir.
- Bilimsel Hipotez, bir soruna karşı sunulan, bağımsız ve bağımlı değişken arasındaki ilişkiyi açıklayan geçici bir çözüm **varsayımıdır**.
- Testler sonucunda yanlışlanabilirler. Ancak test ile doğrulanamazlar. Çünkü test onaylama değil, çürütme yöntemidir

- Bir hipotezin altında gerçekleştirilebilir sayıda araştırma sorusu ve araştırılması planlanan değişken yer almalıdır.
- Gereğinden fazla araştırma sorusu ve araştırılması planlanan değişken ve/veya parametre, proje önerisinin yapılabilirliğini ve gerçekçiliğini azaltacaktır.

ÖRNEK 1

- Doktorların ameliyat yapma süresi ile spor aktivitesi arasında ilişki yoktur/ vardır. (H_0/H_1) (Boş/Alternatif)

Bağımlı değişken: Spor aktivitesi

Bağımsız değişken: ameliyat yapma süresi

Bağımlı değişken veri türü: Ölçümsel

Bağımsız değişken veri türü: Ölçümsel

ÖRNEK 2

- Hastanelerin üniversite/şehir hastanesi ayrımına göre implant malzemesi teminindeki süre farklılık göstermemektedir/göstermektedir. (H_0/H_1)

Bağımlı değişken: İmplant teminindeki süre

Bağımsız değişken: Hastanenin statüsü (üniversite/şehir)

Bağımlı değişken veri türü: Ölçümsel

Bağımsız değişken veri türü: Kategorik

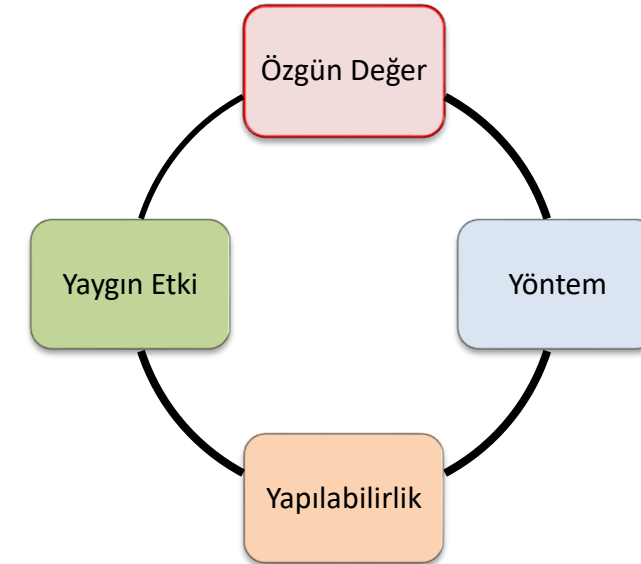
- Sorunlardan yola çıkarak hipotezler oluşturulmalıdır.
- Araştırma hipotezi önyargıdan uzak olmalıdır.

“**X** **Y**’den farklıdır” yerine “**X** ile **Y** arasında fark yoktur” şeklinde hipotez kurmak ve bilimsel olarak farklılık kanıtlanabilir ise “fark yoktur” hipotezini reddetmek daha doğru bir bilimsel yaklaşımdır.

ARA



- Başlık
- Özet
- Özgün Değer
 - Konunun Önemi, Projenin Özgün Değeri, Araştırma Sorusu/Hipotezi
 - Amaç ve Hedefler
- Yöntem
- Proje Yönetim
 - İş-zaman çizelgesi,
 - İş paketi tablosu
 - Risk yönetimi tablosu
 - Araştırma olanakları tablosu
- Yaygın Etki
 - Elde edilmesi öngörülen çıktılar
 - Proje çıktılarının paylaşımı ve yayılımı tablosu
 - Projede oluşması öngörülen etkilere ilişkin bilgiler



[Başvurularım \(0\)](#)[Yeni Destek Başvurusu](#)[E-İmza Süreci](#)[ARDEB Proje Görevlerim](#)[Kuruluş Yetkilisi](#)[Başvuru Açıklaması](#)[Proje Başvuru Kontrol Listesi](#)[Proje Yürütücüsü](#)[Proje Bilgileri](#)[Faaliyet Alanları ve Anahtar Kelimeler](#)[Öncelikli Alanlar ile Uyum](#)[Projenin Etkisi\(Kalkınma Planı Hedeflerine Katkı\)](#)[Proje Personeli](#)[Proje Ekibi Dışındaki Hak Sahipleri](#)[Ekibin Diğer Projeleri](#)[Çıkar İlişkisi Olan Kişiler](#)[Panelist Önerisi](#)[Makine Teçhizat Bilgileri](#)[Yayın Bilgileri](#)[Avrupa Birliği Çerçeve Programları Başvuru Bilgileri](#)[Ek Dosyalar](#)[Başvuru Onay](#)

1001 - BİLİMSEL VE TEKNOLOJİK ARAŞTIRMA PROJELERİNİ DESTEKLEME PROGRAMI - Başvuru Açıklaması

Proje Id: 602763
Program Adı: 1001 - BİLİMSEL VE TEKNOLOJİK ARAŞTIRMA PROJELERİNİ DESTEKLEME PROGRAMI
Çağrı Adı : 1001 (2021-1)
Başvuru Başlangıç Tarihi: 15.02.2021
Başvuru Bitiş Tarihi: 26.03.2021 23:59:00
E-imza Sürecinin Tamamlanması için Son Tarih: 26.03.2021 23:59:00

Başvuru Programı Genel Açıklama

Değerli Araştırmacımız,

Başvuru formunun her bir bölümünün gerekli bilgi ve açıklamaları kapsayacak biçimde tam olarak doldurulduğunu, başvuru formlarında ve içeriğinde herhangi bir eksiklik olup olmadığını gözden geçirebilmeniz amacıyla hazırlanmış olan "Proje Başvuru Kontrol Listesi" takip eden başvuru adımıyla yer almaktadır. Lütfen listedeki her bir ifadeyi dikkatlice okuyunuz ve başvuru formunda ilgili bölümde yazdığınız ifadelerle karşılaştırarak eksiklik varsa gideriniz. Yeterli bilgileri verdiğiniz ve herhangi bir eksiklik olmadığını kanaatine vardığınız listede ilgili ifadenin yanında yer alan ve "EVET" anlamına gelen kutucuğu işaretleyiniz. Söz konusu başvuru adımı tamamlandıktan sonra "Başvuru Onay" adımı tamamlayamayacağınızı unutmayınız.

Başvuru sırasında güncel [Başvuru Formu](#) ve Ekleri ([EK-1 Kaynaklar](#), [EK-2 Bütçe ve Gereksesi](#))nin doldurularak elektronik başvuru sistemine yüklenmesi gerekmektedir.

Başvuru Formu ve ekleri; Arial 9 yazı tipinde Türkçe (başvuru formunda, İngilizce özet ve referans olarak verilen uluslararası yayınlar hariç) hazırlanmalı, projeyi bilimsel olarak değerlendirebilecek yeterlilikte bilgi içermeli, mevcut formatta herhangi bir değişiklik yapılmamalıdır. Başvuru formu; EK-1 ve EK-2 hariç 25 sayfayı geçmemeli, yüklenecek her bir dosyanın büyüklüğü ise 20 MB'ı aşmamalıdır. Lütfen, belirtilen şartların sağlanmaması durumunda proje önerinizin değerlendirilmeye alınmayarak iade edileceğini unutmayınız!

"Yeşil Mutabakata Uyum Kapsamındaki Öncelikli Ar-Ge ve Yenilik Konuları" ile doğrudan ilişkili projelere ek puan verilerek öncelikli olarak desteklenmeleri sağlanacaktır. Bu çerçevede, "Proje Bilgileri" adımıyla ilgili sorunun cevaplanması gerekmektedir.

TÜBİTAK Açık Bilim Politikası doğrultusunda; 2021 yılı 1. dönemi itibarı ile 1001 Programı kapsamında yapılacak proje başvurularında; söz konusu politikanın ilkeleri ile uyumlu olarak doldurulacak "Yeni Yönetim Planı"nın da "EK Dosyalar" adımıyla yüklenmesi gerekmektedir.

Başvuru formu ve eklerinin yanı sıra proje önerisini anlatan bir video yüklenmesi de mümkündür. Video yüklenmesi zorunlu olmayıp, yüklenecek videonun uzunluğu 5 dakikayı büyüklüğü ise 100 MB'ı aşmamalıdır.

Başvuru formu ve eklerinin yanı sıra proje önerisini anlatan bir video yüklenmesi de mümkündür. Video yüklenmesi zorunlu olmayıp, yüklenecek videonun uzunluğu 5 dakikayı büyüklüğü ise 100 MB'ı aşmamalıdır.

- ✓ Başvuru Açıklaması
- ✗ Proje Başvuru Kontrol Listesi
- ✗ Proje Yürütücüsü
- ✗ Proje Bilgileri
- ✗ Faaliyet Alanları ve Anahtar Kelimeler
- ✗ Öncelikli Alanlar ile Uyum
- ✗ Projenin Etkisi(Kalkınma Planı Hedeflerine Katkı)
- ✗ Proje Personeli
- ✗ Proje Ekibi Dışındaki Hak Sahipleri
- ✗ Ekibin Diğer Projeleri
- ✗ Çıkar İlişkisi Olan Kişiler
- ✗ Panelist Önerisi
- ✗ Makine Techizat Bilgileri
- ✗ Yayın Bilgileri

1001 - BİLİMSEL VE TEKNOLOJİK ARAŞTIRMA PROJELERİNİ DESTEKLEME PROGRAMI - Ek Dosyalar

ARBİS profilinize göre özgeçmiş bilgilerinizi güncellemek için 'Güncelle' tuşuna tıklayabilirsiniz.
Yüklenecek her bir dosyanın boyutu en fazla 20 MB olabilir.

Sıra No	Açıklama	Dosya Yükle	Yüklenmiş Dosyalar
1	1001 602763 YÜRÜTÜCÜYE AİT ÖZGEÇMİŞ BELGESİ	Güncelle	1001_602763_YURUTUCUYE_AIT_OZGECMIS_BELGESI.pdf
2	1001 602763 TÜBİTAK PROJE PERFORMANS GÖSTERGELERİ AYDAN AYŞE KÖSE	Güncelle	1001_602763_TUBITAK_PROJE_PERFORMANS_GOSTERGELERI_A
3	Başvuru Formu (Taslak dosya indirmek için lütfen tıklayınız.)		
4	Başvuru Formu EK-1 Kaynaklar (Taslak dosya indirmek için lütfen tıklayınız.)		
5	Başvuru Formu EK-2 Bütçe ve Gerekçesi (Taslak dosya indirmek için lütfen tıklayınız.)		
6	Proje Önerisi Videosu		
7	Veri Yönetim Planı (Taslak dosya indirmek için lütfen tıklayınız.)		

Başvuruda Dikkat Edilecek Hususlar

- [Başvurudan önce dikkat edilecek hususlar](#)
- [Başvuru sırasında dikkat edilecek hususlar](#)
- [Başvurudan sonra dikkat edilecek hususlar](#)

- ARBİS Kaydı
- Elektronik İmza
- İkamet Şartı
- Proje Yürütücüsü Kurum/Kuruluş
- Özel Ret Durumu
- Benzerlik
- Proje Tasarımı

TÜBİTAK ARDEB 1001 PROGRAMI BAŞVURUDAN ÖNCE DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN HUSUSLAR

Proje başvurusunun, Proje Başvuru Sistemi (PBS) (*) üzerinden ve e-imza ile yapılması gerekmektedir. Proje Başvuru Sistemi, ilgili programın son başvuru tarihinden yaklaşık 45 gün önce açılmaktadır. (*) <http://ardeb-pbs.tubitak.gov.tr>

ARBİS Kaydı

Proje yürütücüsü, araştırmacı ve danışmanların (yurt dışı araştırmacı ve danışmanlar dâhil) TÜBİTAK Araştırmacı Bilgi Sistemine (ARBİS) kayıtlı olmaları ve kayıtlarının güncel olması gerekmektedir.

Elektronik İmza

Başvurunun e-imza ile yapılması zorunlu olduğundan, proje ekibinde yer alan yürütücü, araştırmacı ve danışmanlar (yurt dışı araştırmacı ve yurt dışı danışmanlar hariç) proje ekibi dışındaki hak sahipleri ve tüm yürütücü/katılımcı kurum/kuruluş yetkilileri ile daha önce Kurumumuza sunulup reddedilen/iade edilen projelerin aynı/benzer içerikle tekrar sunulacak olması halinde, ilk sunulan projede hak sahibi olarak adı geçip yeni sunulacak olan proje önerisinde adı geçmeyen ve başvuru sırasında yurt içinde bulunan kişiler (feragat formu için) nitelikli elektronik sertifika

S.S.S.

A⁺ A⁻

- 1001 programına başvuracağım. Eski başvurularda, proje ekibi ve ekibin çalıştığı kurum/kuruluş yetkilileri tarafından imzalanarak basılı kopya olarak gönderilen "Kabul ve Taahhüt Beyanları" ile "Hak Sahipliği Beyanı" başlıklı formlar vardı. Yeni başvurularda bu formlar basılı kopya olarak talep edilmekte midir?

Hayır, başvurularda e-imza sürecine geçildiği için, artık bu formların basılı kopya olarak gönderilmesine gerek yoktur. E-imza sürecini başlattığınızda ilgili kişilere talep gitmekte ve söz konusu formların imza süreci elektronik olarak tamamlanmaktadır.

- Daha önce sunduğum 1001 projesi bilimsel değerlendirmeye alınmadan iade edildi/bilimsel değerlendirme sonucu desteklenmedi, aynı proje önerisi ile yeniden başvuru yapabilir miyim?

İade yazısında/bilimsel değerlendirme raporunda belirtilen revizyonları yaparak aynı proje önerisi (Özel Ret durumundaki projeler hariç) ile yeniden başvuru yapabilirsiniz.

- Bütçe kalemleri için herhangi bir üst limit bulunmakta mıdır? Talep edeceğim toplam destek miktarının en fazla ne kadarını burs/hizmet alımı/makine-teçhizat/sarf malzemesi/seyahat için ayırabilirim?

Talep edilen toplam tutarın bütçe kalemleri arasında dengeli dağılımının gözetilmesi gerekirken bütçe kalemleri için herhangi bir üst limit bulunmamaktadır. Saha çalışması dışındaki faaliyetler için yapılacak yurt içi/yurt dışı seyahatlere toplam 30.000 geçmemek şartıyla ödenek verilir.)

Proje Başvuru Sisteminde proje ekibine araştırmacı eklerken istenen katkı oranı ve Mülkiyet Hak Sahipliği'nde bahsi geçen hak sahipliği ne fark var?

Başvuru Formları

A⁺ A⁻

Lütfen başvuru formlarını hazırlamadan önce formlarda ve içeriğinde herhangi bir eksiklik olup olmadığını gözden geçirebilmeniz amacıyla düzenlenmiş olan "[Proje Başvuru Kontrol Listesi](#)"ndeki her bir ifadeyi dikkatlice okuyunuz ve "Başvuru Formu"nun ilgili bölümünde yazdığınız ifadelerle karşılaştırarak eksiklik varsa gideriniz.

Başvuru Belgeleri

UYARI: Başvuru yapacağınız programa ilişkin **güncel** "Başvuru Formu ve Ekleri (EK-1 Kaynaklar, EK-2 Bütçe ve Gerekçesi)"nin doldurularak elektronik başvuru sistemine yüklenmesi gerekmektedir. Projenin değerlendirmeye alınabilmesi için Başvuru Formu Arial 9 yazı tipinde hazırlanmalı, mevcut formatta herhangi bir değişiklik yapılmamalı, EK-1 ve EK-2 hariç 25 sayfayı geçmemeli, sisteme yüklenecek her bir dosyanın büyüklüğü ise 20 MB'ı aşmamalıdır. Lütfen, belirtilen şartların sağlanmaması durumunda proje önerinizin değerlendirmeye alınmayarak iade edileceğini unutmayınız!

- [Başvuru Formu](#) (Elektronik başvuru sistemine yüklenmesi gereken belge)
- [Başvuru Formu EK-1 Kaynaklar](#) (Elektronik başvuru sistemine yüklenmesi gereken belge)
- [Başvuru Formu EK-2 Bütçe ve Gerekçesi](#) (Elektronik başvuru sistemine yüklenmesi gereken belge)
- [Başvuru Formu EK-3 Proje Ekibinin Diğer Projeleri ve Güncel Yayınları](#) (Elektronik başvuru sistemine girilen bilgiler doğrultusunda sistem tarafından otomatik olarak oluşturulmaktadır.)
- [Önerici Videosu](#) (İsteğe Bağlı - Proje önerisini anlatan, uzunluğu 5 dakikayı, büyüklüğü 20 MB'ı aşmamalıdır.)

Eklenen belge | [Ayrıntılı Bilgi](#)

Proje Önerisi Değerlendirme Formu (Panelist)



1001 – BİLİMSEL VE TEKNOLOJİK ARAŞTIRMA PROJELERİNİ DESTEKLEME PROGRAMI PROJE ÖNERİSİ BİLİMSEL DEĞERLENDİRME FORMU VE BİLGİ NOTU (*) (Panel Değerlendirmesi)

Bu form, proje önerilerinin;

- (1) Özgün Değer,
- (2) Yöntem,
- (3) Proje Yönetimi,
- (4) Yaygın Etki

boyutlarında bilimsel değerlendirilmesi amacıyla hazırlanmıştır. Değerlendirmelere yardımcı olmak amacıyla her bir kriteri ölçmeye yönelik tanımlayıcı/açıklayıcı sorular ilgili kriterin altına eklenmiştir.

Panelistlerden yukarıda belirtilen her bir kriter için yapacakları değerlendirmelerini ayrıntılı olarak yazmaları beklenmektedir. Kriteri karşılama düzeyine ilişkin tanımlar formun sonuna eklenmiştir. Açıklamalar için ayrılan yerin yetmemesi durumunda yazım alanı gerektiği kadar uzatılabilir.

2004 yılından itibaren uygulanmakta olan 'Panel Sistemi'ne göre belli disiplinler altında gruplandırılan projeler, bir moderatör başkanlığında söz konusu disiplinlerin uzmanlarından (genellikle 5-9 kişi) oluşan panelistler/danışmanlar tarafından değerlendirilmektedir.

Proje değerlendirme sürecinin tümünde gizlilik esas olup, proje dokümanlarının korunması şarttır. Bireysel değerlendirme ve Panel çalışmalarında etik kurallar imza sayfasında yer almaktadır.

1001 - BİLİMSEL VE TEKNOLOJİK ARAŞTIRMA PROJELERİNİ DESTEKLEME PROGRAMI - Proje Başvuru Kontrol Listesi

i Bu liste, proje başvurusu yapan araştırmacılarımızın başvuru formunun her bir bölümünü gerekli bilgi ve açıklamaları kapsayacak biçimde tam olarak doldurdıklarını, herhangi bir eksiklik olup olmadığını gözden geçirmeleri amacıyla düzenlenmiştir. Lütfen listedeki her bir ifadeyi dikkatlice okuyunuz ve başvuru formunda ilgili bölümde yazdığınız ifadelerle karşılaştırarak eksiklik varsa gideriniz.

Proje Başlığı:	☐ Proje başlığı projenin içeriğini yansıtmaktadır.
Özet:	☐ Türkçe ve İngilizce özetler , projenin özgün değerini, yöntemini, yönetimi ve yaygın etkisini kapsamaktadır.
Özgün Değer:	1.1. Konunun Önemi, Projenin Özgün Değeri ve Araştırma Sorusu veya Hipotezi - Konunun kapsamı ve sınırları ile önemi, literatürün eleştirel bir değerlendirmesinin yanı sıra nitel veya nicel verilerle desteklenerek açıklanmıştır. - Projenin bilimsel kalitesi; farklılığı ve yeniliği, hangi eksikliği nasıl gidereceği veya hangi soruna nasıl bir çözüm geliştireceği ve/veya ilgili bilim veya teknoloji alan(lar)ına kavramsal, kuramsal ve/veya metodolojik olarak ne gibi özgün katkılarda bulunacağı güncel literatüre atıf yapılarak açıklanmıştır. 1.2. Amaç ve Hedefler - Proje önerisinin amacı ve hedefleri açık, ölçülebilir, gerçekçi ve proje süresince ulaşılabilir nitelikte olacak şekilde yazılmıştır. - Projenin amaç ve hedefleri araştırma sorusu ve varsa hipotezi ile ilişkilendirilmiştir. ☐ Yukarıdakileri Anladım ve Onaylıyorum
	- Proje tasarımı sunulmuştur. - Projede uygulanacak yöntem ve araştırma teknikleri (veri toplama araçları ve analiz yöntemleri dâhil) ilgili literatüre atıf yapılarak açıklanmıştır.

✓ Başvuru Açıklaması

✗ Proje Başvuru Kontrol Listesi

✗ Proje Yürütücüsü

✗ Proje Bilgileri

✗ Faaliyet Alanları ve Anahtar Kelimeler

✗ Öncelikli Alanlar ile Uyum

✗ Projenin Etkisi(Kalkınma Planı Hedeflerine Katkı)

✗ Proje Personeli

✗ Proje Ekibi Dışındaki Hak Sahipleri

✗ Ekibin Diğer Projeleri

✗ Çıkar İlişkisi Olan Kişiler

✗ Panelist Önerisi

✗ Makine Teçhizat Bilgileri

✗ Yayın Bilgileri

✗ Avrupa Birliği Çerçeve Programları Başvuru Bilgileri

✗ Ek Dosyalar

✗ Başvuru Onay



1001 – BİLİMSEL VE TEKNOLOJİK ARAŞTIRMA PROJELERİNİ DESTEKLEME PROGRAMI PROJE BAŞVURU FORMU

Başvuru formunun Aritel 9 yazı tipinde, her bir konu başlığı altında verilen açıklamalar göz önünde bulundurularak hazırlanması ve ekler hariç toplam 25 sayfayı geçmemesi beklenir. Değerlendirme projenin özgün değeri, yöntemi, yönetimi ve yaygın etkiel bağlkları altında yapılacaktır. Araştırma proje önerisel değerlendirme formuna ulaşmak için [tıklayınız](#).

Proje Başlığı:
Proje Yürütücüsü:
Projenin Yürütüleceği Kurum/Kuruluş:

ÖZET

Türkçe ve İngilizce özetlerin projenin (a) özgün değeri, (b) yöntemi, (c) yönetimi ve (d) yaygın etkisinin ana hatlarını kapsaması beklenir. Her bir özet 600 kelime ile sınırlandırılmıştır. Bu bölümün en son yazılması önerilir.

Proje Özeti

Anahtar Kelimeler:

Title:

Summary

Keywords:



1. ÖZGÜN DEĞER

1.1. Konunun Önemi, Projenin Özgün Değeri ve Araştırma Sorusu veya Hipotezi

Proje önerisinde ele alınan konunun kapsamı ve sınırları ile önemi [literatür](#) eleştirel bir değerlendirmesinin yanı sıra nitel veya nicel verilerle açıklanır.

Özgün değer yazılırken projenin bilimsel kalitesi, farklılığı ve yeniliği, hangi eksikliği nasıl gidereceği veya hangi soruna nasıl bir çözüm geliştireceği ve/veya ilgili bilim veya teknoloji alan(lar)ına kavramsal, kuramsal ve/veya metodolojik olarak ne gibi özgün katkılarda bulunacağı [literatüre](#) atf yapılarak açıklanır. Kaynaklar <http://www.tubitak.gov.tr/ardeb-kaynakca> sayfasındaki açıklamalara uygun olarak EK-1'de verilir.

Projenin araştırma sorusu ve varsa hipotezi veya ele aldığı problem(ler) açık bir şekilde ortaya konulur.

1.2. Amaç ve Hedefler

Proje önerisinin amacı ve hedefleri açık, ölçülebilir, gerçekçi ve proje süresince ulaşılabilir nitelikte olacak şekilde yazılır.

2. YÖNTEM

Projede uygulanacak yöntem ve araştırma teknikleri (veri toplama araçları ve analiz yöntemleri [gibi](#)) ilgili literatüre atf yapılarak açıklanır. Yöntem ve tekniklerin projede öngörülen amaç ve hedeflere ulaşmaya elverişli olduğu ortaya konulur.

Yöntem bölümünün araştırmanın tasarımını, bağımlı ve bağımsız değişkenleri ve istatistiksel yöntemleri kapsamaması gerekir. Proje önerisinde herhangi bir ön çalışma veya fizibilite yapıldıysa bunların sunulması beklenir. Yöntemlerin iş paketleri ile ilişkilendirilmesi gerekir.



3. PROJE YÖNETİMİ

3.1. Yönetim Düzeni: İş Paketleri (İP), Görev Dağılımı ve Süreleri

3.1.1. İq-Zaman Çizelgesi

Proje de yer alacak başlıca iş paketlerinin hangi sürede gerçekleştirileceği "İş-Zaman Çizelgesi" doldurularak verilir. Literatür taraması, gelişme ve sonuç raporu hazırlama aşamaları, proje sonuçlarının paylaşımı, makale yazımı ve malzeme alımı iş paketi olarak gösterilmemelidir.

İŞ-ZAMAN ÇİZELGESİ (*)

[illegible]

(*) Çizelgedeki satırlar gerektiği kadar genişletilebilir ve çoğaltılabilir.

(**) Sütun toplamı 100 olmalıdır.

[illegible]

1001BF-01_Göncüleme Tarihi: 05/03/2020

3.1.2. İş Paketleri

Proje, izlenebilir ve ölçülebilir hedefleri olan IP'lerden oluşur. IP oluşturulurken birbirileri ile ilişkili görevlerin bir araya getirilmesi beklenir. IP'nin başarılı bir şekilde tamamlanma durumunun izlenebilmesi için her bir IP'nin hedefi, başarı ölçütü ve ara çıktısı/çıktıları somut bir şekilde belirtilir.

Aşağıdaki İP Tablosu, her bir İP için ayrı ayrı hazırlanır. İP sayısına göre tablo çoğaltılabilir.

İŞ PAKETİ TABLOSU	
İP No: 1	İP Adı:
İP Hedefi:	
İP Kapsamında Yapılacak İşleri/Görevler:	Kim(ler) Tarafından Gerçekleştirileceği(*)
1.1.	1.1.
1.2.	1.2.
1.3.	1.3.
İP'nin Başarı Ölçütü: Başarı ölçütü olarak her bir iş paketinin hangi <u>kriterleri</u> sağladığında başarılı sayılacağı ölçülebilir ve izlenebilir şekilde nitel ve/veya nicel olarak belirtilir.	
Ara Çıktılar: İP için doğrülen ve başarı ölçütünün gerçekleştirildiğini somut olarak gösteren (teknik rapor, liste, diyagram, analiz/ölçüm sonucu, algoritma, yazılım, anket formu, verim, ham veri vb.) ara çıktılara ilişkin bilgi verilir.	
1.1.	
1.2.	
1.3.	

(*) İsim Görevler de önceki blokta isimleri ve görevleri (araştırmacı, danışman, bursiyer ve yardımcı personel) yazılır. Bu aşamada bursiyerlerin isimlerinin belirtilmesi zorunlu değildir.

3.2. Risk Yönetimi

Projenin başarısını olumsuz yönde etkileyebilecek riskler ve bu risklerle karşılaşıldığında projenin başarısını yürütülmesini sağlamak için alınacak tedbirler (B Planı) ilgili iş paketiyle belirlenen ana hatlarıyla aşağıdaki Risk Yönetimi Tablosu'nda ifade edilir. Projenin araştırma sorusu ve/veya hipoteziyle ilgili yaşanabilecek riskler dikkate alınır. B planının uygulanması projenin temel hedeflerinden ve özgün değerinden sapmaya yol açmamalıdır. B planına geçilmesi durumunda yöntem değişikliği gidilseyi ise bu durum ayrıntılandırılmıdır. Risk görülmeyen iş paketleri bu bölümde yer almaz.

RİSK YÖNETİMİ TABLOSU (*)

İP No	Risk(ler)in Tanımı	Alınacak Tedbir (ler) (B Planı)
1		

(*) Tablodaki satırlar gerektiği kadar genişletilebilir ve çoğaltılabilir.



3.3. Araştırma Olanakları

Projenin yürütüleceği kurum ve kuruluşlarda var olan ve projede kullanılacak olan altyapı/ekipman (laboratuvar, araç, makine-teçhizat, vb.) olanakları belirtilir.

ARAŞTIRMA OLANAKLARI TABLOSU (*)

Kuruluşta Bulunan Altyapı/Ekipman Türü, Modeli (Laboratuvar, Araç, Makine-Tecihizat, vb.)	Projede Kullanım Amacı

(*) Tablodaki satırlar gerektiği kadar genişletilebilir ve çoğaltılabilir.

4. YAYGIN ETKİ

Proje başarıyla gerçekleştirildiği takdirde projeden elde edilmesi öngörülen çıktılar, bu çıktıların paylaşımı ve yayılımına yönelik faaliyet(ler)/ürün(ler)/hizmet(ler) ile projeden oluşması öngörülen etkiler kısa ve net cümlelerle ilgili bölümde belirtilmelidir.

4.1. Projeden Elde Edilmesi Öngörülen Çıktılara İlişkin Bilgiler

Bu bölümde, projeden elde edilmesi öngörülen çıktılara yer verilmelidir. Söz konusu çıktılar, amaçlarına göre belirlenen kategorilere ayrılarak belirtilmeli, nicel gösterge ve hedeflere dayandırılmalı ve varsa bu çıktıları kullanacak kurum/kuruluş(lar)a ilişkin bilgi verilmelidir. Her bir çıktının elde edilmesinin öngörüldüğü zaman aralığı belirtilmelidir.

Çıktı Türü	Öngörülen Çıktı (lar)	Çıktının Elde Edilmesi İçin Öngörülen Zaman Aralığı (*)
Bilimsel/Akademik Çıktılar (Bildiri, Makale, Kitap Bölümü, Kitap vb.):		
Ekonomik/Ticari/Sosyal Çıktılar (Ürün, Prototip, Patent, Faydalı Model, Üretim İznı, Tesol, Görsel/İşitsel Arşiv, Envanter/Veri Tabanı/Beğeleme Üretimi, Spin-off/Start-up Şirketi vb.):		
Araştırmacı Yetiştirilmesi ve Yeni Proje(ler) Oluşturulmasına Yönelik Çıktılar (Yüksek Lisans/Doktora/Tıpta Uzmanlık/Sanatta Yeterlik Tezleri ve Ulusal/Uluslararası Yeni Proje vb.):		

(*) Proje başlangıcından itibaren 6 aylık süreler halinde belirtilmelidir (Örn. 0-6 ay/6-12 ay/12-18 ay, Proje sonrası vb.).



4.2. Proje Çıktılarının Paylaşımı ve Yayılımı

Proje faaliyetleri boyunca elde edilecek çıktıların ve ulaşılabilecek sonuçların ilgili paydaşlar ve olası kullanıcılara ulaştırılması ve yayılmasına yönelik yapılacak olan toplantı, çalıştay, eğitim, web sitesi, medya, fuar, proje pazarı ve benzeri etkinlikler aşağıdaki tabloda verilmelidir.

PROJE ÇIKTILARININ PAYLAŞIMI VE YAYILI MI TABLOSU (*)

Etkinlik Türü (Toplantı, Çalıştay, Eğitim, Web Sayfası, Görsel/Yazılı/Sosyal Medya, Fuar, Proje Pazarı vb.)	Paydaş / Olası Kullanıcılar	Etkinliğin Zamanı ve Süresi

(*) Tablodaki satırlar gerektiği kadar genişletilebilir ve çoğaltılabilir.

4.3. Proje Oluşması Öngörülen Etkilere İlişkin Bilgiler

Proje başarıyla gerçekleştirildiği takdirde projeden oluşması öngörülen

- Toplumsal/kültürel etki,
- Ekonomik etki,
- Ulusal Güvenlik etkisi

Proje Başvuru Sistemi (PBS)'nde seçilen 11. Kalkınma Planı hedefleri ve politikaları çerçevesinde hedef kitle/falan belirtilerek açıklanmalıdır. Beklenen etkiler doğrulanabilir ve ölçülebilir olmalıdır. Etkilerin oluşma zamanına ilişkin öngörüler belirtilmelidir.

Etki Türü	Öngörülen Etki Türü ve Kalkınma Planıyla İlişkisi	Etkinin Oluşması Öngörülen Zaman (*)
Toplumsal/Kültürel Etki: - Yaşam Kalitesine Katkı, - Sürdürülebilir Çevre ve Enerjiye Katkı, - Rafah veya Eğitim Seviyesinin İyileştirilmesine Katkı, - Ölke ya da Dünya Düzeyinde Önemli Bir Sosyal Soruna Getirilecek Çözümler vb. - Proje Sonuçlarını Uygulayan Kurum/Kuruluş		
Ekonomik Etki: - Potansiyel Sektörel Uygulama Alanları, - Küresel Pazar Öngörüler, - İstihdam Katkısı, - Rekabetçilik (İhracata Etkisi, İthal İkamesi, Yabancı Sermaye Yatırımının Tetiklenmesi vb.)		
Ulusal Güvenlik Etkisi: - Siber güvenlik, - Enerji güvenliği, - Sınır güvenliği, - Gıda güvenliği, - Ekonomik güvenlik vb.		

(*) Proje başlangıcından itibaren 6 aylık süreler halinde belirtilmelidir (Örn. 0-6 ay/6-12 ay/12-18 ay, Proje sonrası vb.).

BELİRTMEK İSTEDİĞİNİZ DİĞER KONULAR

Sadece proje önerisinin değerlendirilmesine katkı sağlayabilecek bilgi veya veri (grafik, tablo, vb.) eklenebilir.

1001 – BİLİMSEL VE TEKNOLOJİK ARAŞTIRMA PROJELERİNİ DESTEKLEME PROGRAMI PROJE BAŞVURU FORMU

Başvuru formunun Arial 9 yazı tipinde, her bir konu başlığı altında verilen açıklamalar göz önünde bulundurularak hazırlanması ve ekler hariç toplam 25 sayfayı geçmemesi beklenir. Değerlendirme projenin özgün değeri, yöntemi, yönetimi ve yaygın etkisi başlıkları altında yapılacaktır. Araştırma proje önerisi değerlendirme formuna ulaşmak için [tıklayınız](#).

Proje Başlığı:

Proje Yürütücüsü:

Projenin Yürütüleceği Kurum/Kuruluş:

ÖZET

Türkçe ve İngilizce özetlerin projenin (a) özgün değeri, (b) yöntemi, (c) yönetimi ve (d) yaygın etkisinin ana hatlarını kapsaması beklenir. Her bir özet 600 kelime ile sınırlandırılmalıdır. Bu bölümün en son yazılması önerilir.

Proje Özeti

Anahtar Kelimeler:

- Özet, araştırmanızın önemini ve konuyla ilgisini gösteren bir tür önsözdür
- Projenin kabul edilmesine kadar olan süreçte ilk (bazen sadece) okunan kısım özettir
- Projenin değerlendirileceği gurubun (ve ilgili hakemlerin) seçimi çoğu zaman özete (ve/veya anahtar kelimelere) bakılarak yapılır.
- Özet, projenin pazarlamasını yapan temel bileşendir.

“ Eğer ilk sayfada proje ilgimi çekmezse büyük ihtimalle proje önerisinin desteklenmeye değer olmadığını düşünürüm ”

- Önerceğimiz proje içerisinde olmayan bilgiler
- Başkaları tarafından bilinmesini istemediğiniz bilgiler
- Çizimler/Grafikler/Resimler
- Diğer yayınlara atıflar
- Gereğinden fazla uzun özet (600 sözcük sınırı)
- Açık olmayan ifadeler

Proje Özeti

Kronik kemik enfeksiyonları ortopedik cerrahide en önemli sorunlardan birisidir ve sadece gelişmekte olan toplumların sorunu değildir. %1-50 arasında enfekte olabilen açık kırık olguları, implant ilişkili enfeksiyonlara bağlı osteomyelit olguları ve diyabetik ayak ülserleri de dikkate alınırsa, bu sorunun tüm dünyada yaygın olduğu görülecektir. Tekrar tekrar uygulanan cerrahi girişimler, uzun süreli antibiyotik kullanımı ve yüksek maliyetler tüm toplumları etkilemektedir. Dünyada yapay kemik greftlerinin kullanımı, doğal kemik greftlere göre daha hızlı artmaktadır. 2010 yılında yapay kemik greftleri için ABD de harcanan para 246 Milyon dolar olmuştur.

Kemik enfeksiyonlarının tedavisi için farklı özelliklere sahip antibiyotik emdirilmiş yapay kemik greftleri kullanılmaktadır. Bunlar antibiyotikli kemik çimentolarına kıyasla farklı antibiyotiklerin uygulanabilmesi ve emilebilir olmaları nedeniyle üstün olmakla birlikte, barındırdıkları antibiyotiklerin salınımı matriksin degradasyonuna değil diffüzyon kontrolüne bağlı olduğundan optimum fayda gösterememektedir. Buna ek olarak mikropların bu antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi de çok önemli bir sorundur. Ortopedi literatüründe gümüş kullanımı daha çok implantların elemental gümüş ile kaplanması biçiminde hastaya uygulanması şeklinde olmuştur. Sağlık sektöründe henüz nanoteknolojik yaklaşımlarla üretilmiş gümüş iyon katkılı kalsiyum fosfat temelli yapay kemik greft kullanımı yoktur. Uygulanan bölgeye bağlı olarak mekanik özellikleri, antimikrobiyal etkinliği ve kemik doku rejenerasyonuna katkısı optimum olacak yenilikçi yapay kemik greftlerine gereksinim vardır.

Disiplinler arası gerçekleştirilecek bu projede ilk aşamada çalışma grubu tarafından laboratuvar ortamında geliştirilmiş olan yapay kemik greft malzemesi deney hayvanlarında denenecek ve etkileri, toksik olup olmadığı araştırılacaktır. Sonraki aşamada antimikrobiyal özelliğe sahip gümüş iyon katkılı yapay kemik greftinin gönüllü hastalarda normal kullanım koşullarındaki muhtemel istenmeyen herhangi bir yan etkiye neden olup olmayacağı ve bu etkinin greftin amaçlanan performansı ile kıyaslandığında kabul edilebilir bir risk oluşturup oluşturmayacağının değerlendirilebilmesi için kronik osteomyelit, tanısı almış ve cerrahi girişim uygulanmasına karar verilmiş olan 12 hastada klinik uygulama gerçekleştirilecektir. Bu süreçte kronik kemik enfeksiyonu nedeniyle hastalık sürecinde ya da cerrahi debridman sonrasında ortaya çıkan enfekte kemik boşlukları antimikrobiyal özelliğe sahip gümüş iyon katkılı yapay kemik grefti ile dolduracak, böylece yeni geliştirilen yapay kemik greftinin hem boşlukları doldurma hem de enfeksiyonu tedavi etme özelliği olup-olmadığı araştırılacaktır. Bu hastalardaki kemik enfeksiyonu klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik olarak 1 yıl boyunca değerlendirilecek, hastalardan alınan kan ve idrar örneklerinde enfeksiyon belirteçleri ile gümüş seviyeleri belirlenecektir.

Gümüş antimikrobiyal etkinliği iyi bilinen bir elementtir. Bazı çalışmalarda bildirilen gümüş kullanımının etkinliği ve potansiyel gümüş toksisitesi ile ilgili endişeler gümüşün dozu ve uygulama biçimiyle ilişkilidir. Nano gümüş, toksisitesinin düşük oluşu, gümüşe karşı mikropların tolerans geliştirememesi ve güçlü antibakteriyel etkinliğe sahip olması gibi avantajlara sahiptir. Kalsiyum fosfat bazlı seramik yapı içerisinde gümüş iyonlarının hapsedilmesi, kontrollü olarak salınımı, minimum dozlarda etkili olabilme özelliği ile diğer sistemlere üstündür. Enfeksiyonu ortadan kaldırırken aynı zamanda kemik rejenerasyonuna katkı sağlayacak biyomalzeme olması yönü ile sunulan proje özgün bir çalışmadır. İlan edilen çağrı ile uyumlu olarak bu çalışma ile ülkemizde, nanobiyoteknolojik yaklaşımlarla geliştirilmiş, üstün özelliklere sahip, toplum sağlığına katkı sağlayabilecek biyomalzeme alanlarının geliştirilmesi ve sonrasında tedavi edici bir teknolojik ürün/tıbbi cihaz geliştirilmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gümüş, Yapay Kemik, Greft, Antimikrobiyaller, Osteomyelit

ANA HATLARI İLE

- Özgün değer
- Yöntem
- Yönetim
- Yaygın Etki



1. ÖZGÜN DEĞER

1.1. Konunun Önemi, Projenin Özgün Değeri ve Araştırma Sorusu veya Hipotezi

Proje önerisinde ele alınan konunun kapsamı ve sınırları ile önemi literatürün eleştirel bir değerlendirmesinin yanı sıra nitel veya nicel verilerle açıklanır.

Özgün değer yazılırken projenin bilimsel kalitesi, farklılığı ve yeniliği, hangi eksikliği nasıl gidereceği veya hangi soruna nasıl bir çözüm geliştireceği ve/veya ilgili bilim veya teknoloji alan(lar)ına kavramsal, kuramsal ve/veya metodolojik olarak ne gibi özgün katkılarda bulunacağı literatüre atıf yapılarak açıklanır. Kaynaklar <http://www.tubitak.gov.tr/ardeb-kaynakca> sayfasındaki açıklamalara uygun olarak EK-1'de verilir.

Projenin araştırma sorusu ve varsa hipotezi veya ele aldığı problem(ler)i açık bir şekilde ortaya konulur.

1.2. Amaç ve Hedefler

Proje önerisinin amacı ve hedefleri açık, ölçülebilir, gerçekçi ve proje süresince ulaşılabilir nitelikte olacak şekilde yazılır.

- Büyük miktardaki yeni verinin ilk kez yazılı olarak sunulması.
- Mevcut olan eserin ayrıntılarına inilmesi.
- Yeni bir ürünün oluşturulması veya mevcut ürünün geliştirilmesi.
- Mevcut bir teorinin farklı olarak yorumlanması.
- Daha önce yapılmamış deneysel çalışmalar.
- Bir sorunu çözebilmek için farklı bir metodolojik yaklaşımın kullanılması.
- Bilgiyi yeni ve farklı şekilde sentezleme.
- Mevcut veya bilinen bilgiler kullanılarak yeni bir yorum getirme.

- Başka şartlarda araştırmayı tekrarlama. Örneğın farklı bir ülkede.
- Mevcut fikirleri yeni çalışma alanlarında uygulama.
- Yeni bir araştırma aracının ya da tekniğın geliştirilmesi.
- Farklı bir yaklaşım benimsemek. Örneğın farklı akademik alanlardaki bakış açısı.
- Araştırmaya dayalı bir çalışma belgesinin geliştirilmesi.
- Bilgiye daha önce yapılmamış bir şekilde ekleme yapma.
- Daha önce araştırma yapılmamış bir alan yada konu üzerinde araştırma yapma.
- Önceden incelenmiş bir konuda eleştirel bir analiz yapma .

- Bir proje önerisini diğer tüm çalışmalardan ayıran, kendine özgün kılan nitelik ortaya atılan fikrin orijinalliğidir.
- Daha önce araştırılmamış bir alan veya konuyla ilgili bir araştırma veya daha önce incelenmemiş bir konu veya olayın eleştirel bir analizini türeterek topluma sunan bir çalışma orijinal olarak kabul edilir.
 - Farklılık,
 - Yenilik,
 - Doldurduğu Boşluk / en önemli kriterlerdir.

« Farklılık –Yenilik- Doldurduğu Boşluk »

Araştırma çalışmalarında özgünlük, mutlaka onun tamamen yeni veya bilinmeyen bir şey olmasını gerektirmemektedir. Bilinen ya da daha önceden yayınlanmış veriler, yeni koşullarda test edildiğinde de ortaya özgün durumlar çıkabilmektedir.

Mevcut bir ürünün nitelendirilmesi, iyileştirilmesi ve geliştirilmesi, bilgileri yeni veya farklı bir şekilde sentezlenmesi, yeni ve test edilmemiş yollar kullanılması ya da belirli amaca yönelik yeni prosedürler, araçlar ve teknikler geliştirilmesi de özgünlük içermektedir

1. ÖZGÜN DEĞER

1.1. Konunun Önemi, Projenin Özgün Değeri ve Araştırma Sorusu veya Hipotezi

Proje önerisinde ele alınan konunun kapsamı ve sınırları ile önemi literatürde eleştiril bir değerlendirilmesinin yanı sıra nitel veya nicel verilerle açıklanır.

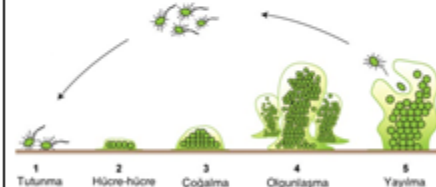
Özgün değer yazılacak projenin bilimsel kalitesi, farklılığı ve yeniliği, hangi eksikliği nasıl gidereceği veya hangi soruna nasıl bir çözüm getireceği ve/veya ilgili bilim veya teknoloji alan(lar)ına kavramsal, kuramsal ve/veya metodolojik olarak ne gibi özgün katkılarda bulunacağı literatürde atf yapılarak açıklanır. Kaynaklar <http://www.tubitak.gov.tr/ardeb-kaynakca> sayfasındaki açıklamalara uygun olarak EK-1'de verilir.

Projenin araştırma sorusu ve varsa hipotezi veya ele aldığı problem(ler)i açık bir şekilde ortaya konulur.

Kronik osteomyelit, kas-iskelet sistemi cerrahisinde en önemli sorunlardan birisidir ve sadece gelişmekte olan toplumların sorunu değildir. %1-50 arasında enfekte olabilen açık kırık olguları, implant ilişkili enfeksiyonlara bağlı osteomyelit olguları ve diyabetik ayak ülserleri de dikkate alınır, bu sorunun tüm dünyada yaygın olduğu görülecektir (RO. Darouiche, 2004, Teterov, et al 2010). Bizim coğrafyamızda da görülebilen askeri çatışma sonucu olan yaralanmalardan sonra da enfeksiyon oranları %50 dolaylarında olabilmektedir. (Murray, et al 2008). Kemik enfeksiyonlarında en sık görülen patojen, *Staphylococcus aureus* ve *coagulans* tür. *Bacillus* tabakası oluşturan bir fırsatçı patojenlerin tedavisi oldukça güçtür (Darouiche, 2004, Zimmerli, et. al, 2004). Patojen mikroorganizmalar tarafından oluşturulan kemik enfeksiyonları sıklıkla oluşturdukları inflamatuvar reaksiyonlar nedeniyle kemik yıkımına yol açarlar. Nekrotik ve enfekte dokuların radikal debridman ve sistemik antibiyotik uygulaması enfeksiyonun eradikasyonu ve kemik doku iyileşmesi için temel tedavi yaklaşımıdır. Buna rağmen başarılı sonuç elde etmek çoğu olguda mümkün olmayabilmektedir. Özellikle implant ilişkili cerrahilerden sonra görülen kronik enfeksiyonlarda bu durum daha sık olmaktadır.

Günümüzde iskelet sistemini ilgilendiren travmalar, kemik enfeksiyonları, kas iskelet sistemi tümör cerrahisi, revizyon artroplastisi cerrahisi gibi rekonstrüktif işlemler sırasında oluşan kemik defektlerini tedavi etmek amacıyla kemik greftleri ve kemik yerini tutabilecek maddeler artan sıklıkla kullanılmaktadır. Dünyada her yıl yaklaşık 2.2 milyon kemik greft uygulaması yapıldığı tahmin edilmektedir (Gustafson, et al 2005). Dünyada yaygın kemik greftinin kullanımı, doğal kemik greftlere göre daha hızlı artmaktadır.

Cerrahi yaralarda serbest olarak yüzen planktonik bakteriler uygun sistemik antibiyotiklerle kolayca öldürülebilirler. Ancak bakteriler implant yüzeyine ya da ölü kemik yüzeylerine yapışıp biyofil tabaka oluştursa bu durumda direnç gelişecektir. Enfekte ortopedik implantlarda en fazla tespit edilen mikroorganizmalar, *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* dir. Bu bakteriler normal koşullarda cildinizde zarar vermeden yaşarlar; ancak bunlar cerrahi yaraya invazyon olunca sorunlar başlar. Cerrahi yaraya invazyon olan bakteriler çoğalır; daha sonra fiziksel ve kimyasal faktörler arasındaki etkileşime bağlı olarak bu mikroorganizmalar implantın yüzeyine ya da canlı olmayan kemik dokularına ulaşır. Lokal biyolojik dokularda bulunan proteinler, bu mikroorganizmaların implant yüzeyine ya da kemik yüzeyine tutunmasını kolaylaştırır. Yüzeyde birkmeye başlayan bakteriler, polisakkarid matris ve proteinlerden oluşan biyofil tabaka tarafından çevrelenir. 24 saat içerisinde bir implant yüzeyinde ya da ölü kemik yüzeyinde tam bir biyofil tabakası oluşabilir. Bu biyofil tabakası içindeki mikroorganizmalar yavaş yavaş çoğalır ve hücrel ve humoral bağışıklık sistemlerine karşı koyarlar. Buna ek olarak bu halleri ile antibiyotiklerin penetrasyonunu engelleyerek antibiyotiklere karşı çok daha dirençli olurlar (Gristina 1987). MIC değerleri 1000 kat artar.



Kemik enfeksiyonları için ideal antimikrobiyal ajan sistemik toksisite oluşturmada yüksek lokal konsantrasyonlara

ulaşabilmelidir. Ayrıca bakterilerin sessi formlarına karşı da etkili olabilmeli, kemik rejenerasyonu ve implantın biyolojik dokularla bütünleşmesini bozmamalıdır. Implant ilişkili enfeksiyonlarda ve kronik osteomyelitte klasik yaklaşım antibiyotiklerin sistemik olarak hastaya verilmesidir. Günümüzde hastalıklı enfekte kemik ve yumuşak dokuların geniş ekzistans sonrası ortaya çıkan ölü boşlukların antibiyotik salgılayacak geçici biyomazelerde doldurulması ya da vaskülerize doku transplantasyonları uygulamasına ek olarak parenteral sistemik antibiyotik verilmesi (2-4 hafta) daha sonra mikrobun tam eradikasyonu amacıyla 8-10 hafta oral antibiyotik verilmesi birçok merkezde kronik osteomyelitte uygulanmakta olan tedavidir (Callaghan, et al 2009, Gogia, et al. 2009, Tenover and Zimmerli, 2006, Zimmerli and Moser, 2012). Çok yüksek dozlarda antibiyotik kullanımına rağmen hedef bölgede nispeten daha düşük ilaç konsantrasyonu elde edilir ve başarı oranı yüksek olmaz. Ayrıca bu kadar yüksek dozda verilen antibiyotiklerin toksik yan etkileri ortaya çıkar. Tekrar tekrar uygulanan cerrahi girişimler, uzun süreli antibiyotik kullanımı ve yüksek maliyetler tüm hastaları ve toplumları etkilemektedir. Örneğin eklem protezi revizyon olgularının %37'sinde enfeksiyon gelişmekte ve buna bağlı olarak hastaların hastanede yatma süreleri 24 güne kadar uzamaktadır. Hastane masrafları ise 5 kat artmaktadır. (Whitehouse et al 2002).

Kronik osteomyelit lokal tedavisinde bir zamanlar altın standart olarak kabul edilen antibiyotikli kemik çimentoları enfeksiyonun önlenmesinde etkili iken, tedavisinde başarısı kısmi olmuştur (Jacobson 2010). Kemik çimentolarında oluşan sıcaklık nedeniyle her antibiyotikğin kullanılamaması, kullanılan antibiyotik salınımindaki ve etkinliğindeki değişiklik ve yüklenen antibiyotik çok az bir kısmının ortama salınması gibi sıkıntılara ek olarak bu implantların biyoyumuş olmaması da önemli bir sorundur. Bu nedenle enfeksiyon eradikasyonundan sonra vücuttan çıkarılması gerekir (Pinner, et al 1996, van de Belt, et al 2001). Çıkarılmayıp yerinde bırakılan vücutta erimeyen malzemelerin uzun dönemde bakteri kolonizasyonu için substrat olarak görev yaptığını bildiren çalışmalar da vardır (Mazzoni, et al 2013, Schmolders et al 2014, Jansen et al 2006).

Hastalıklı ya da hasar görmüş kemik dokularda kemik rejenerasyonu sağlamak için kemik greftlerine gereksinim olacaktır. Kronik osteomyelit tedavisinde antibiyotik emdirilmiş doğal kemik greftlerinin kullanımı da, etkinliğin kısa süreli olması ve antibiyotik direnci gibi nedenlerle sorunun çözümünde yeterli olamamıştır (Buttaro, et al 2005). Bu konuda güncel araştırmalar antimikrobiyal özelliğe sahip yeni biyomazeler, sistemlerinin geliştirilmesi yönünde olmaktadır. En büyük başarı enfeksiyonu ortadan kaldıran aynı zamanda kemik rejenerasyonunu katkı sağlayacak biyomazeler, sistemlerinin geliştirilmesi ile olacaktır. Kemik doku ağrılığının yaklaşık %50 sini oluşturan inorganik mineral faz hidroksiapatit dir. İyotaz ve arkadaşları 1994 yılında yayınladıkları in-vitro çalışmada antibiyotik emdirilmiş gözenekli hidroksiapatit blokları osteomyelit tedavisinde başarılı olduğunu bildirmişler ve yedi hastada bunu test etmişlerdir. Hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat kemik mineral kompozisyonuna benzerliği ve kemik dokusu gibi gözenekli, biyodegradebl olma, biyokatif ve osteokondüktif olma özelliğine sahip kalsiyum fosfat bileşikleridir. Günümüzde farklı özelliklere sahip antibiyotik emdirilmiş yapay kemik greftleri vardır (Ferguson et al 2014, Fleiter et al 2014, Romagnolo et al 2014, Takizawa, et al 2010).

McKee ve arkadaşları 2010 yılında antibiyotikli kemik çimentosu ile antibiyotikli yapay kemik implantların 30 kronik osteomyelit hastasında prospektif olarak yaptıkları bir klinik çalışmada kıyaslamışlar ve etkinliğin benzer olduğunu bildirmişlerdir. Bu antibiyotikli yapay kemikler antibiyotikli kemik çimentolarına kıyasla farklı antibiyotiklerin uygulanabilmesi ve emilebilir olmaları nedeniyle üstün olmakla birlikte, sonuçta antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında, bu antibiyotiklerin salınımı antibiyotik direnciyle değil difüzyon kontrolüne bağlı olmaktadır. Bu malzemelerden antibiyotik salınımı, kullanılan malzemenin formülasyonuna bağlı olmakla birlikte genellikle sınırlı olmaktadır (Jansen et al. 2006). Buna ek olarak mikroorganizmaların bu antibiyotiklere karşı direnç gelişimi çok önemli bir sorun olarak karşımızda durmaktadır. Ayrıca bu biyomazeler, malzemelerin de yük taşıyamama, uygulama sonrası içsel kimyasal uyumsuzluk nedeniyle sertleşememe ve bozunmaları sırasında ortaya çıkan yan ürünler nedeniyle olguların bir kısmında inflamasyon ve buna bağlı fistüle yaralara neden olma olasılığı gibi olumsuzluk görülebileceği bildirilmiştir. Bu nedenlerle etkinliğin sınırlı olmaktadır (McKee, et al 2010, Ferguson et al 2014).

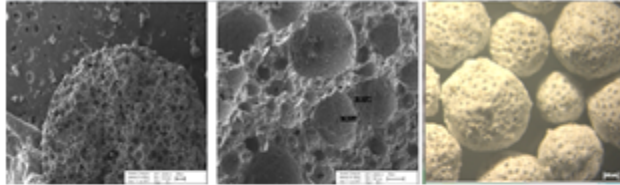
Antibiyotik yüklü greftler ile ilişkili antibiyotik direncinin büyük bir risk oluşturması göz önüne alındığında, antibiyotik olmayan maddeler çok daha cazip alternatif oluştururlar. Çeşitli maddeler arasında, gümüş, bakteriyel tutunmayı önlemesi, geniş antibakteriyel spektrumu (hem gram negatif, hem pozitif bakteriler) uzun süreli antibakteriyel etkisi ve direnç gelişimine daha az eğilimli olması ile ve düşük yan etkisiyle bilinen bir maddedir. Hidroksiapatit gibi biyokatif bir materyal ile birlikte gümüş kullanılırsa hem osteorejenerasyonu yüksek, hemde antimikrobiyal etkinliği olan bir implant elde etmiş oluruz. Gümüş iyonunun (δ^+) antibakteriyel özelliği metal halinden (δ^0) çok daha etkilidir. Bakteriyel DNA'ya bağlanarak fosfat ve süksinat uptake i gibi birçok önemli transport yolunu engeller ve hücrel oksidasyonu bozar. Hücre zarı ve içeriğini bozar. Bakteriler yanında mantar ve virüsler üzerine de etkilidir. Vasküler, ödem, endoneal

katerler, vasküler greftler, kalp kapak protezleri, sütürler ve kırık fiksasyon implantları gibi bir çok tıbbi implant yüzeyine uygulanmıştır (Gordon et al 2010).

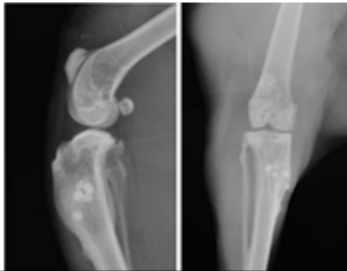
Ortopedi literatüründe, gümüş kullanımı daha çok implantların elemental gümüş ile kaplanması biçiminde hastaya uygulanması şeklinde olmuştur. Hayvan çalışmalarında gümüş kaplanmış greft ve implant uygulamalarının enfeksiyon görülmeye olasılığını azalttığı, hem literatür çalışmalarında hem de bizim önceki çalışmalarımızla ortaya konmuştur (Göçtöğür et al 2004, Köse et al 2009- 2015). Titanyum üzerine uygulanmış gümüş içeren hidroksiapatit(HA) kaplamaların osteoblast ve endotel hücrelerin aktivitelerini bozmadan bakteriyel adhezyonu ve çoğalmasını etkili bir biçimde inhibe edebildiği gösterilmiştir (Ewald et al. 2008, Chen et al 2008). Gümüş kaplanmış titanyum vidaların implant ilişkili derin kemik enfeksiyonunu önlediği gösterilmiştir (Secinç et al. 2008, Spadaro 1974). Literatürde gümüşün antimikrobiyal etkinliği ve toksisitesi ile ilgili çelişkili yayınların görüldüğünü düşünürken, gümüşün dozu ve verilmiş biçimi (metalik gümüş, iyonik gümüş, nanopartikül yapıda gümüş) olması ile ilişkilidir. Güç ve arkadaşları 2016 yılında farelerde yaptıkları çalışmalarında intravenöz olarak enjekte ettikleri gümüş iyonunun değil, nanopartikül yapıda gümüşün vasküler endotel hücrelerinde ROS (serbest/reaktif oksijen radikalleri) seviyesinin artışıyla uzun dönemli organ toksisitesine yol açtığını göstermişlerdir.

Yukarıda belirtilen nedenlerle uygulanan bölgeye bağlı olarak mekanik özellikler, antimikrobiyal etkinliği ve kemik doku rejenerasyonuna katkısı optimum olacak yenilikçi yapay kemik greftlerine gereksinim vardır.

Önceki çalışmalarımızda implant yüzeyinde antimikrobiyal kaplama olarak kullandığımız gümüş iyon katkılı kalsiyum fosfat seramik malzemenin yapay kemik grefti olarak kullanımının kronik kemik enfeksiyonlarında kemikteki boşluğu doldururken aynı zamanda enfeksiyonu tedavi edebileceği düşünülmüştür. Bu varsayımın test edilebilmesi için implant kaplamasında antimikrobiyal olarak kullandığımız biyomalzemeyi tavşanlarda kronik osteomyelit modelinde greft olarak kullandığımız bir ön çalışma yapılmıştır (Dr Mert Aslıroğlu – Prof Dr Nusret Köse, Gümüş İyon Katkılı Kalsiyum Fosfat Seramiklerin Kronik Osteomyelit Deney Modelinde Etkinliğinin Araştırılması. Hayvanlarda Deneyel Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Uzmanlık Tezi, 2016).



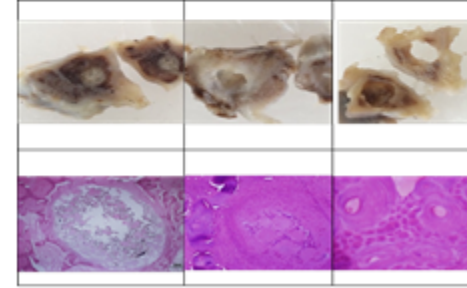
Şekil 2. Gümüşlü yapay kemik implantlar (boncuklar), kırık yüzey SEM görüntüsü ve potasyum boyutlan



Şekil 3. Gümüşlü yapay greft uygulanmış kronik osteomyelit deneklerde radyolojik görüntü; osteolitik bölge, doldurmuş, enfeksiyon bulgusu yok

Aşağıdaki tabloda tavşan tibialarında kronik osteomyelit oluşturduktan sonra uygulanan 3 farklı malzeme ile ilgili makro ve mikro görüntü örnekleri verilmiştir. Bu hayvan çalışmasıyla gümüş katkılı yapay kemik greftine, kemik osteointegrasyonu (yeni kemik oluşumu) ve enfeksiyon bulguları yönüyle gümüş katkısı olmayan yapay greftlere ve antibiyotik emdirlmiş kemik çimentosuna göre üstün olduğu histopatolojik inceleme ile kanıtlandı. Histopatolojik yarı-kuadrant puanlama (az-1, orta 2 çok- 3 puan, yok-0), iltihap, fibröz doku, yeni kemik oluşumu, kemik kalitesi ve malzeme artığı miktarı parametreleri ile gerçekleştirilmiştir. Gümüş katkılı yapay kemik greft grubu en yüksek puanı almıştır. Toksikite çalışmalarında gümüş iyonları ile ilgili olumsuz bir kanıt görülmemiştir.

Gümüşlü Greft Gümüşsüz Greft Antibiyotikli Çimento



Şekil 4. Gümüşsüz yapay kemik ve antibiyotik emdirlmiş kemik çimentosu gruplarında medüller kavitede lökosit varlığı, yüksek oranda granülasyon dokusu ve fibröz var. Kortikal kemikte granülasyon dokusu, fibröz ve ek olarak kortikal hasarlanma ile baysa genişlemesi mevcut iken gümüşlü greft uygulanan deneklerde medüller kavitede çok az granülasyon ve fibröz var. Kortikal kemikte hasar ve baysa genişlemesi izlenmiyor. Kemikleşme başlamış.

Sonuç olarak literatür bilgilerine göre enfekte ortama kullanımının kontrendike olduğu yapay kemik greftlerinin antimikrobiyal özellik kazandırılarak üretilmesi durumunda kronik osteomyelitte kullanımının mümkün olabileceği ve antimikrobiyal özellikli greft olduğu için uygulandığı kemik boşlukta kemik yapısını uyandırarak lokal enfeksiyonu da tedavi edebileceği varsayımı araştırılmaya değer olduğu ortaya konmuştur.

Antibiyotik ekleme yapay kemik greftlerinde antibiyotik salınım özelliklerinin ve süresinin yetersiz olması, ayrıca antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin çok sık görülmesi söz konusudur. Geliştirilen greft kalsiyum fosfat bazlı seramik yapı içerisinde gümüş iyonlarının hapsedilerek kontrolü olarak ortama salınması, mikroorganizmaların tolerans geliştirememesi, minimum dozlarda etkili olabilmesi özellikleri ile enfeksiyonu ortadan kaldırırken aynı zamanda kemik rejenerasyonuna katkı sağlayacak biyomalzeme olması nedeniyle özgündür.

1.2. Amaç ve Hedefler

Proje önerisinin amacı ve hedefleri açık, ölçülebilir, gerçekçi ve proje süresince ulaşılabilir nitelikte olacak şekilde yazılır.

Kalkınma Bakanlığı verilerine göre ülkemizin sağlık harcaması 2013 yılı için 84 milyar TL civarındadır. Son 5 yılda ortopedik cihazlar ve malzemelerin ithali için ülkemiz 1.45 milyar dolar civarında bir kaynağı kullanmıştır. Kronik

Kronik osteomyelitin lokal tedavisinde bir zamanlar altın standart olarak kabul edilen antibiyotikli kemik çimentoları enfeksiyonun önlenmesinde etkili iken, tedavisinde başarısı kısmi olmuştur (Jaeblo 2010). Kemik çimentolarında oluşan sıcaklık nedeniyle her antibiyotiğin kullanılamaması, kullanılan antibiyotik salınımındaki ve etkinliğindeki değişkenlik ve yüklenen antibiyotiğin çok az bir kısmının ortama salınması gibi sıkıntılara ek olarak bu implantların biyouyumlu olmaması da önemli bir sorundur. Bu nedenle enfeksiyon eradikasyonundan sonra vücuttan çıkarılması gerekir (Penner, et al 1996, van de Belt et al 2001). Çıkarılmayıp yerinde bırakılan vücutta erimeyen malzemelerin uzun

McKee ve arkadaşları 2010 yılında antibiyotikli kemik çimentosu ile antibiyotikli yapay kemik implantlarını 30 kronik osteomyelit hastasında prospektif olarak yaptıkları bir klinik çalışmada kıyaslamışlar ve etkinliğinin benzer olduğunu bildirmişlerdir. Bu antibiyotikli yapay kemikler antibiyotikli kemik çimentolarına kıyasla farklı antibiyotiklerin uygulanabilmesi ve emilebilir olmaları nedeniyle üstün olmakla birlikte, sonuçta antibiyotiklerle birlikte kullanıldığından, bu antibiyotiklerin salınımı matriksin degradasyonuna değil diffüzyon kontrolüne bağlı olmaktadır. Bu malzemelerden antibiyotik salınımı, kullanılan malzemenin formülasyonuna bağlı olmakla birlikte genellikle günlerle sınırlı olmaktadır (Jason et al. 2006). Buna ek olarak mikroorganizmaların bu antibiyotiklere karşı direnç gelişimi çok önemli bir sorun olarak karşımızda durmaktadır. Ayrıca bu biyocözünür malzemelerin de yük taşıyamama, uygulama sonrası içsel kimyasal uyumsuzluk nedeniyle sertleşememe ve bozunmaları sırasında ortaya çıkan yan ürünler nedeniyle olguların bir kısmında enflamasyon ve buna bağlı fistüle yaralara neden olma olasılığı gibi olumsuzluk görülebileceği bildirmiştir. Bu nedenlerle etkinlikleri sınırlı olmaktadır (McKee, et al 2010, Ferguson et al 2014).

vasküler endotel hücrelerinde ROS (serbest/reaktif oksijen radikalleri) seviyesinin artışıyla uzun dönemli organ toksisitesine yol açtığını göstermişlerdir.

Yukarda belirtilen nedenlerle uygulanan bölgeye bağlı olarak mekanik özellikleri, antimikrobiyal etkinliği ve kemik doku rejenerasyonuna katkısı optimum olacak yenilikçi yapay kemik greftlerine gereksinim vardır.

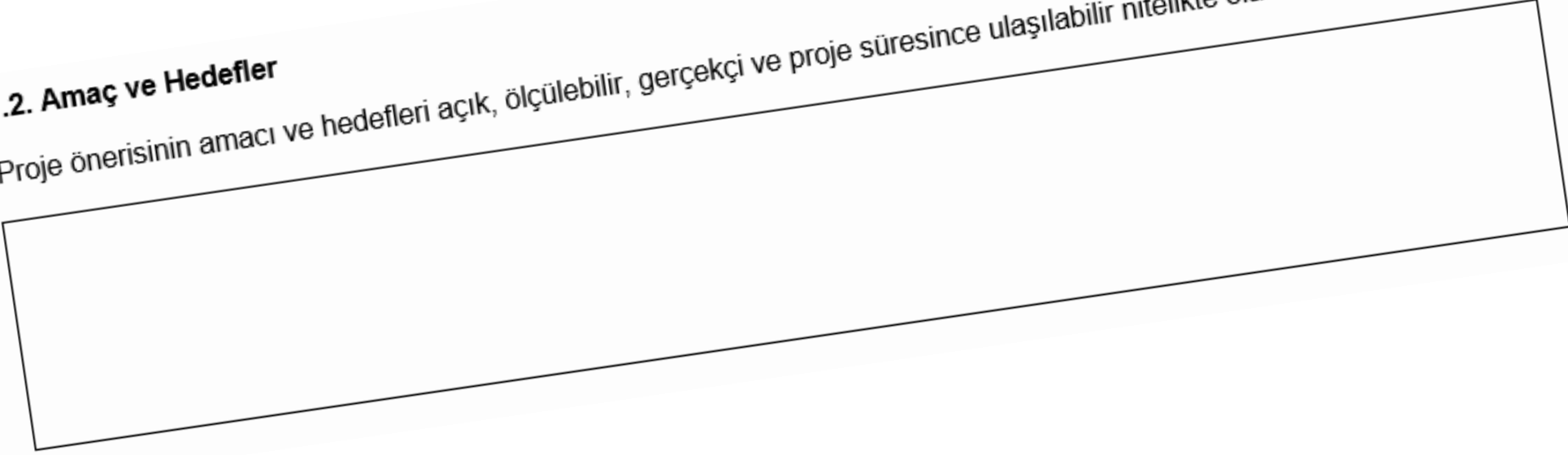
Kortikal kemikte hasar ve havers genişlemesi izlenmiyor. Kemikleşme başlamış.

Sonuç olarak literatür bilgilerine göre enfekte ortamda kullanımının kontrendike olduğu yapay kemik greftlerinin antimikrobiyal özellik kazandırılarak üretilmesi durumunda kronik osteomyelitte kullanımının mümkün olabileceği ve antimikrobiyal özellikli greft olduğu için uygulandığı kemik boşlukta kemik yapımını uyarırken, lokal enfeksiyonu da tedavi edebileceği varsayımı araştırılmaya değer olduğu ortaya konmuştur.

Antibiyotik eklenmiş yapay kemik greftlerinde antibiyotiğin salınım özelliklerinin ve süresinin yetersiz olması, ayrıca antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin çok sık görülmesi sözkonusudur. Geliştirilen greft kalsiyum fosfat bazlı seramik yapı içerisinde gümüş iyonlarının hapsedilerek kontrollü olarak ortama salınması, mikroorganizmaların tolerans geliştirememesi, minimum dozlarda etkili olabilmesi özellikleri ile enfeksiyonu ortadan kaldırırken aynı zamanda kemik rejenerasyonunu katkı sağlayacak biyomalzeme olması nedeniyle özgündür.

1.2. Amaç ve Hedefler

Proje önerisinin amacı ve hedefleri açık, ölçülebilir, gerçekçi ve proje süresince ulaşılabilir nitelikte olacak şekilde yazılır.



Amaç ve Hedefler

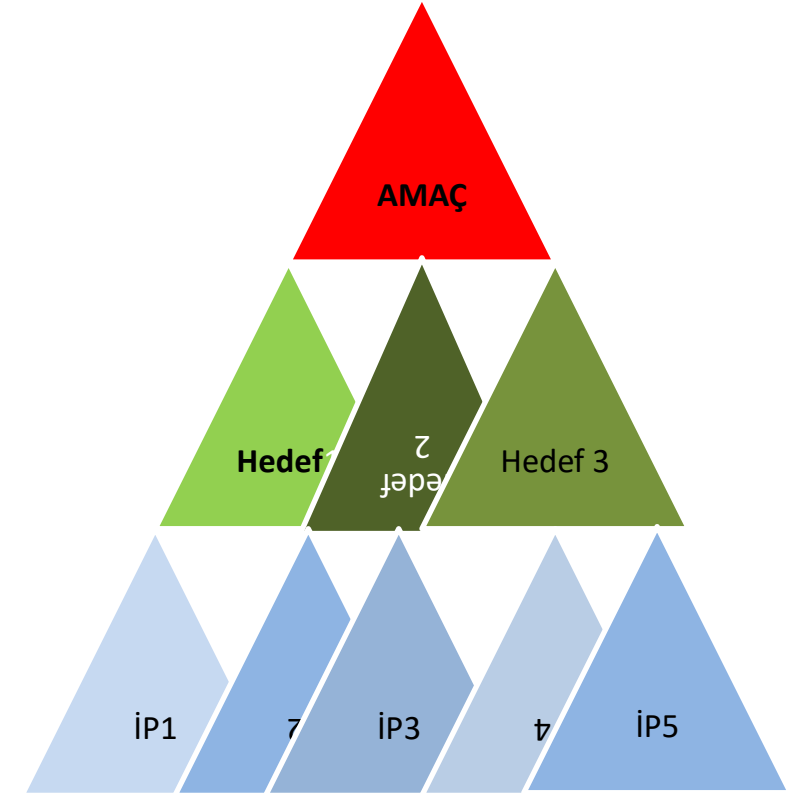


Amaç bir projenin gerçekleştirmeye çalıştığı nihai sonuçtur.

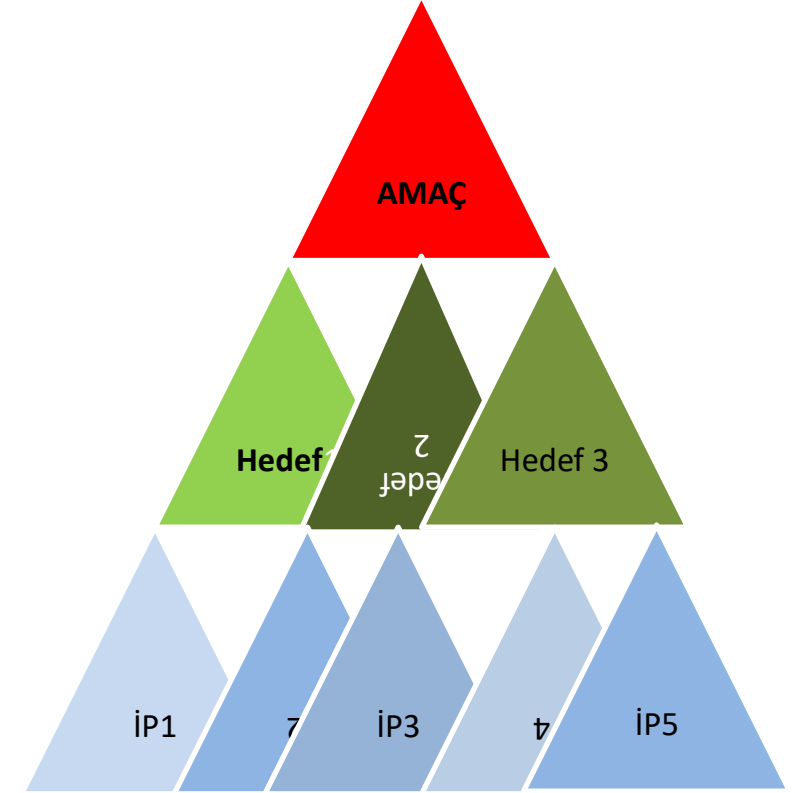
“Bu proje neden yapılıyor?” sorusunun yanıtıdır.

Proje önerilerinde amaç hipotez ile ilişkili olmalıdır.

Hedefler projenin varmaya çalıştığı amaca ulaşma yollarıdır(somut aşamalar).



- Proje önerisinin amacı ve hedefleri açık, ölçülebilir, gerçekçi ve proje süresince ulaşılabilir nitelikte olacak şekilde yazılır.
- Hedefler zorlayıcı olmalı ama ulaşılamaz olmamalıdır. Aynı zamanda ölçülebilir olmalıdır, bu sayede hedeflere ulaşma konusundaki ilerleme gözlemlenebilir ve gerekirse düzeltmeler yapılabilir.



1.2. Amaç ve Hedefler

Proje önerisinin amacı ve hedefleri açık, ölçülebilir, gerçekçi ve proje süresince ulaşılabilir nitelikte olacak şekilde yazılır.

Kalkınma Bakanlığı verilerine göre ülkemizin sağlık harcaması 2013 yılı için 84 milyar TL civarındadır. Son 5 yılda ortopedik cihazlar ve malzemelerin ithali için ülkemiz 1.45 milyar dolar civarında bir kaynağı kullanmıştır. Kronik osteomyelit ve implant ilişkili enfeksiyonlar gibi hem sık görülen hem de hasta ve toplum için çok ciddi sosyoekonomik sıkıntılar oluşturabilen hastalıklarda antimikrobiyal özelliği ile hızla iyileşme ve yüksek osseointegrasyon sağlayarak, tedavi sürelerini kısaltacak, başarı oranı yüksek yapay greft ürünlerin ekonomik olarak üretilebilmesi ve ulusal ve uluslararası sağlık sektöründe kullanılmasının önemi büyüktür.

Farklı disiplinlerden araştırmacıların görev aldığı bu projede, nanoteknolojik yaklaşımlarla özellikleri iyileştirilmiş ve yenilikçi implantlar kapsamında, ARGE destekli yolaklar üzerinden geliştirilmiş antimikrobiyal özellikli seramik biyomalzemenin (gümüş iyon katkılı kalsiyum fosfat temelli yapay kemik grefti) tıbbi ürün olarak geliştirilip üretilmesi ve bu ürünlerin hastalarda denenmesi amaçlanmaktadır.

Projenin hedefleri 1. antimikrobiyal özelliğe sahip yapay kemik grefti olarak kullanılacak gümüş iyon katkılı kalsiyum fosfat temelli seramik tozun ISO 13779 standartlarında sentezlenmesi ve karakterizasyonu. 2. Yapay greftin toksik olup olmadığının in vitro ortamda TS EN ISO 10993 standartlarında gösterilmesi. 3. Yapay greftin antimikrobiyal ve osseointegrasyon özelliklerinin hayvanlarda histolojik ve mikrobiyolojik gösterilmesi. 4. Gönüllü hastalarda normal kullanım koşullarında etkinliğinin ve istenmeyen yan etkilerinin olup olmadığının ortaya konması.

- Projenin ilgili bilim teknoloji alanında mevcut eksiği kapatma yönünde ciddi katkıları olacağı öngörülmüştür.
- Araştırma konusu uluslararası araştırmalarda da yoğun ilgi çekmektedir. Güncel bir soruna çözüm aranmaktadır.
- Üretim tekniği olarak özgün tasarımlar oluşturulabilir nitelikte bir projedir.
- Var olan sistemin yeni modelleme yöntemleriyle iyileştirilmesi hedeflenmektedir.

- Rekabet gücü oluşturabilecek ulusal kaynaklı bir özgün materyal oluşturulmasına yöneliktir.
- Oldukça önemli bir sağlık problemi olan hastalığının patofizyolojisinde araştırılacak olan sorunun çözülmesi alternatif tedavi yaklaşımlarının gelişimine imkan sağlayacaktır.
- yöntemiyle yapılacak olan araştırmaya benzer literatürde herhangi bir çalışma yer almamakta olup, proje özgün bulunmuştur.

2. YÖNTEM

Projede uygulanacak yöntem ve araştırma teknikleri (veri toplama araçları ve analiz yöntemleri dahil) ilgili literatüre atıf yapılarak açıklanır. Yöntem ve tekniklerin projede öngörülen amaç ve hedeflere ulaşmaya elverişli olduğu ortaya konulur.

Yöntem bölümünün araştırmanın tasarımını, bağımlı ve bağımsız değişkenleri ve istatistiksel yöntemleri kapsamı gerekir. Proje önerisinde herhangi bir ön çalışma veya fizibilite yapıldıysa bunların sunulması beklenir. Yöntemlerin iş paketleri ile ilişkilendirilmesi gerekir.

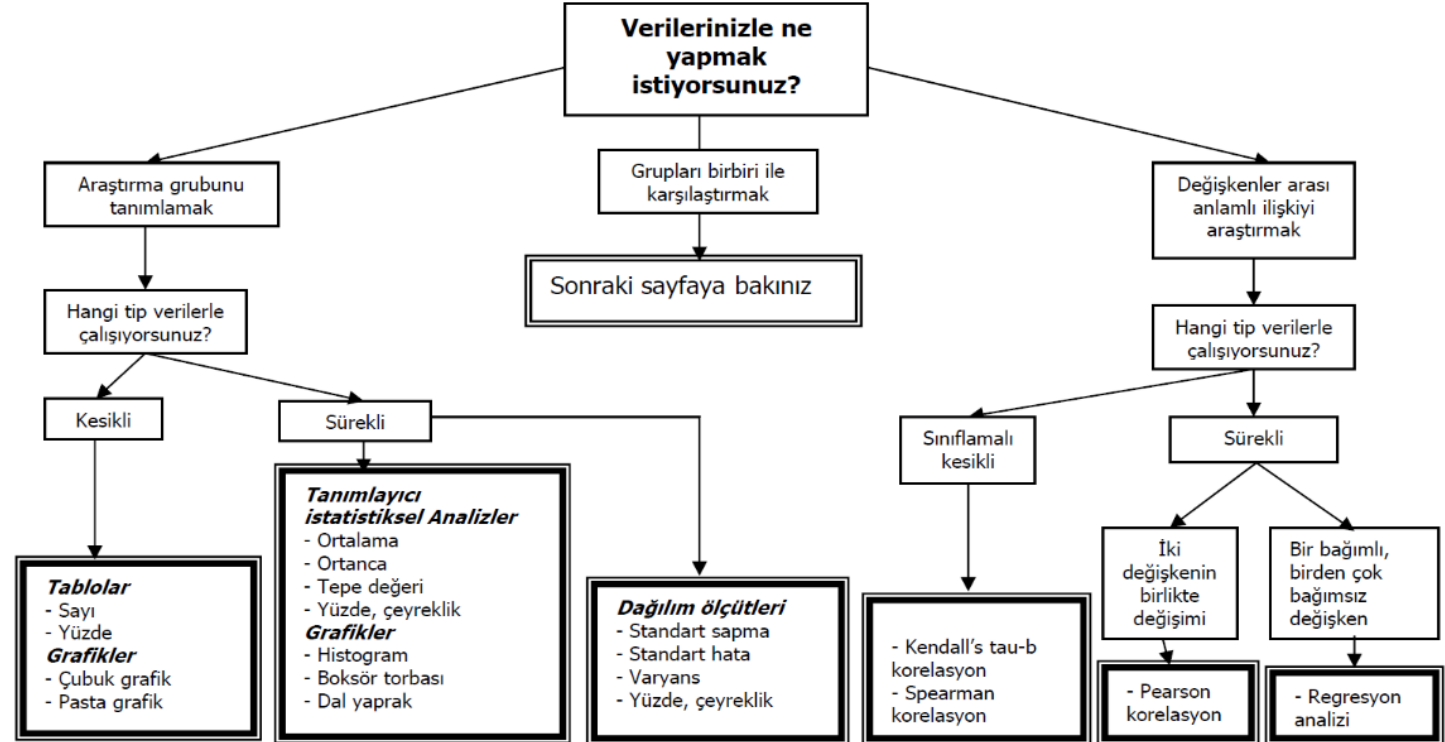
- Doğru, amaca ve hedeflere ulaşmaya en uygun, en kolay gerçekleştirilebilir, mevcut alt yapıya en uygun yöntemler seçilmeli,
- Projede uygulanacak yöntem ve araştırma teknikleri (veri toplama araçları ve analiz yöntemleri dahil) ilgili literatüre atıf yapılarak (gerekirse ön çalışma yapılarak) belirgin ve tutarlı bir şekilde ayrıntılı olarak açıklanmalı ve bu yöntem ve tekniklerin projede öngörülen amaç ve hedeflere ulaşmaya elverişli olduğu ortaya konulmalıdır.
- Disiplinler-arası çalışmalarda iş paketleri uygun bir düzende sıralanmalı ve ilişkilendirilmelidir.
- Mantık ve zaman silsilesi uygun olmalı

- Deney planları mümkün olduğunca açıklayıcı şekiller ve akış planları ile verilmelidir. Esas olan deneysel prosedürlerde sonuca etki eden aşamaların **açık ve kanıta dayalı olarak (literatür, ön veri vb. eşliğinde)** belirtilmesidir
- Gereksiz ve sonucu etkilemeyecek detay ve karmaşıklıktan uzak olmalıdır
- Projede uygulanacak yöntemlerle ilerleme kaydedilememesi durumunda devreye sokulacak alternatif yöntemler de (B planı) belirlenerek ifade edilmelidir.

TIBBİ ARAŞTIRMALARDA İSTATİSTİKSEL YÖNTEM SEÇİMİ

Dr. Cengizhan AÇIKEL, Dr. Selim KILIÇ

- İstatistiksel güç analizi yapılmalı
- Verilerin değerlendirilmesinin hangi istatistik metotlarla yapılacağı tek tek anlatılmalıdır.



Belgin Ünal, DEÜTF Halk Sağlığı AD 2017

YÖNTEM

Projede uygulanacak yöntem ve araştırma teknikleri (veri toplama araçları ve analiz yöntemleri dahil) ilgili literatüre atıf yapılarak açıklanır. Yöntem ve tekniklerin projede öngörülen amaç ve hedeflere ulaşmaya elverişli olduğu ortaya konulur.

Yöntem bölümünün araştırmanın tasarımını, bağımlı ve bağımsız değişkenleri ve istatistiksel yöntemleri kapsamı gerekir. Proje öncesinde herhangi bir ön çalışma veya fizibilite yapıldıysa bunların sunulması beklenir. Yöntemlerin iş paketleri ile ilişkilendirilmesi gerekir.

Bu çalışma, bir tıbbi cihazın (Gümüş İyon Katkılı Kalsiyum Fosfat Temelli Yapay Kemik Grefti) amaçlanan performansı ile kıyaslandığında kabul edilebilir bir risk oluşturup oluşturmadığının değerlendirilmesi amacıyla yapılacak klinik tıbbi cihaz araştırmasıdır. Etik kurul (ESOGU 2345.345) ve yasal izin (TİTCK 2393.934) alınmıştır. Araştırma, açık etiketli, tek sağlık merkezli ve Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından takip edilecektir. Araştırmada kullanılan her türlü implant ve bunların kullanılmasına mahsus cihaz ve malzemeler ile araştırma ile ilgili muayene, tetkik, tahlil ve tedavilerin bedeli TÜBİTAK desteği ile karşılanacaktır. Bu bedel, gönüllüye veya sosyal güvenlik kurumlarına ödenilmeyecektir. Tüm hastalar çalışmadan kaynaklanabilecek bir zarara karşı özel sigorta firması tarafından sigortalanacaktır.

Önce antimikrobiyal seramik toz sentezlenecektir. Daha sonra önceki çalışmalarda elde edilen verilerin uluslararası standartların belirlendiği ölçülerde optimizeasyonu ve genişletilmesi amacıyla in-vitro ve in-vivo çalışmalar gerçekleştirilecektir. Sonraki aşamada bu yapay kemik greftlerin normal kullanım koşullarındaki muhtemel istenmeyen herhangi bir yan etkiyi ve bu etkinin greftin amaçlanan performansı ile kıyaslandığında kabul edilebilir bir risk oluşturup oluşturmadığının değerlendirilmesini için kronik osteomyelit enfeksiyonu ya da implant ilişkili enfeksiyon tanısı almış ve cerrahi girişim uygulanmasına karar verilmiş olan hastalarda klinik uygulama gerçekleştirilecektir. Hastalardan alınan kan ve idrarda gümüş seviyeleri de belirlenecektir.

1. BİYOMALZEME ÇALIŞMALARI

Antimikrobiyal özelliğe sahip gümüş iyon katkılı kalsiyum fosfat temelli yapay kemik grefti elde etmek için öncelikle antimikrobiyal seramik toz sentezlenecektir. Bu tozun hazırlanmasında yaş kimyasal yöntem kullanılacaktır. Kalsiyum hidroksit ilk olarak saf su ile yaklaşık 1 saat karıştırıcı ile karıştırılacaktır. Daha sonra gümüş nitrat saf su içerisinde çözülerek damla damla bu karışıma eklenecektir. Sonrasında potasyum asit yavaş yavaş elde edilen karışıma ilave edilerek pH 5.5 olacak şekilde ayarlanacaktır. Hazırlanan malzeme filtreden süzülerek kek haline getirilecektir. Daha sonra 800°C'de etüvde kurutulacaktır. Kurutulan malzemeler istenilen boyuta getirmek için öğütülecektir. Öğütme sonrası tozların boyut ölçümü, morfolojisi ve kristal yapısı sırasıyla tane boyut ölçüm cihazı, taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve X-ışınları difraksiyonu (XRD) kullanılarak üretilen tozların faz analizi gerçekleştirilecektir.

Sentezlenen toz ile por oluşturacak malzeme karıştırılacak ve daha sonra küp ve çubuk biçiminde 1-5 mm boyutlarında şekil verilecektir. Por yapısı olarak farklı boyutlarda porlu yapılar, boncuklar kullanılacaktır. İstenilen geometride gözenekli grefti üretimi için tozlar bu organiklerle karıştırıldıktan sonra polivinil alkol içeren su ve ile etkileşime sokularak oyun hamuru kıvamına getirilecektir. Elde edilen hamur kıvamındaki malzeme yuvarlanarak küp şeklinde greftler üretilir. Üretilen greftler kuruduktan sonra 1100-1300°C arasında farklı sinterleme sürelerinde (1-3 saat) sinterlenecektir. Üretilen greftlerin gözenek yapısı, por dağılımı, porların bağlantıları, sıcaklık ve süresinin bu özelliklere etkileri taramalı elektron mikroskobu ve stereo mikroskop kullanılarak kontrol edilecektir. X-ray difraksiyon (XRD) yöntemi ile farklı sinterleme sıcaklıklarındaki kompozisyon ve kristal yapı ortaya konacaktır.

Elde edilen verilerin ışığında greft boşluklarının boyutu, boşluk oranı, kalsiyum-fosfat oranı, mekanik dayanım, porların bağlantılı olması gibi optimize etmeye yönelik çalışmalar ISO 12345 standartlarında tamamlanacaktır. Kullanılan gözenek yapısının boyutu ve miktar kontrol edilerek greftin gözenek boyutu, gözenek miktarı ayarlanacaktır. Gözenek boyutu için por oluşturulması, gözenek miktarı için ise gerek teorik yoğunluk hesabından gerekse Arşimet yönteminde faydalanılacaktır. Gözenek miktarı doğrudan greftin mekanik dayanımını etkilemektedir. Greftin mekanik dayanımı basma testi ile ortaya çıkarılacaktır. Belirtilen özelliklerin kontrolü için sinterleme sıcaklığı ve süresinin de optimize edilmesi gereklidir. Sinterleme sıcaklığı ve 1100-1300°C arasında süresi ise 1-3 saat olarak çalışılacaktır. Sıcaklık ve zaman mekanik özelliği kontrol etmesinin yanında kalsiyum fosfata ait fazların (hidroksi apatit, trikalsiyum fosfat) oluşumu ve miktarını da kontrol etmektedir. Yapılacak olan XRD analizleri ile sıcaklık ve süreye bağlı olarak bu fazların oluşumu kontrol edilecektir. Yapay greftlerden gümüş iyon salınım testleri gerçekleştirilecektir.

2. TOKSİKOLOJİK ÇALIŞMALAR ve HAYVAN ÇALIŞMALARI

Gümüş iyon kaplı yapay kemik greftlerin tüm in-vitro hücre analizlerinde insan apoz doku kökenli mezenkimal kök hücreler (İAD-MKH) (ATCC, UK, GIBCO) kullanılacaktır. Bilindiği gibi yeni üretilen ve insanda tedavi amaçlı kullanılacak her türlü biyomedikal cihazların in-vitro toksik testlerinin yapılması, ISO teknik komitesi tarafından hazırlanan "Medikal Cihazların Biyolojik Değerlendirilmesi (British Standard EN ISO 10993-5:2009)" yönetmeliği ile

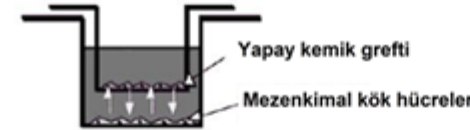
zorunlu kılınmıştır. In-vitro sitotoksik analizleri için ilk olarak yapay kemik grefti, in-vitro ortamı taklit edebilmek için seçtiğimiz hücreler ile aynı ortamda 4 gün boyunca kültür edilecektir. Daha sonra ürettiğimiz kemik greftin bu hücreler üzerinde herhangi bir toksik etkisi olup olmadığı çeşitli analizlerle incelenecektir (WST-1, flow sitometrik CFSE, flow sitometrik Annexin V-PI, immunofloresan Active Caspase-3 analizleri). Yapay kemik greftin osseointegratif ve osseointegrasyon özelliklerinin in-vitro analizi için ikinci olarak aynı zamanda in-vitro ortamı yansıtan kök hücreler bu greft üzerinde kemik oluşumuna indüklenecektir. Böylece yapay kemik greftin kemik ile koordinasyonu ve kemik oluşumuna etkisini inceleyebiliriz.

In-vitro Sitotoksik Analizleri

Bu aşamada ürettiğimiz gümüş iyon kaplı yapay kemik greftin insan apoz yağ dokusundan izole edilmiş mezenkimal kök hücreler (İAD-MKH) üzerindeki etkisi in-vitro ortamda sitotoksik açıdan analiz edilecektir. Gümüş iyon kaplı yapay kemik greftin İAD-MKH'ler üzerindeki toksik etkileri; hücrelerin canlılık ve proliferasyon özellikleri ve apoptoz seviyeleri açısından WST-1, flow sitometrik ile CFSE ve immunohistokimyasal olarak da apoptoz analizleri ile belirlenecektir. Gümüş iyon kaplı yapay kemik grefti ile direkt kültür, indirekt kültür ve yalnız (kontrol) kültür sonrası (n=3) İAD-MKH'lerin canlılığı ve proliferasyonu ve apoptoz seviyelerini tespit etmek için kültürün 4. gününde bu testler uygulanacaktır.

Yapay Kemik Greftin İAD-MKH'ler ile Kültürü

Önceki İAD-MKH'ler trypsin/EDTA (% 0.25) ile trypsinize edilerek kültür kabından kaldırılıp sayılacaktır. Eklilecekleri kültür medyumları ile uygun sayıda re-süspansiyon edilecek ve 6 kuymuklu plakaların (6-well plate) her kuymuğuna 3x10⁵ hücre olacak şekilde eklilecektir. Hücrelerin %70 konfluansına ulaşması için kültüre devam edilecektir. Daha sonra, kontrol ve direkt temaslı kültür için aynımlı kuymuklar hariç (kontrol grubu: yalnız İAD-MKH ve direkt temas grubu) diğer kuymuklardaki İAD-MKH'lerin üzerine 0.4 µm çapında porlara sahip membranlar içeren "kültür insertleri" (ara bölmeler) yerleştirilecektir. Direkt temaslı kültür için doğrudan hücrelerin üzerine ve indirekt kültür için ise insertlerin üzerine gümüş iyon kaplı yapay kemik grefti yerleştirilip 4 gün süreyle kültüre edilecektir. Kontrol grubu kuymuklarına eşit sayıda İAD-MKH eklilecektir. Her deney grubu için 4.günde hücreler trypsin/EDTA (% 0.25) ile trypsinize edilerek kültür kabından ve gümüş iyon kaplı yapay kemik greftinden kaldırılarak WST-1, flow sitometrik ile CFSE ve immunohistokimyasal olarak da apoptoz analizlerine alınacaktır. Her deney 3 kez tekrarlanacaktır. Insertler/ara bölmeler, gümüş iyon kaplı yapay kemik grefti ile İAD-MKH'lerin doğrudan temasını engelleyen yalnızca erişilebilir faktörlerin geçişine izin veren 0.4 µm çapında porlara sahip bir membran içeren yapılarıdır (Şekil.7).



Yapay Kemik Greftin İAD-MKH'ler ile Kültürü Sonrası Analizleri

WST-1 Analizi (Proliferasyon Ve Canlılık Analizi) Canlı ve apoptozin erken evresindeki hücrelerin, nitroreduktaz aracılığıyla WST-1 çözümüyle oluşturduğu reaksiyonda WST-1'in tetrazolium halkası, hücrelerin mitokondriyonlarında bulunan dehidrogenaz enzimlerinin parçalanarak turuncu renkli formazan kristalleri oluşturmakta iken, ölü hücreler formazan kristalleri oluşturamamaktadır. Analizin sonunda oluşan renk spektrofotometrik yöntemle (ELISA mikro-plaka okuyucuda) 480 nm'de ölçülecektir. Kültür kabından ve gümüş iyon kaplı yapay kemik greftinden kaldırılan İAD-MKH'ler WST yöntemiyle canlılık ve proliferasyon analizi ile sitotoksikiteyi belirlemek için her bir gözünde 200 µl medyum ve 1x10⁴/göz İAD-MKH hücre olacak şekilde 96-gözlü plakalara (BD Labware) 3'er göz olmak üzere eklilecektir. Her bir göze 10 µl 2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium (WST)-1 (Boehr Mannheim, Germany) eklenecektir. 37 °C ve % 5 CO₂'de 4 saat inkübe edilecektir. Örneklerin optik densite (OD) değerleri, mikrotiter okuyucuda (microplate reader, ELISA) okuyucuda (Versamax, Sunrise, CA, USA) 480 nm dalga boyunda ölçülecektir.

Flow Sitometrik CFSE Analizi (Proliferasyon Ve Canlılık Analizi) Kültür kabından ve gümüş iyon kaplı yapay kemik greftinden kaldırılan İAD-MKH'ler canlılığı ve proliferasyonunu tespit etmek için kültürün 4. gününde bu test uygulanacaktır. 5 (and 6)-carboxy fluorescein diacetate, succinimid ester (CFSE cell proliferation kit; Invitrogen Molecular Probes, Eugene, OR, USA) işaretlemeye için 10µm CFSE boyası kullanılacaktır. CFSE floresan flow sitometrik ile analiz edilecektir.

Flow Sitometrik Annexin V-PI Analizi (Apoptozik Özelliklerinin Analizi) Kültür kabından ve gümüş iyon kaplı yapay kemik greftinden kaldırılan İAD-MKH'lerdeki apoptoz düzeyi, Annexin V-Propidium iodide (PI) ile işaretlenerek, kültürün

esas olarak güvenlik çalışması olması nedeniyle kontrol grubu oluşturulmamıştır (McKee, et al 2002).

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu okuyup kabul eden, kronik osteoporoz, enfekte non-union yada implant ilişkili enfeksiyon tanısı almış yapay kemik uygulanma endikasyonu olan hastalar
2. 18 yaşından büyük erkek ve kadın (hamile olmayan) hastalar
3. Kalp, akciğer, renal veya karaciğer yetmezliği olmayan hastalar
4. Epilepsi, geçirilmiş kükür atak veya içkemi olmayan hastalar
5. Antibiyotiklere alerjisi olmayan hastalar
6. Vücudunda başka bir gümüşlü implant olmayan, gümüşe karşı bilinen alerji ya da aşırı duyarlılık öyküsü olmayan hastalar
7. Malnütrisyon, diabetes mellitus, polistromiya ve açık kırık gibi ek tanı ile immün savunma mekanizmaları düşük hastalar
8. Oral ya da parenteral kortikosteroidler, metotreksat, siklosporin ya da diğer bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlar kullanan hastalar

Bu hastaların tedavisinde rutin olarak yapıldığı gibi öncelikle enfekte kemik bölgelerinde cerrahi debridman uygulanacak, var ise enfekte implant çıkartılacak, daha sonra ortaya çıkan kemik boşluklar kalsiyum fosfat temelli yapay kemik grefti (gümüş iyon katkılı) ile doldurulacaktır. Stabilizasyon gereken olgularda internal ya da eksternal fiksasyon uygulanacaktır. Cerrahi girişim esnasında ve ilk 24 saatte olmak üzere hastalara rutin parenteral antibiyotik profilaksisi uygulanacak, bunun dışında hastalara standart kronik osteoporoz postoperatif protokolü uygulanacaktır. Tüm hastalara, duyarlılık testlerine göre, adjuvan sistemik antibiyotik verilecektir (1-2 hafta parenteral, 6-8 hafta oral) (McKee, et al. 2010). Kronik osteoporozla iyileşmesi ve kemik doku rejenerasyonu, klinik, hematolojik ve radyolojik olarak değerlendirilecek, hastalarda toksik çalışmalar yapılacaktır.

Radyolojik değerlendirmede Norden ve arkadaşları (1990) tarafından yayınlanmış skorlama kullanılmaktadır. Bu skorlama kriterleri: yeni peristosteal kemik oluşumu, sekestre varlığı, kemik destrüksiyonu, kemik tutulum miktarıdır. Radyolojik değerlendirmenin enfeksiyon tedavisinin değerlendirilmesinde yetersiz olduğu görülürse buna ek olarak hastalarda enfeksiyon tedavisinin değerlendirilmesinde pozitron emisyon tomografi (PET) yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemde [18F] fluordenaşvulose akümülasyonu araştırılarak artmış hücresel aktivitenin osteoporozla mi, greftlenmeye bağlı aseptik kemik iyileşmesine mi bağlı olduğu aydınlatılacaktır.

Hastalarda operasyon öncesi tam kan sayımı, C-Reaktif Protein, Sedim seviyeleri, total bilirubin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kreatinin, üre seviyeleri ile serum ve idrar gümüş seviyesi belirlenecektir. Ameliyattan sonra aynı ölçümler karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını izlemek için 2,4,6,10,14,21,28 günler daha sonra aylık olmak üzere bir yıl süresince izlenecektir. Bu dönemde aylık radyolojik değerlendirme de yapılacaktır. Uygun hastalardan Mass spektrometri ve atomik absorpsiyon spektrometri yöntemleri kullanılarak doku örneklerinde gümüş iyon ölçümleri yapılacaktır. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası kan ve idrar örnekleri toplanacak, örneklerdeki gümüş miktarlarını belirlemek için Anadolu Üniversitesi Çevre Sorunları Uygulama ve Araştırma Merkez laboratuvarındaki mevcut Varian marka 720-ES model indüktif eşleşmiş plazma optik emisyon spektrometresi ICP-OES cihazı kullanılacaktır. Hastaların hastanede yatış süresi kayıt edilecek, postop 12. ayda hastanın hareket sistemi işlevleri, enfeksiyonu ve greft osseointegrasyonu klinik muayene ve radyolojik olarak değerlendirilecektir.



Şekil 8. Yapılacak Tıbbi izlem işlemlerin grafik tasarımı.

Enfeksiyonun eradikasyonu, kemik iyileşmesinin sağlanması ve yapay kemiğin osseointegrasyonu beklenen sonuç parametreleridir. Laboratuvar bulguları ile birlikte, akut yara ve sinüs oluşumunun iyileşmesi, enfeksiyonun sistemik bulgu ve semptomlarının ortadan kaybolması, enfekte bölgedeki ağrının sonlanması enfeksiyon eradikasyonu olarak kabul edilecektir. İki yönlü düz grafide en az 3 kortekste köprüleşme görülmesi, kırık iyileşmesi (union) olarak kabul

edilecektir. Yapay kemiğin osseointegrasyonu da radyolojik olarak değerlendirilecektir. Böylece, gümüş katkılı yapay kemik grefti kullanımının, hastanın klinik izleminde (gidisinde) ve sonuçlarında etkisinin olup olmadığı, tespit edilen gümüş iyon konsantrasyonlarına hasta için toksik olup olmadığı araştırılacaktır.

Çalışmanın Öngörülebilir Riskleri

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gümüş için tüm maruziyet biçimleri toplamında yan etki görülmeyecek günlük sınır olarak (No Observable Adverse Effect Level- NOAEL) 5 µg/kg bw/d vermiştir. Bir insanda ömür boyu toplam alınabilecek 10 gram gümüşün gözlenebilir bir yan etki oluşturmaya başladığını bildirmiştir (WHO 1996). İnsanda kanda 200 ppb gümüş seviyesi normal olarak kabul edilir (Wang, et al 1991). Gümüşün sağlık riski oluşturma olasılığının oldukça düşük olduğu, uzun süreli maruziyetle görülebilecek temel yan etkinin ağrı olduğu, hepatik ve renal enzim sistemlerinde geçici değişiklikler oluşturabileceği, bunun da yaşamı tehdit edici ya da geriye dönüşümsüz doku hasarı oluşturabilecek bir durum olmadığını, kişide kan gümüş seviyesinin >200 µg/L-1 olduğu ya da ileri ağrı olan kişilerde bile geriye dönüşümsüz patolojik karaciğer hasarı olmayacağını bildiren birçok çalışma vardır (Landsman et al. 2010, Carver, et al. 1978, Trop et al. 2006.)

Gümüşün tipik toksik yan etkileri

1. Dermatit ağrısı (cilt renginde mavimsi-gri renk değişikliği)
2. Oküler angiosis
3. Gastroenterik
4. Ateş yüksekliği

Gümüşlü implant kullanılan hastalarla ilgili literatürde, araştırmacılar implant yüzeylerinde kullanılan toplam gümüş kütlesini; Haddad ve arkadaşları 0.33 - 2.89 g arasında, Huetman ve arkadaşları 0.4-1.69 g arasında, Wafa ve arkadaşlarının ise 6 mg olarak bildirmiştir. Söz konusu çalışmalarda gümüş toksitesi ve yan etkileri görülmediği ortaya konmuştur. Bizim yapay kemik greftimizde, bu miktarlardan fazla gümüş olmayacağına hastalarımızda gümüşün tipik toksik yan etkilerinin görüme olasılığının olmadığı düşünülmektedir.

Araştırmanın sonlanım noktası

- Araştırmanın primer sonlanım noktası enfekte kemik dokusunun debridmanı sonrası ortaya çıkan kemik boşluklarına doldurulmuş yapay greftlerin konsolidasyonu, radyolojik iyileşmenin tespiti.
- Gümüş katkılı yapay kemik grefti uygulaması sonrası 12 aylık takip döneminin tamamlanması
- WHO (world health organization) Grade III ve IV yan etki saptanması
- Hastanın çalışmadan ayrılma talebi

- Proje Yönetimi

Yönetim Düzeni (İş Paketleri, Görev Dağılımı ve Süreleri)

Başarı Ölçütleri ve Risk Yönetimi

- Proje Ekibi

Proje Yürütücüsünün Diğer Projeleri ve Güncel Yayınları

Proje Ekibinin Önerilen Proje Konusu İle İlgili Projeleri

- Araştırma Olanakları

- Yürütücü: Projenin her aşamasında %100 sorumlu kişi
- Araştırmacı: Katkı oranı kadar projede yer alan ve çalışan kişi
- Danışman: Özel uzmanlık gerektiren tali bir konuda bilgisinden yararlanan uzman
- Bursiyer: Bilgi-görgü artırma amaçlı projede yer alan kişi (Lisans-yüksek lisans doktora-doktora sonrası)



Proje ekibinin görev sorumlulukları tanımlanmalıdır.

- Paydaş kurum ve kuruluşların belirlenmesi
- Proje ekibinin oluşturulması
 - Takım oluşturma
 - İletişim
 - Motivasyon
 - Görüşmeler
- Çıkar çatışması-çıkar çakışması
- Fikri mülkiyet hakları ve paylaşımı
- Takım çalışması ve profesyonel sorumluluk
- Liderlik / Statülerin belirlenmesi



[illegible]

(*) Çizelgedeki satırlar gerektiği kadar genişletilebilir ve çoğaltılabilir.
(**) Sütun toplamı 100 olmalıdır.
(***) İP'de görev alacak kişilerin isimleri ve görevleri (araştırmacı, danışman, bursiyer ve yardımcı personel) yazılır. Bu aşamada bursiyer(ler)in isimlerinin belirtilmesi zorunlu değildir.

İş-zaman Çizelgesi



İP No	İş Paketi Adı	Projenin Başarısındaki Önemi (%)**	Kim(ler) Tarafından Gerçekleştirileceği(***)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	
1.1	Satın alma, deneysel süreç başlangıcı	5	Doç. Gürbüz (arş. B.)	Ut (acı)	X	X	X																																	
1.2	Tedarik edilen malzemenin biyomalzeme tabanlı kalite kontrolü (SEM, XRD.)	5	Prof. Dr. (arş. B.)	ğan				X	X	X	X	X																												
1.3	Üretilen yapay greftlerin kompozisyon ve kristal yapısının analizleri.	5	Doç. Gürbüz (arş. B.)	Ut (acı)				X	X	X	X	X	X	X																										
1.4	Graft boşlukların boyutu, boşluk oranı, kalsiyum-fosfat oranı, mekanik dayanım, porların bağlantılı olması çalışmaları	5	Prof. Dr. (arş. B.)	ğan				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																						
1.5	Yapay greftlerden gümüş iyon salınım testleri	5	Doç. Gürbüz (arş. B.)	Ut (acı)				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																				
1.6	Hastadan alınan örneklerde gümüş iyon seviye tespiti	5	Prof. Dr. (arş. B.)	ğan									X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
2.1	Proje için gerekli sarf malzeme, plastik malzeme ve hayvanların siparişi ve temini	5	Prof. Dr. (Y. B.)	öse	X	X	X	X																																
2.2	In vitro sitotoksitesite analizleri	5	Doç. Dr. Sarıboya (arş. B.)	ker (macı)				X	X	X	X	X	X	X																										
2.3	Yapay kemik greftinin osseointegrasyon ve özelliklerinin in vitro analizi	5	Yrd. Dr. Uysal (arş. B.)	nur (acı)				X	X	X	X	X	X	X																										
2.4	Yapay kemik greftinin hayvanda enfeksiyon ve osseointegrasyon analizleri	5	Doç. Dr. Sarıboya (arş. B.)	ker (macı)				X	X	X	X	X	X																											
3.1	Hastaların hazırlanması	10	Prof. Dr. (Y. B.)	öse									X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X												
3.2	Hastalara cerrahi uygulama	10	Prof. Dr. (Y. B.)	öse											X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X												
3.3	Tıbbi izlem	30	Prof. Dr. (Y. B.)	öse											X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Windowsu Etkinleştirin
Windowsu etkinleştirmek için

İş Paketleri



3.1.2. İş Paketleri

Proje, izlenebilir ve ölçülebilir hedefleri olan İP'lerden oluşur. İP oluşturulurken birbirileri ile ilişkili görevlerin bir araya getirilmesi beklenir. İP'nin başarılı bir şekilde tamamlanma durumunun izlenebilmesi için her bir İP'nin hedefi, başarı ölçütü ve ara çıktısı/çıktıları somut bir şekilde belirtilir.

Aşağıdaki İP Tablosu, her bir İP için ayrı ayrı hazırlanır. İP sayısına göre tablo çoğaltılabilir.



İŞ PAKETİ TABLOSU

İP No: 1

İP Adı:

İP Hedefi:

İP Kapsamında Yapılacak İşler/Görevler:

- 1.1.
- 1.2.
- 1.3.

Kim(ler) Tarafından Gerçekleştirileceği(*)

- 1.1.
- 1.2.
- 1.3.

İP'nin Başarı Ölçütü: Başarı ölçütü olarak her bir iş paketinin hangi kriterleri sağladığında başarılı sayılacağı ölçülebilir ve izlenebilir şekilde nitel ve/veya nicel olarak belirtilir.

Ara Çıktılar: İP için öngörülen ve başarı ölçütünün gerçekleşeceğini somut olarak gösteren (teknik rapor, liste, diyagram, analiz/ölçüm sonucu, algoritma, yazılım, anket formu, verim, ham veri vb.) ara çıktılara ilişkin bilgi verilir.

- 1.1.
- 1.2.

İP'nin Gerçekleştirilmesi (araştırmacı, danışman, bursiyer ve yardımcı personel) yazılır. Bu aşamada

İŞ PAKETİ TABLOSU	
İP No: 1	İP Adı: BİYOMALZEME ÇALIŞMALARI
İP Hedefi: Antimikrobiyal özelliğe sahip gümüş iyon katkılı kalsiyum fosfat temelli yapay kemik grefti elde etmek	
İP Kapsamında Yapılacak İşler/Görevler:	Kim(ler) Tarafından Gerçekleştirileceği(*)
1.1. Satın alma, deneysel süreç başlangıcı. 1.2. Biyomalzeme tabanlı kalite kontrolü (SEM, XRD). 1.3. greftlerin kompozisyon ve kristal yapısının analizleri. İsterler doğrultusunda üretim analizi. 1.4. Greft boşlukların boyutu, boşluk oranı, kalsiyum-fosfat oranı, mekanik dayanım, porların bağlantılı olması 1.5. Yapay greftlerden gümüş iyon salınım testleri 1.6. Hastadan alınan örneklerde gümüş iyon seviye tespiti	1.1. Doç. Dr. [Redacted] üz(Araştırmacı) Bursiyer 1 1.2. Prof Dr A [Redacted] (araştırmacı) Bursiyer 1 1.3. Doç. Dr. [Redacted] üz(Araştırmacı) Bursiyer 1 1.4. Prof Dr A [Redacted] (araştırmacı) Bursiyer 1 1.5. Prof Dr A [Redacted] (araştırmacı) Bursiyer 1 1.6. Doç. Dr. [Redacted] üz(Araştırmacı) Bursiyer 1
İP'nin Başarı Ölçütü: Başarı ölçütü olarak her bir iş paketinin hangi kriterleri sağladığında başarılı sayılacağı ölçülebilir ve izlenebilir şekilde nitel ve/veya nicel olarak belirtilir.	
ISO 13485 standartlarını tam olarak karşılanması	
> %95 TriCalciumPhosphate, 550 µm çapında gözenekler, %60-80 toplam gözenek hacmi	
Ara Çıktılar: İP için öngörülen ve başarı ölçütünün gerçekleşeceğini somut olarak gösteren (teknik rapor, liste, diyagram, analiz/ölçüm sonucu, algoritma, yazılım, anket formu, verim, ham veri vb.) ara çıktılarına ilişkin bilgi verilir.	
1.1. Satın alınan malzeme /cihaz faturaları 1.2. Analiz/ölçüm sonucu 1.3. Analiz/ölçüm sonucu 1.4 Analiz/ölçüm sonucu 1.5. Ham veri 1.6. Ham veri	

Risk Yönetimi (B-planı) Tablosu



3.2. Risk Yönetimi

Projenin başarısını olumsuz yönde etkileyebilecek riskler ve bu risklerle karşılaşıldığında projenin başarıyla yürütülmesini sağlamak için alınacak tedbirler (B Planı) ilgili iş paketleri belirtilerek ana hatlarıyla aşağıdaki Risk Yönetimi Tablosu'nda ifade edilir. Projenin araştırma sorusu ve/veya hipoteziyle ilgili yaşanabilecek riskler dikkate alınır. B planının uygulanması projenin temel hedeflerinden ve özgün değerinden sapmaya yol açmamalıdır. B planına geçilmesi durumunda yöntem değişikliğine gidiliyor ise bu durum ayrıntılandırılmalıdır. Risk öngörülmeleyen iş paketleri bu bölümde yer almaz.

RİSK YÖNETİMİ TABLOSU (*)

Risk(ler)in Tanımı		Alınacak Tedbir (ler) (B Planı)
İP No		
1		

(*) Tablodaki satırlar gerektiği kadar genişletilebilir ve çoğaltılabilir.

RİSK YÖNETİMİ TABLOSU (*)

İP No	Risk(ler)in Tanımı	Alınacak Tedbir (ler) (B Planı)
1.2	Anadolu Üniversitesi malzeme mühendisliğinde bulunan SEM, XRD cihazların arıza durumu	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi alt yapısı kullanılacaktır
1.4	Üretilen <u>greftlerin mekanik dayanımının standartların altında olması</u>	<u>Greft boşluklarının boyutu ve boşluk oranı değiştirilerek tekrar üretilecek</u>
1.5	<u>Greft boşlukların, porların bağlantılı olmaması</u>	<u>Por oluşturmak için polystyrene boncuklar kullanılacaktır</u>
1.6		

RİSK YÖNETİMİ TABLOSU (*)

İP No	En Önemli Risk(ler)	B Planı
2	Projemiz çerçevesinde hücre kültürü temelli çalışmalar yürütülecektir; güvenilir ve kaliteli sonuçlar elde edebilmek için kontaminasyonsuz, orijinal hücre hattında çalışmak gerekmektedir. Dolayısıyla kontaminasyon en önemli sorun olarak karşımıza çıkabilir.	Bu durumun engellenebilmesi için ilk ay hücrelerin yetiştirilmesi ve temiz bir şekilde stoklanması, laboratuvara giriş çıkışların kontrollü bir şekilde olması sağlanacaktır. Hücre stokları -86°C ve sıvı azot gibi farklı saklama koşullarında tutulacaktır. Denemeler süresince en az ayda bir olmak üzere kontaminasyon kontrolleri (bakteri ve mikoplazma kontrolü gibi) yapılacaktır. Herhangi bir kontaminasyon durumunda ortamın ve kabinin temizlenmesi sağlanacak, temiz olan hücre stokları ile çalışmalara devam edilecektir. Bütün gayretlere rağmen kontaminasyon probleminin aşamadığı durumda proje danışmanımızın bölümündeki hücre kültürü laboratuvarı olanaklarından da çok acil durumlarda faydalanılması konusunda mutabık kalınmıştır.
8-9	Westernlerde ve immünoflöresanda kullanılacak olan antikorların son derece iyi çalışıyor olmaları gerekmektedir.	Projemizin ilk altı ayında ticari olarak satın alınan antikorların bu metodolojilerde çalışıyor olduğunun gösterilmesi için optimizasyonlar gerçekleştirilecek, kullanacağımız antikorlarda sorun çıkması durumunda farklı markadaki antikorların kullanımı sağlanacaktır.
6-7-9	Projemizde çalışılması öngörülen sinyal yolağında rol oynayan moleküllerin seviyelerinde ve aktivitelerinde beklenen değişiklikler gözlenemeyebilir.	Bu durumda mikroarray analizleri sonucu ekspresyonu değişen hedef genler ile çalışmalara devam edilecektir.
10	İmmünopresipitasyon denemelerinde, bor ve türevleri varlığında ve/veya yokluğunda protein komplekslerindeki değişikliklerin gösterilmesi aşamasında doğal protein miktarları yetersiz kalabilir.	Bu durumda ekspresyon plazmidleri aracılığıyla geçici transfeksiyonlar yapılarak ilgilenilen proteinin miktarı artırılacak ve bu şekilde daha yüksek miktarda proteinlerin çökmesi sağlanacaktır.

(*) Tablodaki riskler öncelikle bu kadar azaltılabilir ve engellenebilir.

3.3. Araştırma Olanakları

Projenin yürütüleceği kurum ve kuruluşlarda var olan ve projede kullanılacak olan altyapı/ekipman (laboratuvar, araç, makine-teçhizat, vb.) olanakları belirtilir.

ARAŞTIRMA OLANAKLARI TABLOSU (*)

Kuruluştaki Bulunan Altyapı/Ekipman Türü, Modeli (Laboratuvar, Araç, Makine-Teçhizat, vb.)	Projede Kullanım Amacı

(*) Tablodaki satırlar gerektiği kadar genişletilebilir ve çoğaltılabilir.

ARAŞTIRMA OLANAKLARI TABLOSU (*)

Kuruluşta Bulunan Altyapı/Ekipman Türü, Modeli (Laboratuvar, Araç, Makine-Teçhizat, vb.)	Projede Kullanım Amacı
Tane boyut ve yüzey yükü ölçüm cihazı (Zeta Sizer)/Malvern Mastersizer 2000	Hazırlanacak olan tozların boyut dağılımının ölçülmesi ve zeta potansiyelinin belirlenmesi
Geçirimli elektron mikroskobu (TEM)/JEOL	Üretilen tozların ve kaplanmış implantların atomik boyutta analizi, yapı özellik ilişkisinin ortaya konulması, yapılan kaplamaların arayüz etkileşiminin atomik seviyede belirlenmesi
EDX detektörlü Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)/Zeiss Evo 50 EP ve Zeiss Supra	Üretilen tozların mikroyapı ve kimyasal analizlerinin belirlenmesi, , EDX ile tozların kimyasal analizleri
X-Işınları Difraktometresi/Rigaku Rint ve Bruker Advanced D8	Üretilen metal iyon katkılı kalsiyum fosfat tozların faz analizlerinin belirlenmesi
X-Işınları Floresans Spektroskopisi (XRF)/Rigaku ABC	Sıcaklığa bağlı kompozisyon değişimleri, oksit bileşimlerinin belirlenmesi
Atomik Kuvvet Mikroskobu/Veeco Multimode	Yapılan implantların yüzey pürüzlüğünün ölçülmesi
Sertlik ölçüm cihazı	İmplant yüzey sertliğinin belirlenmesi

(*) Tablodaki satırlar gerektiği kadar genişletilebilir ve çoğaltılabilir.



4. YAYGIN ETKİ

Proje başarıyla gerçekleştirildiği takdirde projeden elde edilmesi öngörülen çıktılar, bu çıktılarının paylaşımı ve yayılımına yönelik faaliyet(ler)/ürün(ler)/hizmet(ler) ile projeden oluşması öngörülen etkiler kısa ve net cümlelerle ilgili bölümde belirtilmelidir.

4.1. Projeden Elde Edilmesi Öngörülen Çıktılara İlişkin Bilgiler

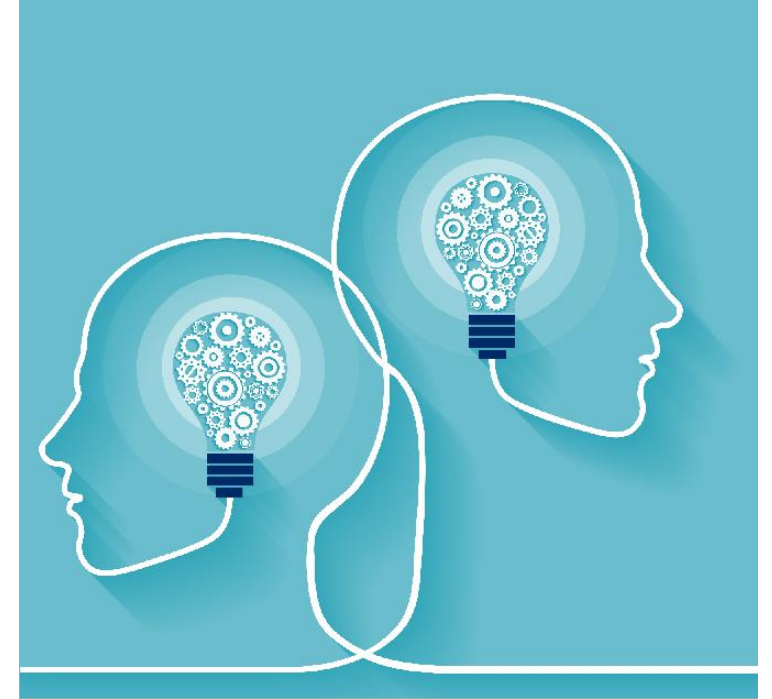
Bu bölümde, projeden elde edilmesi öngörülen çıktılara yer verilmelidir. Söz konusu çıktılar, amaçlarına göre belirlenen kategorilere ayrılarak belirtilmeli, nicel gösterge ve hedeflere dayandırılmalı ve varsa bu çıktıları kullanacak kurum/kuruluş(lar)a ilişkin bilgi verilmelidir. Her bir çıktının elde edilmesinin öngörüldüğü zaman aralığı belirtilmelidir.

Çıktı Türü	Öngörülen Çıktı (lar)	Çıktının Elde Edilmesi için Öngörülen Zaman Aralığı (*)
Bilimsel/Akademik Çıktılar (Bildiri, Makale, Kitap Bölümü, Kitap vb.):		
Ekonomik/Ticari/Sosyal Çıktılar (Ürün, Prototip, Patent, Faydalı Model, Üretim İzni, Tescil, Görsel/İşitsel Arşiv, Envanter/Veri Tabanı/Belgeleme Üretimi, Spin-off/Start- up Şirket vb.):		
Araştırmacı Yetiştirilmesi ve Yeni Proje(ler) Oluşturulmasına Yönelik Çıktılar (Yüksek Lisans/Doktora/Tıpta Uzmanlık/Sanatta Yeterlik Tezleri ve Ulusal/Uluslararası Yeni Proje vb.):		

(*) Proje başlangıcından itibaren 6 aylık süreler halinde belirtilmelidir (Örn. 0-6 ay/6-12 ay/12-18 ay, Proje sonrası vb.).

Proje başarıyla gerçekleştirildiği takdirde projeden

- Nitelikli akademik yayın,
- Patent/tescil,
- Faydalı model,
- Lisans,
- Yeni şirket kurulması,
- Araştırmacı yetiştirilmesi,
- Yeni proje üretilmesi,
- Farklı bilim/teknoloji alanlarında kullanılabilme



gibi çıktı ve sonuçların elde edilebilme potansiyeli ne düzeydedir?

PROJEDEN BEKLENEN YAYGIN ETKİ TABLOSU

Yaygın Etki Türleri	Projede Öngörülen/Beklenen Çıktı, Sonuç ve Etkiler
Bilimsel/Akademik (Makale, Bildiri, Kitap)	1. İnsan biyolojik materyallerine erişimdeki zorluk ve etik kısıtlamalardan dolayı bu araştırmadaki gibi biyolojik örneklerin yüksek çıktı verebilecek kapasitedeki araştırmalarda verimli kullanımı önem arz etmektedir. Omiks teknolojilerinin kullanılacağı bu çalışma ile insan biyolojik örneklerinin verimli kullanımı mümkün olacaktır. Özellikle metabolomiks minimum örneklerle maksimum veri elde edilen bir analiz yöntemidir. Bilhassa sağlıklı donörlerden elde edilen insan kemik iliği materyallerinin etik kurul izni çerçevesinde kullanım imkanı olması, eşsiz öneme sahiptir.
	Son derece değerli insan biyolojik materyalinden bu teknolojiler kullanılarak elde edilen veriler tüm araştırmacıların kullanımı için referans teşkil edecektir. 2. Kemik iliği- MKH transkriptom ve metabolom analizi için ilk olma özelliğini taşıyan bir çalışmadır. 3. Sağlıklı niş özelliklerinin detaylı tanımlanması hastalık patofizyolojisinin anlaşılmasında da karşılaştırmalı analizler için temel teşkil edecektir.
Ekonomik/Ticari/Sosyal (Ürün, Prototip Ürün, Patent, Faydalı Model, Üretim İzni, Çeşit Tescilli, Spin-off/Start- up Şirket, Görsel/İşitsel Arşiv, Envanter/Veri Tabanı/Belgeleme Üretimi, Telif Konu Olan Eser, medyada Yer Alma, Fuar, Proje Pazarı, Çalıştay, Eğitim vb. Bilimsel Etkinlik, Proje Sonuçlarını Kullanacak Kurum/Kuruluş, vb. diğer yaygın etkiler)	1. İnsan kemik iliği nakli donörlerinden kemik iliği toplanması sırasında hangi anatomik bölge/nişin hematopoez potansiyeli açısından daha verimli sonuçlar verebileceğine dair ilk verilerin elde edilmesi sağlanacaktır. 2. Farklı nişlerin detaylı karakterizasyonu sayesinde kemik iliği toplama tekniklerinde yeni uygulamalara gidilerek kemik iliği transplantasyonunda engraftmanın artırılmasına katkı sağlanabilir. Böylelikle, hastalarda daha az biyolojik örnekten yola çıkarak çok daha iyi sonuçlar elde edilmesine yol açabilir. 3. Bu çalışmada literatürdeki diğer niş çalışmalarından farklı olarak insan örnekleri araştırılacaktır. Bu da klinik uygulamalar için hayvan modellerinde yapılan çalışmalara nispeten çok daha doğru ve güvenilir bilgiler elde edilmesine katkı sağlar. 4. Rejeneratif tıp açısından Kİ-MKH'lerin ayrıntılı karakterizasyonları tamamlanmış olacak ve ihtiyaca yönelik hücre popülasyonlarından zengin kemik iliği bölgelerinin secilmesinde

Çıktı Türü	Öngörülen Çıktı (lar)	Çıktının Elde Edilmesi için Öngörülen Zaman Aralığı (*)
Bilimsel/Akademik Çıktılar (Bildiri, Makale, Kitap Bölümü, Kitap vb.):	Projenin biyomalzeme ve toksikoloji ile klinik çalışma alanlarında SCI kapsamında 2 adet makale ile 3 adet bildiri sunma potansiyeli olduğu değerlendirilmektedir	Bildiriler 24-30 ay Makaleler proje sonrası
Ekonomik/Ticari/Sosyal Çıktılar (Ürün, Prototip, Patent, Faydalı Model, Üretim İzni, Tescil, Görsel/İşitsel Arşiv, Envanter/Veri Tabanı/Belgeleme Üretimi, Spin-off/Start- up Şirket vb.):	Üniversite Teknokentinde start-up şirket kurulması planlanmaktadır. Patent başvurusu yapılacaktır	12-24 ay 24-30 ay
Araştırmacı Yetiştirilmesi ve Yeni Proje(ler) Oluşturulmasına Yönelik Çıktılar (Yüksek Lisans/Doktora/Tıpta Uzmanlık/Sanatta Yeterlik Tezleri ve Ulusal/Uluslararası Yeni Proje vb.):	1 adet doktora tezi 1 adet Tıpta uzmanlık tezi Çok merkezli yeni klinik çalışma planlanmaktadır	24-30 ay proje sonrası

Proje Çıktılarının Paylaşımı ve Yayılımı



4.2. Proje Çıktılarının Paylaşımı ve Yayılımı

Proje faaliyetleri boyunca elde edilecek çıktıların ve ulaşılacak sonuçların ilgili paydaşlar ve olası kullanıcılara ulaştırılması ve yayılmasına yönelik yapılacak olan toplantı, çalıştay, eğitim, web sitesi, medya, fuar, proje pazarı ve benzeri etkinlikler aşağıdaki tabloda verilmelidir.

PROJE ÇIKTILARININ PAYLAŞIMI VE YAYILIMI TABLOSU (*)

Etkinlik Türü (Toplantı, Çalıştay, Eğitim, Web Sayfası, Görsel/Yazılı/Sosyal Medya, Fuar, Proje Pazarı vb.)	Paydaş / Olası Kullanıcılar	Etkinliğin Zamanı ve Süresi

(*) Tablodaki satırlar gerektiği kadar genişletilebilir ve çoğaltılabilir.

4.3. Projeden Oluşması Öngörülen Etkilere İlişkin Bilgiler

Proje başarıyla gerçekleştirildiği takdirde projeden oluşması öngörülen

- Toplumsal/kültürel etki,
- Ekonomik etki,
- Ulusal Güvenlik etkisi

Proje Başvuru Sistemi (PBS)'nde seçilen 11. Kalkınma Planı hedefleri ve politikaları çerçevesinde hedef kitle/alan belirtilerek açıklanmalıdır. Beklenen etkiler doğrulanabilir ve ölçülebilir olmalıdır. Etkilerin oluşma zamanına ilişkin öngörüler belirtilmelidir.

Etki Türü	Öngörülen Etki Türü ve Kalkınma Planıyla İlişkisi	Etkinin Oluşması Öngörülen Zaman (*)
Toplumsal/Kültürel Etki: • Yaşam Kalitesine Katkı, • Sürdürülebilir Çevre ve Enerjiye Katkı, • Refah veya Eğitim Seviyesinin İyileştirilmesine Katkı, • Ülke ya da Dünya Düzeyinde Önemli Bir Sosyal Soruna Getirilecek Çözümler vb. • Proje Sonuçlarını Uygulayan Kurum/Kuruluş		
Ekonomik Etki: • Potansiyel Sektörel Uygulama Alanları, • Küresel Pazar Öngörüler, • İstihdam Katkısı, • Rekabetçilik (İhracata Etkisi, İthal İkamesi, Yabancı Sermaye Yatırımının Tetiklenmesi vb.)		
Ulusal Güvenlik Etkisi: • Siber güvenlik, • Enerji güvenliği, • Güvenliği,		

Öngörülen Zaman (Örn. 0-6 ay/6-12 ay/12-18 ay, Proje sonrası vb.)

UYARI: Proje örnekleri; bütünlük arz eden ideal bir proje anlamına gelmemekle birlikte, araştırmacılara proje yazımında yardımcı olmak ve fikir vermek amacı ile daha önce TÜBİTAK'a sunulan çeşitli projelerden alıntılar yapılarak oluşturulmuştur.

EK-1: KAYNAKLAR

Bu bölümde, proje önerisinde yararlanılan kaynakların listesi <http://www.tubitak.gov.tr/ardeb-kaynakca> sayfasındaki açıklamalara uygun olarak verilmeli ve bu kaynaklara metin içerisinde atıf yapılmalıdır

- [1] Airasian, P. W. 1996. "Assessment in the Classroom", McGraw-Hill, Inc., New York.
- [2] Akı, F.N., Gürel, Z., Mutsu, C., ve Oğuz, O. 2005. "Fen Bilimleri Eğitiminde Bilgisayar Kullanımının Öğrenciler Üzerine Etkisi", İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 4(7),47-58.
- [3] Aschermann, J. R. 1999. "Electronic portfolios: Why? what? how? Proceedings of the Society for Information Technology & Teacher Education", 10th International Conference, 1790-1795.
- [4] Barlet, A. 2002. "Preparing preservice teachers to implement performance assessment and technology through electronic portfolios", Action in Teacher Education, 24(1), 90-97.
- [5] Barton, J. ve Collins, A. 1997. "Portfolio assessment: A handbook for educators", Menlo Park, CA: Addison-Wesley Publishing Co.
- [6] Brown, J.D. ve Hudson, T. 1998. "The alternatives in language assessment", Tesol Quartely, 32, 657.
- [7] Butler, S.M. ve McMunn N.D. 2006. "A teacher's guide to classroom assessment: understanding and using assessment to improve student learning", First Edition, San Francisco : Jossey-Bass
- [8] Callı, I., Torkul, O. ve Taşbaşı, N. 2003. "İnternet Destekli Öğretimde Kullanılmak üzere Web Erişimli Veri Tabanı Yönetim Sistemiyle Ölçme ve Değerlendirme Sistemi Tasarımı", TOJET, 2 (3), 13.
- [9] Cengizhan, S. 2007. "Proje Temelli Ve Bilgisayar Destekli Öğretim Tasarımlarının; Bağımlı, Bağımsız Ve İşbirlikli Öğrenme Stillerine Sahip Öğrencilerin Akademik Başarılarına Ve Öğrenme Kalıcılığına Etkisi" Türk Eğitim Bilimleri Dergisi 5(3) 377-

EK-2: BÜTÇE ve GEREKÇESİ

Aşağıdaki Genel Bütçe Tablosu ve TÜBİTAK'tan Talep Edilen Bütçe Tablosu eksiksiz olarak doldurulur. Genel Bütçe Tablosu'nun TÜBİTAK'tan Talep Edilen Katkı kısmındaki toplamlarla TÜBİTAK'tan Talep Edilen Bütçe Tablosundaki ana toplamların aynı olması gerekir. TÜBİTAK'tan talep edilen desteğin her bir kalemi için ayrıntılı gerekçe ve teknik bilgiler verilir. **Başvuru aşamasında proforma veya teknik şartname sunulmasına gerek bulunmamaktadır. Proje önerisinin desteklenmesi durumunda ilgili proforma veya teknik şartname talep edilecektir.** Sarf giderleri için, projede gerekliliğinin değerlendirilmesine imkân veren ayrıntıda liste verilmesi yeterlidir. Eğer varsa, öneren kuruluş veya destekleyen diğer kuruluş katkıları, bu katkıların niteliği ve miktarının açıkça belirtildiği, ilgili kuruluş yetkilisi ya da yetkilileri tarafından imzalanmış destek mektupları da projenin desteklenmesi durumunda talep edilecektir.

GENEL BÜTÇE TABLOSU (TL) (*)

Katkı Kaynağı	Makine ve Teçhizat Giderleri (06.1 + 06.3)	Sarf Giderleri (03.2)	Hizmet Alımları (03.5)	Temsil ve Tanıtma Giderleri (03.6)	Seyahat Giderleri (03.3 + 03.4)	Bursiyer Ücretleri (05.4)	Geçici İşçi Ücretleri (Yardımcı Personel) (01.3)	TOPLAM
TÜBİTAK'tan Talep Edilen Katkı								
Öneren Kuruluş Katkısı								
Destekleyen Diğer Kuruluş Katkısı (**)								
TOPLAM								

TÜBİTAK tarafından hesaplanarak proje bütçesine ilave edilir. Katkılar eklenerek bu destekler belirtilir.

- Bütçe iyi gerekçelendirilmelidir.
- İstenilenlerin proje ile ilgisi açıkça belirtilmelidir.
- Proje ile ilgisiz teçhizat, sarf malzemesi, seyahat vb yazılmamalı.
- Makul fiyatlandırma yapılmalı, abartılı rakamlardan kaçınılmalıdır.
- Ağır maliyetli teçhizat yerine mümkünse hizmet alımı tercih edilmelidir.

GENEL BÜTÇE TABLOSU (TL) (*)

Katkı Kaynağı	Makine Teçhizat (06.1 + 06.3)	Sarf Malzemesi (03.2)	Hizmet Alımı (***) (03.5 + 03.6)	Seyahat (03.3)	Bursiyer (05.4)	Yardımcı Personel (01.3)	TOPLAM
TÜBİTAK'tan Talep Edilen Katkı	35.900	99620	52.800 + 7.500	35.820 + 10.000	100.800		342.440
Öneren Kuruluş Katkısı							
Destekleyen Diğer Kuruluş Katkısı (**)							
TOPLAM	35.900	99620	60.300	45.820	100.800		342.440

TÜBİTAK'TAN TALEP EDİLEN BÜTÇE TABLOSU

(Bu tabloda sadece TÜBİTAK'tan talep edilen desteklerin nitelikleri ve miktarları ayrıntılı ve gerekçeli olarak belirtilir. Lütfen ilgili açıklamalara dikkat ediniz. Tablodaki satırlar ihtiyaç duyuldukça çoğaltılabilir ve yazım alanları genişletilebilir.)

Makine ve Teçhizat Giderleri (06.1 + 06.3)			
Adı / Markası / Modeli / Adedi	Kullanım Gerekçesi	Teknik Özellikler*	Bedeli** (TL)

(*) Proforma veya teknik şartnamede ilgili makine/teçhizata ilişkin yer alan her türlü bilgi bu kısımda sunulur.

(**) Türkiye temsilcisi aracılığıyla yapılmayan alımlar için alımların yurt dışı olduğu belirtilerek tüm masraflar dahil (gümrük bedeli, vergiler, nakliye) bedel yazılır. Yurt içi alımlarda KDV dahil bedeli yazılır. Döviz cinsinden alınan proforma faturaların TL cinsinden karşılığı hesaplanırken fatura tarihindeki T.C. Merkez Bankası efektif satış kuru esas alınır ve öneride mutlaka belirtilir.

Sarf Giderleri* (03.2)		
Adı	Kullanım Gerekçesi	Bedeli** (TL)

(*) Sarf giderleri için, projede gerekliliğinin değerlendirilmesine imkân veren ayrıntıda liste verilmesi gerekir.

(**) Türkiye temsilcisi aracılığıyla yapılmayan alımlar için alımların yurt dışı olduğu belirtilerek tüm masraflar dahil (gümrük bedeli, vergiler, nakliye) bedel yazılır. Yurt içi alımlarda KDV dahil bedeli yazılır.

Alınması Önerilen Makine – Teçhizat (*) (06.1 + 06.3)

Adı / Modeli	Alım Türü	Kullanım Gerekçesi	Bedeli (TL)
Soğutmalı Masaüstü Santrifüj (Thermo Scientific) Sabit Açılı Rotor(6x100 ml) ADAPTER 6 X15 ML	☒ Yurt içi ☐ Yurt dışı	Santrifüj uygulanarak organik çözücü içindeki bağlanmamış lipit polimer ve etkin maddelerin hazırlanan lipozom, polimerik nanopartikül ve lipit polimer hibrid nanopartikül ilaç taşıyıcı sistemlerden ayrılması sağlanır.	30.000 (KDV dahil)
Büchi Marka R3 Basic Model Rotary Evaporator Kat. No: 1103011V0	☒ Yurt içi ☐ Yurt dışı	Lipozom, polimerik nanopartikül ve lipit polimer hibrid nanopartikül taşıyıcı sistemlerin hazırlanmasında organik çözücüler kullanılacaktır. Bu sistemler oluştuktan sonra kalan çözücülerin uçurulması için evaporatör kullanılması gerekmektedir.	5.500 (KDV dahil)
Akım Gözlem İstasyonu Verisi	☒ Yurt içi ☐ Yurt dışı	Taşkın tehlike analizlerinde kullanılacaktır.	400 (% 50 indirimli hali)

Alınması Önerilen Sarf Malzemesi (*) (03.2)

Adı	Alım Türü	Kullanım Gerekçesi	Bedeli (TL)
GEMZAR®	☒ Yurt içi ☐ Yurt dışı	Ticari preparat	1250
Gemsitabin HCl	☒ Yurt içi ☐ Yurt dışı	Etkin madde	7500
Elacridar	☒ Yurt içi ☐ Yurt dışı	P-gp inhibitörü	3576
MCF-7	☒ Yurt içi ☐ Yurt dışı	İn vitro kanser hücresinde yapılacak deneylerde kullanılacak meme kanseri hücresi	3690
MDA-MB-231	☒ Yurt içi ☐ Yurt dışı	İn vitro kanser hücresinde yapılacak deneylerde kullanılacak meme kanseri hücresi	3690
Poli (laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) (75:25) (Ester bağlı)	☒ Yurt içi ☐ Yurt dışı	Polimerik nanopartikül ve LPHNP taşıyıcı sistemlerde içteki çekirdek tabakayı hazırlamak için	1480
PLGA (75:25) (Asit bağlı)	☒ Yurt içi ☐ Yurt dışı	Polimerik nanopartikül ve LPHNP taşıyıcı sistemlerde içteki çekirdek tabakayı hazırlamak için	1465

Hizmet Alımları (03.5)			Bedeli (TL)
Hizmet Alımı Türü	Nereden/Kimden Alınacağı	Gerekçesi ve Kapsamı*	

(*) Yapılacak hizmet alımının değerlendirilmesini mümkün kılacak bütün detaylar ile proforma veya teknik şartnamede yer alan her türlü bilgi bu kısımda sunulur.

Temsil ve Tanıtım Giderleri (Proje Çıktı ve Sonuçlarının Paylaşımı ve Yayılımı) (*) Giderleri (03.6)			Bedeli (TL)
Mahiyeti (**)	Nereden/Kimden Alınacağı	Gerekçesi	
Katılımcıların Yurt İçi Seyahat Masrafları			
Salon Kirası			
Çalıştay/Toplantılarda İkram Gideri			
Web Sitesi Giderleri			
Kırtasiye/Sarf Malzemesi/ Baskı ve Cilt / Posta Giderleri			
Toplam			

(*) Bu fasıl kapsamında beklenen proje çıktıların ilgili paydaşlar ve potansiyel kullanıcılar ile paylaşılmasına yönelik yapılacak toplantı, çalıştay vb. çalışmalar için proje bütçesinde en fazla 15.000 TL'ye kadar ödenek talebinde bulunulabilir. Bu fasıldan başka fasıllara, başka fasıllardan bu fasıla aktarım yapılamaz. İlgili fasıldan harcama yapılabilmesi için Grup onayı alınır.

(**) Çalıştay, toplantı düzenlenmesi/kurum kuruluş ziyaretleri kapsamında yapılacak giderler:

- Yurt Dışından katılımcı davet edilemez, yurt dışına gidilemez.
- Toplantının düzenlendiği ilden katılanlara gündelik ve konaklama ödemesi yapılmaz.
- Katılımcılara yurt içi seyahat (uçak, tren, otobüs, feribot vb.) ekonomi sınıfı bilet ödenir, şehir dışından gelen katılımcılara gündelik ve konaklama için projelerdeki araştırmacı limitleri uygulanır. Konaklama ödemesi 1, gündelik ödemesi 2 günden fazla olamaz.
- Proje ekibinin şehir dışında tanıtım ziyaretlerine veya toplantılara gitmesi halinde projeler kapsamındaki yurt içi seyahat limitleri uygulanır.
- Projenin yürütüldüğü kuruluşa salon kirası vb. ödenmez. Salon kirası ödeneği ancak, proje yürütücüsü kuruluştaki yer olmadığına ilişkin kuruluş yetkilisinin yazılı beyanı olması halinde talep edilebilir. Salon kirası için 1.000 TL'den fazla talep edilemez.
- Çalıştay/toplantılarda ikram gideri 1.000 TL'den fazla olamaz.

Web sitesi giderleri: 1.000 TL'den fazla olamaz.

Kırtasiye/Baskı ve cilt/Posta giderleri: 500 TL'den fazla olamaz.

Hizmet Alımı (03.5)

Mahiyeti	Nereden/Kimden Alınacağı	Gerekçesi	Bedeli (TL)
Araç Kira Bedeli (Yakıt Dahil)	Tulip Oto Kiralama	Saha çalışmaları sırasında ve proje ekibinin bölgeye ulaşımı için gerekli olacaktır.	24.000
UNAM Nanoteknoloji merkezi fabrikasyon giderleri	Bilkent UNAM	NEMS aygıtlarının fabrikasyonu (50TL/saat x 8 saat/hafta x 72 hafta)	28.800
		Toplam	52.800

Proje Çıktı ve Sonuçlarının Paylaşımı ve Yayılımı (*) Giderleri (03.6)

Mahiyeti (**)	Nereden/Kimden Alınacağı	Gerekçesi	Bedeli (TL)
Karabük AFAD'da 2 Günlük Çalıştay (ikram, personel konaklama, yol, gündelik, poster baskı, fotokopi, kırtasiye)	Muhtelif kırtasiye hizmeti veren firmalar (Ankara) ile Karabük'te ikram (yiyecek/içecek) hizmeti veren firmalar	Elde edilen bilgilerin, Karabük AFAD yetkilileri ve çalışanları ile yerel halkı bilgilendirme çalıştay.	7.500

Yurt İçi Saha Çalışması Planı

(Satır sayısı gerektiği kadar arttırılabilir)

Seyahat No (*)	Nereden Nereye Gidileceği	Saha Çalışmasının Mahiyeti (**)	Kişi x Gün (***)	Şehirler Arası Ulaşım (****)			Şehir İçi Ulaşım (****)		
				Uçak/Otobüs / Tren/Gemi	Taşıt Kiralama (gün)	Özel/Resmi / Kiralık Taşıt (km)	Toplu Taşıma (binış sayısı)	Taşıt Kiralama (gün)	Özel/Resmi / Kiralık Taşıt (km)
1									
2									
TOPLAM									

(*) Saha çalışması için farklı bölgelere yapılacak seyahatler söz konusu ise her bir seyahat için ayrı bir satır doldurulmalı ve ayrı numara verilmelidir. Aynı bölgeye farklı zamanlarda gidilecek olması durumunda da her seyahate ait bilgiler birbirini takip eden satırlara ayrı ayrı girilmelidir.

(**) Bu bölümde nerede (mahalle, okul, resmi/özel işyeri, hastane, milli/tabiat parkı, sulak alan, ormanlık alan, koruma bölgesi, doğal/tarihi sit alanı, arkeolojik kazı alanı, mağara, askeri bölge, özel bölge, tarım alanı, çiftlik, mezbaha vb.) ne yapılacağı (anket, mülakat, örnek toplama, bilgi/belge temini, analiz vb.) belirtilir. Saha çalışmasının yeri ve yapılacak işin niteliğinin yasal/özel izin gerektirebileceği hatırlanarak TÜBİTAK ana sayfasında yer alan "YASAL/ÖZEL İZİN BELGESİ BİLGİ NOTU ve ETİK KURUL ONAY BELGESİ BİLGİ NOTU" nun tekrar incelenmesi önerilir.

(***) Bu bölümde ilgili saha çalışmasına proje ekibinden kaç kişinin kaç gün süre ile katılacağı belirtilir.

(****) Bu bölümde şehirler arası ve şehir içi ulaşımın hangi yolla gerçekleşeceği ilgili kısımda gidiş-dönüş olarak belirtilmelidir. Uçak/Otobüs/Tren kısmına ilgili ulaşım aracının niteliği, şehir içiyse toplam binış sayısı; taşıt kiralama kısmına eğer seyahat taşıt kiralama yoluyla gerçekleştirilecekse kiralanan taşıtın niteliği ve kaç gün kiralanaacağı; şayet seyahat proje ekibine ait bir özel araç ya da kuruma ait resmi araç veya kiralanan taşıtla gerçekleştirilecekse yakıt giderinin hesaplanabilmesi için Özel/Resmi/Kiralık Taşıt kısmına toplam kaç kilometre mesafe kat edileceği belirtilir.

Bursiyer Ücretleri (*) (05.4)

Niteliği	Projede Yer Alma Süresi (ay)	Burs Miktarı (TL/ay)	Toplam (TL)
(Lisans/Y. Lisans/Doktora/Doktora Sonrası Araştırmacı)			
		TOPLAM	

(*) Bursiyer(ler)in projede yapacağı faaliyet ile ilgili ayrıntılı bilgi ek sayfada verilir. Projede yer alacak bursiyer(ler)in eğitim alanlarının veya tez konularının proje konusunun ilgili olduğu alan(lar)da olması beklenmektedir. Bursiyerler aynı anda birden fazla projede yer alamazlar. BİDEB'den tam burs alan Lisansüstü ve Doktora Sonrası Bursiyerler için projeden de ek burs ödemesi yapılabilir. BİDEB'den kısmi burs alanlara projeden ayrıca burs ödemesi yapılmaz.

Lisans bursiyeri olmak için Türkiye'de kurulu bir yükseköğretim kurumunun lisans programında 3.sınıf ve üzeri öğrencisi olmak, herhangi bir kuruluştaki ücret karşılığı çalışmamak ve üniversitenin not sistemi esas olmak üzere hazırlık hariç önceki yılların ağırlıklı genel not ortalamasının en az 4 üzerinden 2,5 veya 100 üzerinden 65 olması veya bölümünde hazırlık sınıfı hariç önceki yıllara ait ağırlıklı genel not ortalamasında ilk %20'lik dilime girilmiş olması gerekmektedir. Bir projede aynı anda en fazla 4 lisans öğrencisi bursiyer olarak yer alabilir.

Burs Miktarı Üst Sınırları

Niteliği	Ücret Karşılığı Çalışmıyor İse	Ücretli Çalışıyor İse
Lisans Öğrencisi	750.-TL/ay	-----
Yüksek Lisans Öğrencisi	3.000.-TL/ay (BİDEB bursiyeri olması halinde 500 TL ilave edilir)	550.-TL/ay
Doktora Öğrencisi	3.500.-TL/ay (BİDEB bursiyeri olması halinde 1.000 TL ilave edilir)	650.-TL/ay
Doktora Sonrası Araştırmacı	4.500.-TL/ay (BİDEB bursiyeri olması halinde 1.500 TL ilave edilir)	-----

Proje Başvuru Kontrol Listesi



https://tubitak.gov.tr/sites/default/files/20689/1001_basvuru_kontrol_listesi_0.pdf

1001-Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı

PROJE BAŞVURU KONTROL LİSTESİ

Bu liste, proje başvurusu yapan araştırmacılarımızın başvuru formunun her bir bölümünü gerekli bilgi ve açıklamaları kapsayacak biçimde tam olarak doldurduklarını, herhangi bir eksiklik olup olmadığını gözden geçirmeleri amacıyla düzenlenmiştir. Lütfen listedeki her bir ifadeyi dikkatlice okuyunuz ve başvuru formunda ilgili bölümde yazdığınız ifadelerle karşılaştırarak eksiklik varsa gideriniz.

☐ PROJE BAŞLIĞI

- Proje başlığı projenin içeriğini yansıtmaktadır.

☐ ÖZET

- Türkçe ve İngilizce özetler; projenin özgün değerini, yöntemini, yönetimi ve yaygın etkisini kapsamaktadır.

☐ 1. ÖZGÜN DEĞER

1.1. Konunun Önemi, Projenin Özgün Değeri ve Araştırma Sorusu veya Hipotezi

- Konunun kapsamı ve sınırları ile önemi, literatürün eleştirel bir değerlendirmesinin yanı sıra nitel veya nicel verilerle desteklenerek açıklanmıştır.
- Projenin bilimsel kalitesi; farklılığı ve yeniliği, hangi eksikliği nasıl gidereceği veya hangi soruna nasıl bir çözüm geliştireceği ve/veya ilgili bilim veya teknoloji alan(lar)ına kavramsal, kuramsal ve/veya metodolojik olarak ne gibi özgün katkılarda bulunacağı güncel literatüre atıf yapılarak açıklanmıştır.

1.2. Amaç ve Hedefler

- Proje önerisinin amacı ve hedefleri açık, ölçülebilir, gerçekçi ve proje süresince ulaşılabilir nitelikte olacak şekilde yazılmıştır.
- Hedefleri araştırma sorusu ve varsa hipotezi ile ilişkilendirilmiştir.



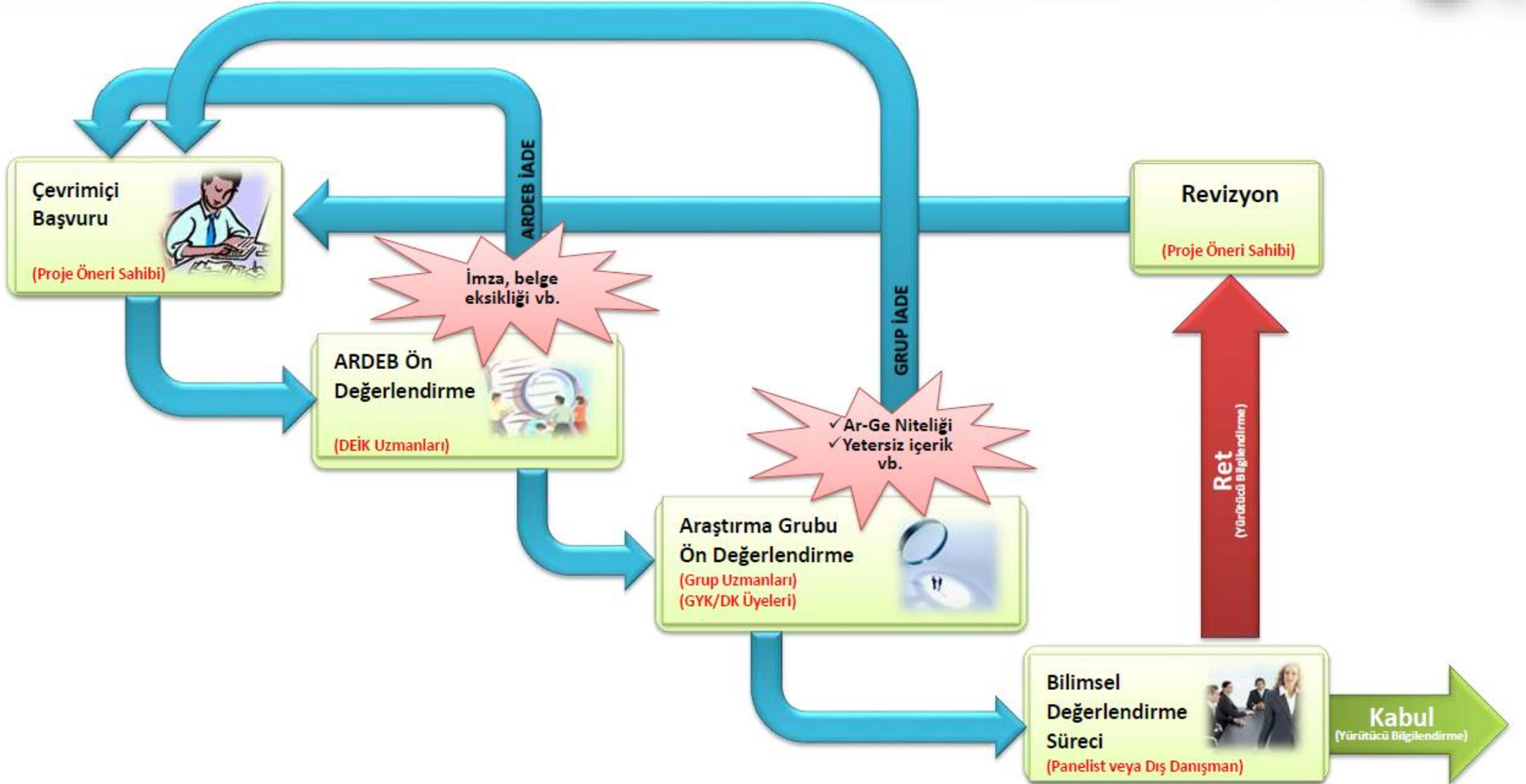
Son Güncelleme Tarihi: Mayıs 12, 2020

ARA



- Başlık
- Özet
- Özgün Değer
 - Konunun Önemi, Araştırma Sorusu/Hipotezi
 - Amaç ve Hedefler
- Yöntem
- Proje Yönetim
 - İş-zaman çizelgesi,
 - İş paketi tablosu
 - Risk yönetimi tablosu
 - Araştırma olanakları tablosu
- Yaygın Etki
 - Elde edilmesi öngörülen çıktılar
 - Proje çıktılarının paylaşımı ve yayılımı tablosu
 - Projede oluşması öngörülen etkilere ilişkin bilgiler

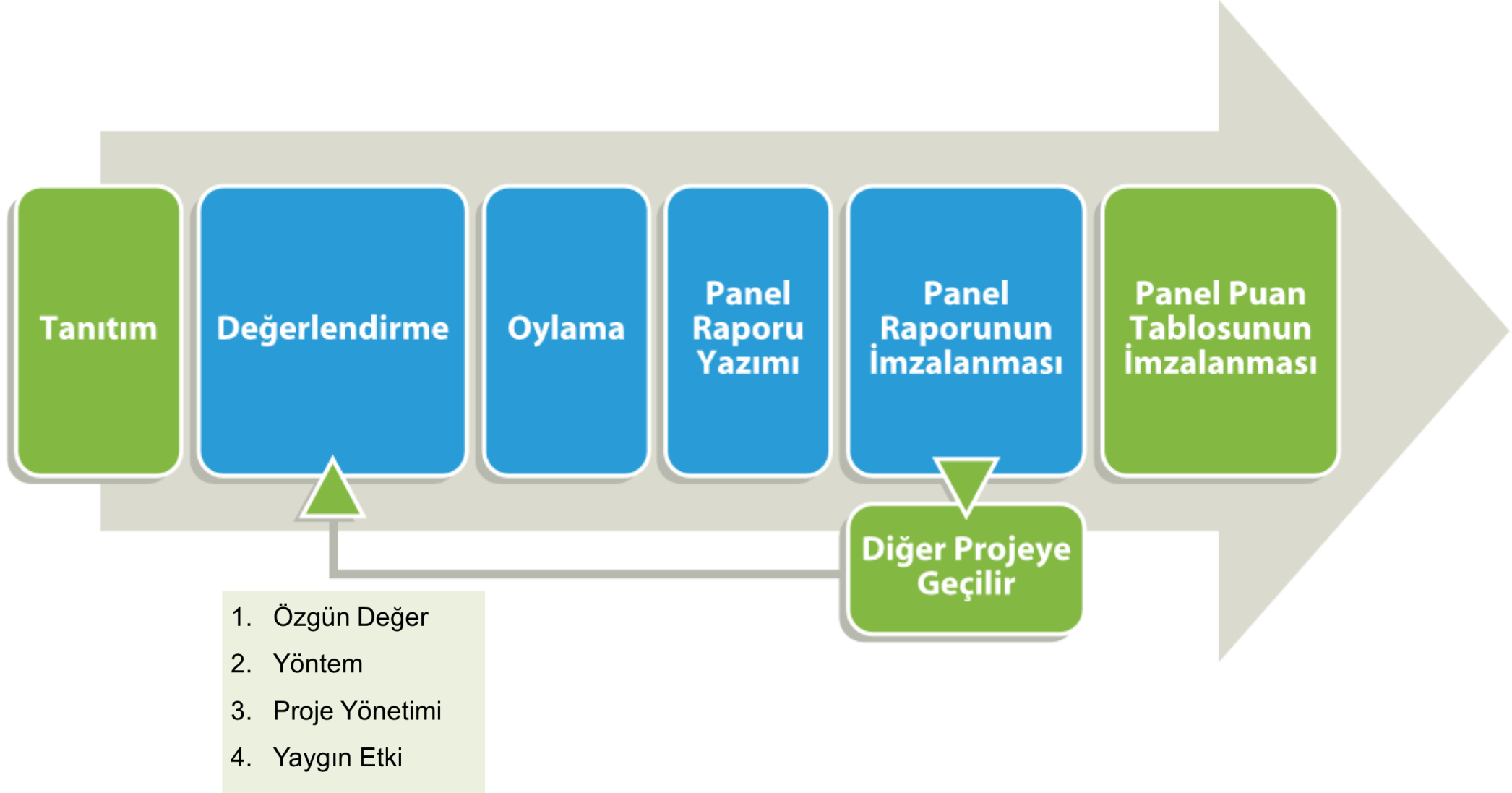
Proje Değerlendirme Süreci Nasıl İşliyor



- 4-6 proje 5-6 paneliste panel tarihinden 3-4 hafta önce tüm detayları ile iletilir.
- Panelistler her proje hakkında kriterler doğrultusunda panel öncesinde rapor hazırlar.
- İlgili tarihte tübitak'da bir araya gelen panel ekibi her projeyi birbirinden bağımsız olarak tartışır, kriterler doğrultusunda puanlar ve raporlandırır.



Panel süreci aşamaları



1. Özgün Değer
2. Yöntem
3. Proje Yönetimi
4. Yaygın Etki

Kriteri Karşılama Düzeyi	Puan Değeri	Tanım
İyi	6	Proje önerisi ilgili kriteri tüm boyutlarıyla karşılamaktadır. Eksiklik yok denecek kadar azdır.
	5	Proje önerisi ilgili kriteri iyi derecede karşılamaktadır. Önerinin kabul edilebilir seviyede eksiklikleri bulunmaktadır.
Geliştirilebilir	4	Proje önerisi ilgili kriteri genel hatlarıyla karşılamakla birlikte, önerinin iyileştirme ve geliştirmeye açık noktaları bulunmaktadır.
	3	Proje önerisi, ilgili kriteri orta derecede karşılamaktadır. Öneride iyileştirilmesi ve geliştirilmesi gereken önemli hususlar bulunmaktadır.
Yetersiz	2	Proje önerisi ilgili kriteri yeterli derecede karşılamamaktadır. Öneride önemli eksiklikler bulunmaktadır.
	1	Proje önerisi ilgili kriteri karşılamamaktadır. Proje önerisinde ciddi eksiklikler/zayıflıklar söz konusudur.

Değerlendirme Kriterleri ve Beklentiler- PUANLAR

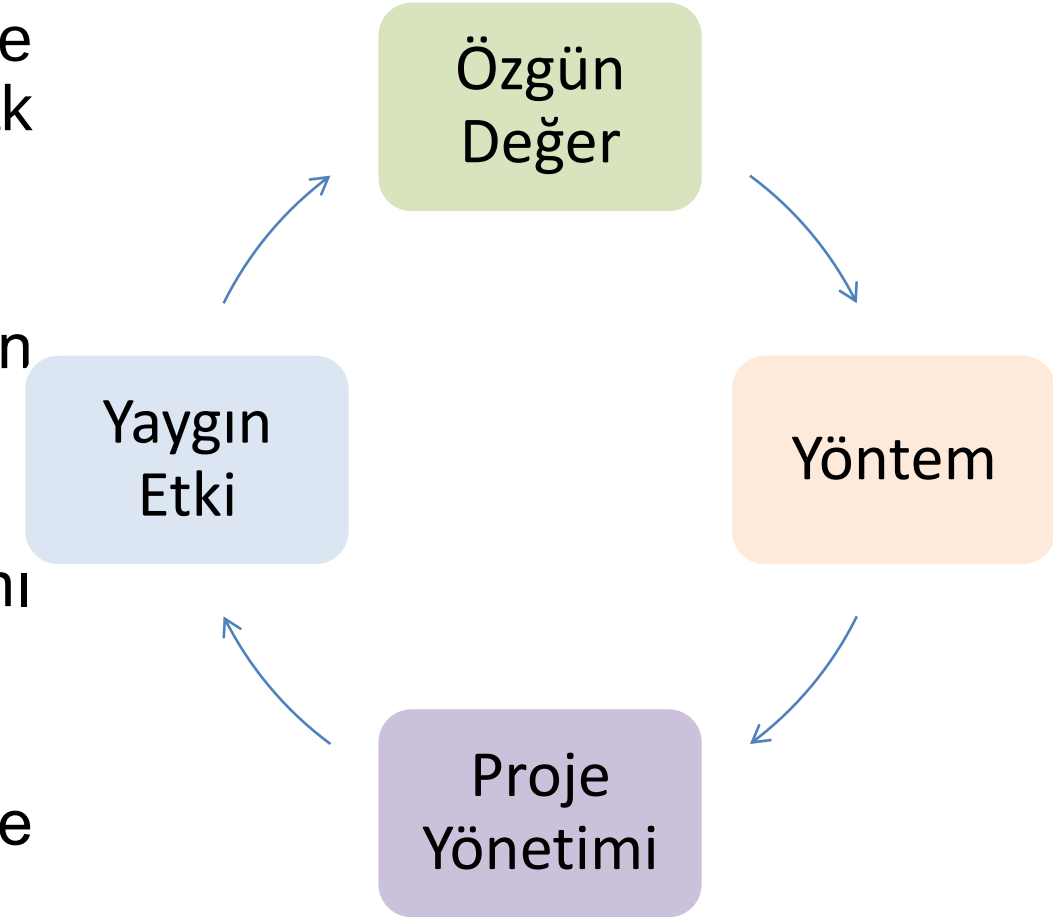


Proje önerilerinin bilimsel değerlendirmesi Özgün Değer, Yöntem, Proje Yönetimi ve Yaygın Etki kriterleri altında eşit ağırlıklı olarak değerlendirilmektedir.

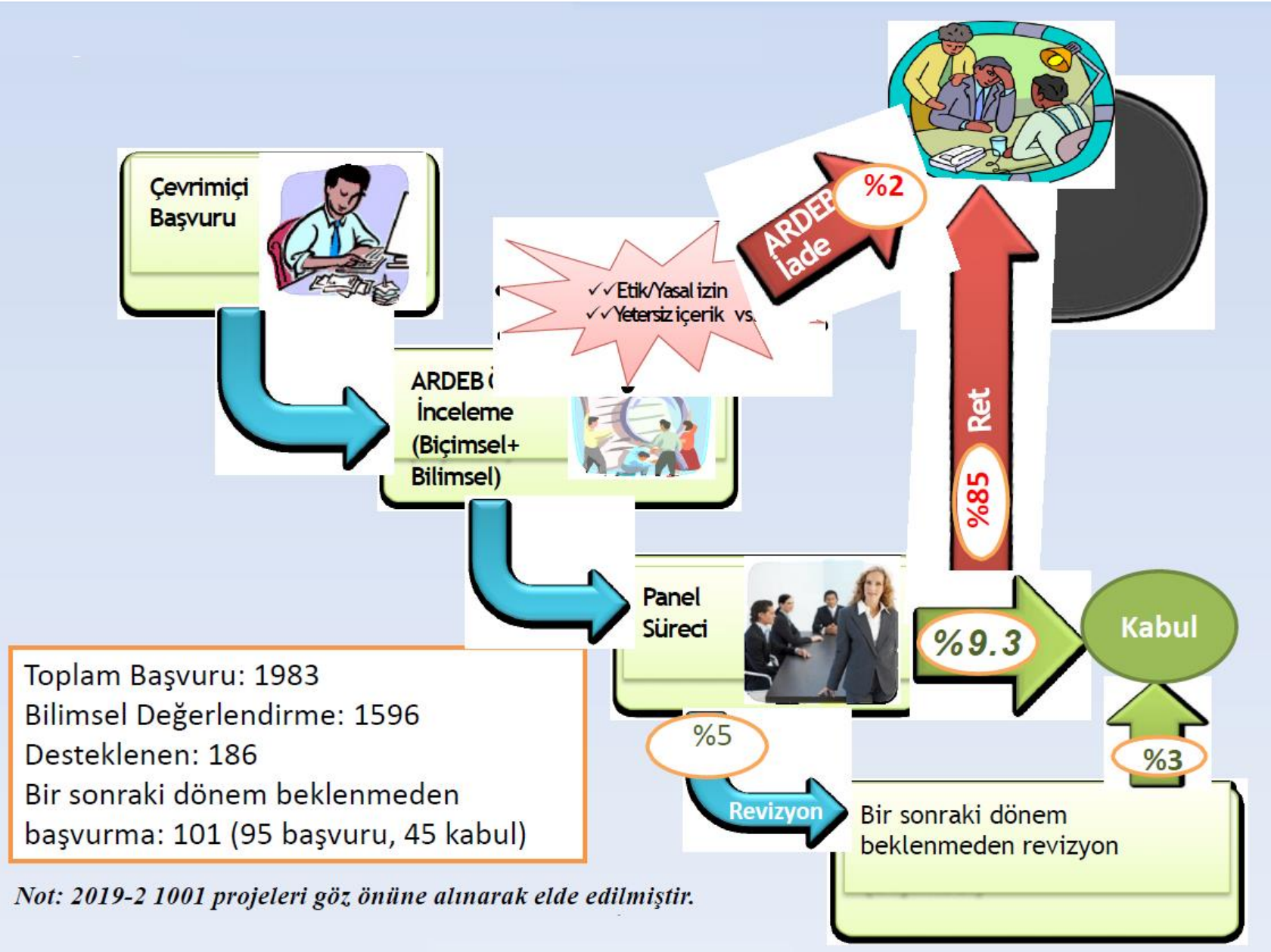
Proje önerisi toplam 24 puan üzerinden değerlendirilir.

Özgünlük kriteri <2 ise diğer kriterlerin toplamı kaç olursa olsun desteklenmez

Bütçe ve süre ile ilgili hususlar değerlendirme kriteri olarak ele alınmaz.



Proje Değerlendirme Süreci



- Proje önerisinin araştırma altyapısı oluşturmaya yönelik olması,
- Etik Kurul Onay ve Yasal/Özel İzin Belgesinin tamamlanamaması (Proje kabulünden sonraki dönemde, projenin yürürlüğe alınmaması)
- Desteklenmiş/ önerilmiş başka bir projeye (BAP, TÜBİTAK vb.) benzerlik,
- Etik kurallara aykırı durum,
- Konu bölümlerinin projeyi bilimsel olarak değerlendirebilecek yeterlilikte bilgi içermemesi,
- Araştırma projesi niteliği taşıyamaması.

- Revize proje önerilerinde “Proje Önerisi Değişiklik Bildirim Formu”nun doldurulmamış olması ya da panel raporunda belirtilen değişiklik ve düzeltmeleri içermemesi,
- Reddedilen/iade edilen projelerin aynı/benzer içerikle tekrar sunulmaları halinde, ilk sunulan projede hak sahibi olarak adı geçip yeni sunulan proje önerisinde adı geçmeyen kişiler için “Feragat Formu”nun sunulmuş olmaması,
- Proje önerisinde yer alan metinsel ifadelerin, daha önce sunulmuş olan (yürürlükte/sonuçlanmış ya da öneri durumunda olan projeler dâhil) projelerde yer alan ifadelerle büyük ölçüde benzerlik içermesi,
- Genel Bütçe Tablosu”nda belirtilen rakamlarla ayrıntılı bütçe tablolarında yer alan miktarların birbirinden farklı olması

- Anlaşılması zor ve konuyu doğru yansıtmayan başlık kullanılması.
- Amacın ve hedeflerin açık ve anlaşılır olmaması.
- Organizasyon eksikliği.
- Yetersiz ya da çok fazla gereksiz bilgi vermek.
- Monoton yazım dili (akış şemaları, görseller, grafikler vb. yok).
- Bir araştırmacı grubunun aynı projenin basamaklarını veya hedeflerini bölümlere ayırarak farklı projelermiş gibi birden fazla proje ile başvuru yapması.
- Aynı grubun aynı proje başvuru döneminde çok sayıda proje ile başvuruda bulunması (hata gibi gözükme de özellikle aynı panele girebilecek konuların seçilmesi durumunda hakemler tarafından hoş karşılanmaması)

- Kota sorunlarından dolayı “taşıyıcı proje yürütücüleri” yaratmak.
- Tecrübe, bilgi birikimi ve ilgi alanı yönünden yetersiz olunan bir konuda proje önerisi vermek.
- Proje ekibinde yeterli sayıda ve doğru branşlardan araştırmacı ve danışmanlara yer vermemek.
- Bunun tam tersine ekipte gereksiz ve işlevi olmayan kişilere yer vermek (akademik hiyerarşi vb.).
- Bütçelendirme yaparken gizli yan projeler gözetmek ve fazladan malzeme vb. talebi.
- Bir kısım literatür bilgilerinin gizlenmesi çabası
- Önerilen bazı çalışmaların zaten daha önce tamamlanmış ve sonuçlarının elde edilmiş olması

- Projenin yazımı başvurudan mümkünse en az 1 ay önce bitirilmeli, proje ekibi proje önerisini başvuru öncesi en az birkaç defa okumalıdır.
- Proje öneri formu üzerindeki yönergeler dikkatle okunmalı ve kurallara uymaya özen gösterilmeli
- Formun hiçbir matbu bölümünde değişiklik yapılmadan (silme, yazı karakteri ve büyüklüğü değiştirme vb.) gerekli bölümleri doldurulmalı,
- Hakem değerlendirme formlarında yer alan sorular ve değerlendirme ölçütleri detaylı olarak incelenmelidir.
- Her soruya proje önerisi içerisinde cevap bulunup bulunmadığı değerlendirilmelidir.
- Gerekli bilimsel potansiyele sahip uyumlu bir ekip oluşturulmalı ve projeye katkı sağlayamayacak kişiler ekibe alınmamalıdır.

- Düzenli ve sistematik bir yaklaşım kullanılmalıdır.
- Projenizin yazımında akıcı, anlaşılır ve Türkçe yazım kurallarına uygun bir dil kullanılmalıdır.
- Proje önerisi resim, grafik ve özet tabloları ile desteklenmelidir.
- Projenin içeriği iyi organize edilmeli, net ifadeler kullanılmalıdır.
- Eksik ya da aşırı bilgi vermekten kaçınılmalıdır.
- Yazımda tekrarlar ve tutarsız ifadelerden kaçınılmalıdır.
- Proje öneri konusu veya yöntemleri üzerine ön çalışma, makale, bildiri, kurs vb. deneyimi varsa mutlaka belirtilmelidir.
- Özellikle büyük bütçeli proje önerilerini sunmadan önce bazı deneyler ile araştırma hipotezi test edilmeli ve sonuçları ile birlikte proje metninde belirtilmelidir.

- Projenin etkin değerlendirileceği hususundaki çekinceler
- Pozitif ayrımcılığın yapılması
- Panel süreci ile ilgili belirsizlikler ve söylentiler
 - ☐ Panelistlerin ön yargılı davranması
 - ☐ Panelistlerin projeleri iyi incelememesi
 - ☐ Raporlamada yapılan yanlışlıklar
 - ☐ Panelist yetersizliği
- Başarısızlık korkusu

Projeyazma-sbag-klinikbilimler@tubitak.gov.tr

Katılımınız için Teşekkür Eder,
Proje Yazma Eğitimi Etkinliğinin Faydalı Olmasını Dilerim.

Prof. Dr. Nusret Köse
drnkose@gmail.com