



T.C. İstanbul Üniversitesi  
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

**PROJE BAŞVURU FORMU**

**Başvuru formunun Arial 10 yazı tipinde, her bir konu başlığında verilen açıklamalar gözönünde bulundurularak hazırlanması ve toplam 25 sayfayı geçmemesi beklenir. Değerlendirme projenin özgün değeri, yöntemi ve proje ekibinin ilgili proje konusundaki yetkinliği dikkate alınarak yapılacaktır.**

|                  |                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Projenin Başlığı | Ksenogreft meme tümör modeli oluşturulan nude farelerde polifenolik formülasyonun (PFK <sup>5120</sup> ) antikanser etkinliğinin araştırılması                                                                                |
| Proje Yürütücüsü | Prof. Dr. Oğuz Öztürk                                                                                                                                                                                                         |
| Araştırmacı(lar) | Prof. Dr. Alper Okyar, Doç. Dr. Ali Cihan Taşkın, Prof. Dr. Hülya Yılmaz Aydoğan, Dr. Öğretim Üyesi Arzu Temizyürek, Prof. Dr. Tülin Öztürk, Doktora Öğrenci İncilay Çelik, Araş. Gör. Begüm Ceviz, Öğr. Gör. Merve Nur Geçin |
| Proje Türü       | Normal Araştırma                                                                                                                                                                                                              |
| Proje Grubu      | ( ) Fen ve Mühendislik Bilimleri (x) Tıp ve Sağlık Bilimleri ( ) Sosyal Bilimler                                                                                                                                              |

**1. ÖZET:** Projenin kapsamı, yöntemi, konunun özgün değeri ve beklenen sonuçlar kısaca belirtilmelidir. Proje özetinin 150-300 sözcük arasında olması beklenir.

Kanser, dünyada mortalitenin önde gelen sebeplerinin başında yer almaktadır. Meme kanseri ise kadınlar arasında en sık görülen kanser çeşitidir. Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötiklerin ciddi yan etkileri vardır ve tedaviye direnç kazanımı oluşabilir. Bu sorunlar araştırmacıları daha doğal ve güvenli molekülleri araştırmaya yöneltmiştir. Fitokimyasallar da bitkilerde ikincil metabolit olarak ortaya çıkan ve besin maddesi olarak tüketildiklerinde sağlık açısından yararlı etkileri olan biyoaktif bileşiklerdir ve kanser çalışmalarında kullanımı oldukça yaygındır. Bu bilgilerden ışığında laboratuvarımızda fitokimyasalların gerek tekli gerek kombine etkilerini belirleyip oluşturduğumuz polifenolik karışımımızın etkinliği hücre bazında *in vitro* ortamda kanıtlanmıştır. Gerçekleştirdiğimiz bu bitkisel antikanser ilaç çalışmalarımız bize hücre bazında çok önemli bilgiler verirken, *in vivo* ortamdan uzak olması ve tümör mikroçevresi ile gelişim ve etkileşim gösterememesinden dolayı eksik kalmaktadır.

*In vivo* kanser araştırmalarında, atipik nude fareler, immun sistemlerinin baskınlanmış olmaları, subkutan enjeksiyonun kolay uygulanabilirliği, tümör oluşumunun çıplak gözle görülebilirliği ve takip edilebilirliğinden dolayı en çok tercih edilen model olmuştur. Kanser hücre hatlarında antiproliferatif etkinliğini belirlediğimiz ve TPK patent numarasını aldığımız polifenolik formülasyonun (PFK<sup>5120</sup>) *in vivo* modellerde biyoyararlanım deneyleri sonrasında, *in vivo* kanser modeli oluşturulmuş nude farelerde etkinliğini araştırmayı ve preklinik çalışmalar sonrası bulgularımız doğrultusunda faz çalışmalarına geçmeyi amaçlamaktayız.

**Anahtar Kelimeler:** Fitokimyasal, Polifenol, Meme kanseri, Nude Mice,

**Project Title:** Investigation of the anticancer effectiveness of polyphenolic formulation (PFK5120) in nude mice created as a xenograft breast tumor model.

**ABSTRACT:**

Cancer is one of the leading causes of mortality worldwide. Breast cancer is the most common type of cancer in women. Chemotherapeutics used in cancer treatment have serious side effects and resistance usually occurs. These problems have led researchers to search for more natural and safer molecules. Phytochemicals are bioactive compounds produced as secondary metabolites in plants. Additionally, they have beneficial effects on health when consumed as nutrients and their effects have been investigated in cancer studies in recent years. In the light of these researches, the effectiveness of a polyphenolic mixture, which we created by determining both the single and combined effects of phytochemicals in our laboratory, has been proven *in vitro*. While our herbal anticancer mixture studies provide important information on different cell lines, they remain incomplete because *in vitro* studies do not adequately represent *in vivo* environments, such as; tumor development and interaction with the tumor microenvironment.

In *in vivo* cancer research, atypical nude mice have become the most preferred model due to their suppressed immune systems, easy applicability of subcutaneous injection, visibility of tumor formation with the naked eye, and their monitorability. The antiproliferative activity of our polyphenolic mixture was determined in cancer cell lines and its TPK patent number is PFK5120. In this study, the bioavailability of our polyphenolic formulation and its anti-tumor effects are going to be investigated in nude mice created as an *in vivo* cancer model to move on to phase studies after preclinical studies.

**Keywords:** Phytochemical, Polyphenol, Breast cancer, Nude Mice

**2. ÖZGÜN DEĞER:** Özgün değer yazılırken projenin bilimsel niteliği, 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 **evrensel özgün katkılarda** bulunacağı literatüre atıf yapılarak açıklanır. Araştırmanın dayandığı hipotez(ler) ve konunun önemi literatüre atıfta bulunarak açıkça ortaya konulmalıdır. Dikkate alınan literatür kaynak gösterilmeli ve listelenmelidir.

Kanser, dünyada mortalitenin önde gelen sebeplerinin başında yer almaktadır. Meme kanseri ise kadınlar arasında en sık görülen kanser çeşitidir. 2004 yılından itibaren meme kanseri görülme insidansı yılda %0,5 oranında istikrarlı şekilde artış göstermeye devam etmiştir [1].

Meme kanseri vakalarındaki bu artışlar, kemoterapötiklerin oluşturduğu ciddi yan etkiler ve tedaviye direnç kazanımı araştırmacıları daha doğal ve güvenli molekülleri araştırmaya yöneltmiştir. Fitokimyasallar da bitkilerde ikincil metabolit olarak ortaya çıkan ve besin maddesi olarak tüketildiklerinde sağlık açısından yararlı etkileri olan biyoaktif bileşiklerdir ve kanser çalışmalarında kullanımı oldukça yaygındır. Ekimizin önceki İSTKA (İSTKA/2010/KBO-62), İ.Ü. BAP (29383, 27768, 29383, TSA-2017-24695) ve lisans üstü tez projeleri (28423, 28301, 28304, 36292, TYL-2016-22859, TDK-2016-22858, TDK-2018-27649, TDK-2018-32461) ile desteklenen çalışmalarında fitokimyasalların gerek tekli gerek kombine etkilerini belirleyip oluşturduğumuz polifenolik karışımımızın hücre bazında etkinliği *in vitro* ortamda kanıtlanmıştır.

*In vitro* hücre kültürü ortamında insan tümör hücrelerini büyütürken test ettiğimiz bitkisel antikanser ilaç çalışmalarımız bize hücre bazında çok önemli bilgiler verirken, *in vivo* ortamdan uzak olması ve tümör mikroçevresi ile gelişim ve etkileşim gösterememesinden dolayı eksik kalmaktadır [2][3]. Bu nedenle, insan

organizmasının klinik durumunu bir dereceye kadar taklit eden *in vivo* modellerde prelinik çalışmalar yapılması önem arzetmektedir [4].

İlk prelinik çalışmalarda, fare deney hayvanlarında aşılama yoluyla kanser modelleme çalışmaları, hayvanların bağışıklık sistemi sebebiyle ya başarısız olmuş ya da kanser oluşumu uzun zaman almış ve oluşum göz, beyin ve yanak içinde başlamıştır. Bu nedenle sonraki aşamada hayvanların bağışıklık sistemini baskılamak üzerine yoğunlaşılmıştır. Bağışıklık sistemini baskılamak için, T hücrelerinin timusda olgunlaştığı bilgisinden yola çıkan araştırmacılar yeni doğmuş farelerin timuslarını çıkarmış (timektomi) ve ardından tüm vücut ışınlama yoluyla fareleri immunsmpresif hale getirmişlerdir. Bu durum farelerin resesif homozigot FoxN1 geninde spontan fonksiyon kaybı mutasyonuna neden olmuş ve fareler tüysüz olarak hayatlarına devam etmişlerdir. Bağışıklığı baskılanmış ve tüysüz olan bu fareler iyi bakım şartları altında % 40-60 oranda hayatta kalabilmiş, 1 yıl veya daha uzun süre yaşamını sürdürmüşler ve aşılama yoluyla kanser modellemesinde başarıya ulaşılmıştır. Bu fareler 1966 yılında Flanagan, daha sonra 1968 yılında Pantelouris tarafından atimik nude fare modeli olarak tanımlanmıştır [5].

İn vivo kanser araştırmalarında, atipik nude fareler, immun sistemlerinin baskınlanmış olmalarının yanı sıra subkutan enjeksiyonun kolay uygulanabilirliği, tümör oluşumunun çıplak gözle görülebilirliği ve takip edilebilirliğinden dolayı en çok tercih edilen model olmuştur [6].

Var olan 120 den fazla kanser hücre hatlarından, atimik nude farelere 1-20 milyon hücre aşılması sonucu 2-5 hafta arasında tümör oluşumu gözlenmiş ve farelerde oluşan bu tümörlerin histopatojisi insan tümör histopatolojisi ile korelasyon göstermiştir [7].

Her modelin belirli dezavantajları olsa da atimik nude fare modeli deney hayvanları, kanser araştırmalarında hastalık modelleme ve hastalığın mekanizmasını anlamada, mevcut kemoterapi tedavilerinin etkilerini arttırma, yeni ilaçlar bulma konusunda hala kaçınılmaz araçlar olarak kabul ediliyorlar [8]. Biz de bu gereklerle, in vitro aşamasını tamamladığımız **‘Propolis içeriğindeki çeşitli flavonoid ve fenolik etken maddelerinin mcf-7 meme kanseri ve mcf-10a normal epitel hücre soyları üzerine etkileri’**

**‘Agresif meme kanseri hücre hatlarında çeşitli polifenolik bileşenlerin bireysel ve kombine etkilerinin moleküler düzeyde araştırılması’**

**‘Flavonoid kokteyli verilmiş mcf-7 hücrelerinde aurora kinazın protein düzeyinde etkisinin araştırılması’**

**‘Polifenolik Bileşenlerin Hormon Pozitif ve Negatif Meme Kanseri Hücre Hatlarında Migrasyon İlişkili Jam-A LFA-1 ve VLA-4 Gen Ekspresyonlarına Etkilerinin Araştırılması’**

**‘Pankreas Adenokarsinom Hücre Hattında Etken Flavonoid Bileşenlerin Kemopreventif ve Gemsitabin’e Karşı Gelişen Direnç zerindeki Etkilerinin Araştırılması’**. İsimli doktora ve yüksek lisans projelerimizle kanser hücre hatlarında antiproliferatif etkinliğini belirlediğimiz ve TPK patent numarasını aldığımız polifenolik formülasyonun (PFK<sup>5120</sup>) *in vivo* modellerde biyoyararlanım deneyleri sonrasında, *in vivo* kanser modeli oluşturulmuş nude farelerde etkinliğini araştırmayı ve prelinik çalışmalar sonrası bulgularımız doğrultusunda faz çalışmalarına geçmeyi amaçlamaktayız.

- [1] Cronin KA, *et al.*, (2022). Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. *Cancer*, 128:24, 4251–4284. doi: 10.1002/cncr.34479.
- [2] Shultz LD, Goodwin N, Ishikawa F, Hosur V, Lyons BL, Greiner DL (2015). Human cancer growth and therapy in immunodeficient mouse models. *Cold Spring Harb. Protoc.*, 2014:7, 694–708. doi: 10.1101/pdb.top073585.

- [3] Boone JD, Dobbin ZC, Straughn JM, Buchsbaum DJ, (2015). Ovarian and cervical cancer patient derived xenografts: The past, present, and future. *Gynecol. Oncol.*, 138: 2, 486–491. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.05.022.
- [4] Sloan Stakleff K, Von Gruenigen VE, (2003). Rodent models for ovarian cancer research. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 13:4, 405–412.
- [5] Giovanella BC, Foght J, (1985). The nude mouse in cancer. *Advances in cancer research*, 44, 69–119.
- [6] Schuh JCL, (2004). Trials, Tribulations, and Trends in Tumor Modeling in Mice. *Toxicol. Pathol.*, 32:1, 53–66. doi: 10.1080/01926230490424770.
- [7] Fogh J, M. Fogh J, Orfeo T, (1977). One hundred and twenty-seven cultured human tumor cell lines producing tumors in nude mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, 59:1, 221–226.
- [8] Szadvari I, Krizanov O, Babula P, (2016). Athymic nude mice as an experimental model for cancer treatment. *Physiol. Res.*, 65, 441–453. doi: 10.33549/physiolres.933526.

**3. AMAÇ ve HEDEFLER:** Proje önerisinin amacı ve hedefleri açık, ölçülebilir, gerçekçi ve proje süresince ulaşılabilir nitelikte olacak şekilde yazılmalıdır.

İn vitro hücre kültürü ortamında insan tümör hücrelerinin büyütülerek test edildiği antikanser ilaç çalışmaları bize hücre bazında çok önemli bilgiler verirken, *in vivo* ortamdan uzak olması ve tümör mikroçevresi ile gelişim ve etkileşim gösterememesinden dolayı çalışmalar eksik kalmaktadır. Bu nedenle, insan organizmasının klinik durumunu bir dereceye kadar taklit eden *in vivo* modellerde prelinik çalışmalar yapılması önem arz etmektedir. Kanseri hücre hatlarında antiproliferatif etkinliğini belirlediğimiz ve TPK patent numarasını aldığımız polifenolik formülasyonun (PFK<sup>5120</sup>) *in vivo* modellerde biyoyararlanım deneyleri sonrasında, *in vivo* kanser modeli oluşturulmuş nude farelerde etkinliğini araştırmayı amaçlamakta ve prelinik çalışmalar sonrası bulgularımız doğrultusunda faz çalışmalarına geçmeyi hedeflemekteyiz.

**4. YÖNTEM\*:** Araştırmanın amaç ve hedefleri ile uyumlu olarak, incelenmek üzere seçilen parametreler sıralanmalıdır. Bu parametrelerin incelenmesi için uygulanacak yöntem ile kullanılacak materyal ayrıntılı bir şekilde tanımlanmalıdır. Yapılacak ölçümler (ya da derlenecek veriler), kurulacak ilişkiler ayrıntılı biçimde ilgili literatüre atıf yapılarak anlatılmalıdır. Proje önerisinde herhangi bir ön çalışma yapıldıysa bunların sunulması beklenir. Yöntemlerin sunulan iş paketleri ile ilişkilendirilmesi gerekir.

#### 4.1. İn vitro hücre kültürü

Hücre kültürü çalışmalarında ticari olarak (ATCC Rockville, MD) temin edilen meme kanseri hücresi MDA-MB231 %10 Fetal Bovine Serum (FBS), %1 glutamin , %1 penisilin içeren uygun büyüme ortamında çoğaltılacak.

Tümör oluşturulacak her nude fare için 1 milyon hücre matrijel ile karışım yapılarak fareye enjekte edilecektir.

#### 4.2. İn Vivo Biyoyararlanım

PFK<sup>5120</sup> için biyoyararlanım çalışması yapılacaktır. 24 - 48 ve 72. saatlerdeki biyoyararlanım ölçümleri için 5'er tane olmak üzere toplam 15 tane hayvan kullanılacaktır.

Uygulama Yolu: Oral (10 mL/kg ) (1)

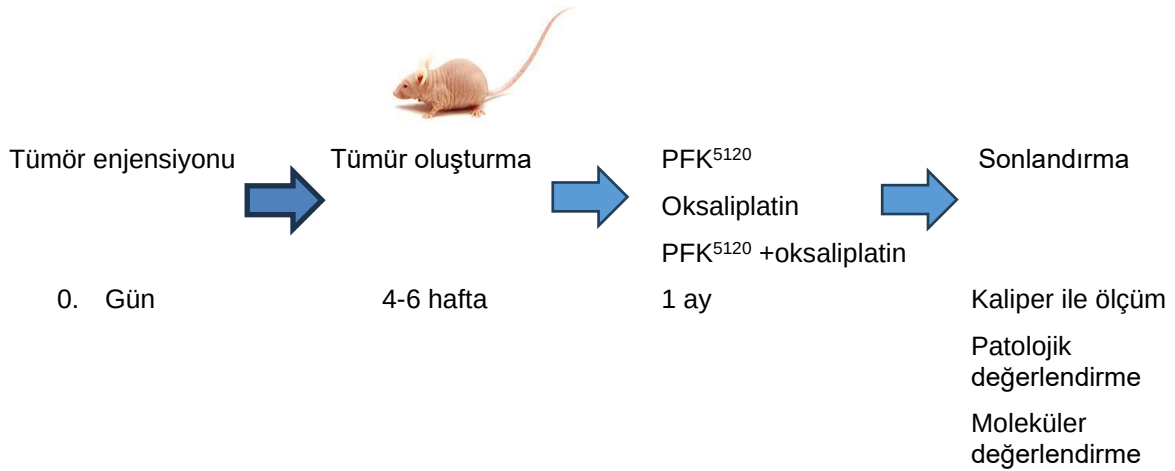
Deneylerde C57Bl/6j soyu dişi fareler kullanılacaktır. Hayvanlara deney süresince yem ve su kısıtlaması yapılmayacak ancak PFK<sup>5120</sup> uygulanmadan önce 2-4 saat süreyle aç bırakılacaktır. Uygulama esnasında anestezi kullanılmayacaktır. 60 µg/mL PFK<sup>5120</sup> hayvanlara 24. 48. ve 72. Saatler için 3 farklı grupta sabah 07:00 akşam 17:00 saatlerinde 20 gauge iğne kullanılarak oral yolla verilecektir. Deney süreleri dolan hayvanların anestezi altında toraksları açılacak ve insülin enjektörü ile kalplerinden 0,8-1 mL kan heparinli tüplere alınarak hayvanlar feda edilecektir. Daha sonra beyin dokusu izole edilecek ve derin dondurucuda

bekletilecektir. Plazma ve dokularda talinolol tayini valide edilmiş bir analitik metodoloji ile (HPLC/UV veya HPLC/MS) gerçekleştirilecektir. Verilerin elde edilmesini takiben, doku/plazma konsantrasyonu-zaman eğrileri oluşturulacak ve temel farmakokinetik parametreler ( $C_{max}$ ,  $t_{max}$  ve AUC) tesbit edilecek veya hesaplanacaktır.

#### 4.3. İn Vivo Tümör Modeli

##### 4.3.1. Nude Farelerde MDA-MB 231 Hücre Hattı ile Ksenogreft Tümör Modeli Geliştirilmesi

Çalışmada, 4-6 haftalık dişi nude fare ırkı kullanılarak, meme kanseri hücresi olan MDA-MB 231 hücreleri ile tümör oluşumu sağlanacaktır. Fareler %3'lük izofloran anestezisi ile anestezi edilerek,  $1 \times 10^6$  MDA-MB 231 hücreleri hücre hattının tutulumunu arttırmak için medyum 1/1 matrijel ile karışım yapılarak farenin sağ/sol flank bölgesine subkütan yolla enjekte edilecektir (2). Enjekte edilen bölgelerde tümör gelişimi günlük olarak takip edilecek, tümör oluşturulduktan sonra, tümör hacmi (uzunluk x genişlik x derinlik) ile tümörün ölçüm boyutları dijital kaliper ile belirlenecektir. Tümör hacmi  $\sim 30-40 \text{ mm}^3$  civarında (4-6 haftalık sürede) olduğunda sonraki iş paketine geçilecektir. Eğer deney sürecince, tümör boyutları  $1000 \text{ mm}^3$  hacme ulaşırsa hayvanlar insani olarak sakrifiye edilecektir.



Şekil 1. Nude Fare Modeli ve Tedavi

##### 4.3.2. Tümör modeli oluşturulan farelerde tedavi

Kontrol sağlıklı grup, kontrol tümürlü grup, tümürlü PFK<sup>5120</sup> uygulanacak grup, tümürlü oksaliplatin uygulanacak grup ve tümürlü PFK<sup>5120</sup> + Oksaliplatin birlikte uygulanan grup olmak üzere toplam 5 deney grubu olacaktır. Her deney grubu için 6 toplam da 30 nude fare kullanacaktır.

PFK<sup>5120</sup> uygulanması: Tümürlü PFK<sup>5120</sup> uygulanacak grupta tümör hacmi  $\sim 30-40 \text{ mm}^3$  'e ulaştığında  $60 \mu\text{g/mL}$  PFK<sup>5120</sup> sabah akşam oral yoldan gavaj ile uygulanacaktır.

Oksaliplatin uygulaması : Tümürlü oksaliplatin uygulanacak fare grubunda tümör hacmi  $\sim 30-40 \text{ mm}^3$  'e ulaştığında haftada iki kez  $2 \text{ mg/kg}$  Oksaliplatin uygulanacaktır.

PFK<sup>5120</sup> + Oksaliplatin : Tümürlü PFK<sup>5120</sup> + Oksaliplatin birlikte uygulanan grupta ise  $60 \mu\text{g/mL}$  PFK<sup>5120</sup> ve  $2 \text{ mg/kg}$  oksaliplatin birlikte uygulanacaktır.

##### 4.3.3. Tümör modeli oluşturulan farelerde tedavinin sonlandırılma kriterleri ve değerlendirme

İn vivo deneylerin sonunda hayvanlar, izofloran ile anestezi altında iken servikal dislokasyon ile ötenazi uygulanacak akabinde tümör dokuları patolojik araştırmalar için %10'luk formaldehite saklanacaktır. Uygulanan tedavilerin tümör üzerindeki etkileri incelenecektir.

##### 4.3.4. Histolojik değerlendirme

Elde edilecek dokularının histolojik olarak incelenmesi için örnekler %4'lük fosfat tampon ile tamponlanmış formaldehit tespit eriğinde 24 saat fikse edilecektir. En az 5 saat çeşme suyunda yıkanacaktır. Örneklerin suyu %70'den %100'e kadar yükselen alkol serilerinden geçirilerek giderilecektir (%70'lik alkolde 24 saat, %80 alkolde 1 saat, %90 alkolde 1 saat, %96 alkolde 30 dakika, %96 alkolde 30 dakika, %100 alkolde 30

dakika, %100 alkolde 30 dakika). Toluol ile 2 defa 15'er dakika saflaştırılacak parçalar toluen-parafin banyosunda 45 dakika tutulduktan sonra 45 dakika sert parafinde bekletilecektir. Sonra sert parafine gömülecektir. Blok haline gelebilmesi için 12 saat beklenmelidir. Bloklanan parçalardan mikrotomda 5–7 µm kalınlığında seri kesitler alınacaktır. 40 °C distile su yüzeyinde düzgün olarak yayılan parçalar kesitlerin cama yapışabilmesi için adeziv lamalar üzerine alınacaktır. Yapışmanın tam sağlanabilmesi için 58°C'deki etüvde 12 saat bekletilecektir. Daha sonra 10 dakika soğutulmaya bırakılacaktır. Kesitlerin parafinden arınabilmesi için her birinde 20 dakika bekleyecek şekilde üç kez toluolden geçirilecektir. Daha sonra kesitlere su verebilmek için sırasıyla %100, %90, %80, %70 alkolden her birinde 10 dakika bekleyecek şekilde geçirilir ve 5 dakika distile suda bekletilecektir. Hazırlanan preparatlar, dokuların genel yapılarının incelenmesi amacıyla Hematoksilen-Eosin ve MassonTrichrom boyaları ile boyanacaktır.

#### 4.3.5. Moleküler Değerlendirme

Tümör dokularında RNA izolasyonu yapıp, cDNA dönüşümü gerçekleştikten sonra ilgili genlerdeki ekspresyon değişimleri Real Time PCR yapılarak değerlendirilecektir.

#### 4.3.6. İstatistik Analiz

İstatistik analizler için GraphPad Prism 8 programı kullanılacaktır. Sonuçların değerlendirilmesinde,  $p < 0.05$  anlamlı,  $p < 0.01$  ileri düzeyde anlamlı ve  $p < 0.001$  çok ileri düzeyde anlamlı olarak kabul edilecektir.

(\*) Doğrudan insan veya hayvanlar üzerinde yapılacak çalışmalar için ilgili birimden etik kurul onay kararının alınması zorunludur.

### 5. PROJE YÖNETİMİ

**5.1 İŞPAKETLERİ:** Projenin işpaketi (İP) gerçekçi, izlenebilir ve ölçülebilir hedefler içermelidir. İşpaketi oluşturulurken birbirleri ile ilişkilendirilmeleri beklenmektedir. İP'nin durumunun izlenebilmesi için her bir IP'nin hedefi, başarı ölçütü ve ara çıktısı/çıktıları somut bir şekilde belirtilmelidir.

Aşağıdaki işpaketi tablosu her bir işpaketi için ayrı ayrı hazırlanmalıdır. **İşpaketi sayısına göre tablo satır sayısı artırılabilir.** Literatür taraması, rapor hazırlanması, yayın hazırlanması vb. faaliyetler proje yürütülürken gerçekleştirilecek araştırmalar olmadığından işpaketi olarak **yazılmamalıdır.**

| İŞ PAKETİ (İP) TABLOSU                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| İP No: 01                                                                                                                                                                                                                                                                           | İP Adı: Hücre Kültürü                                                                                                                            |
| İP Dönemi (...-... aylar)                                                                                                                                                                                                                                                           | 1-4 ay                                                                                                                                           |
| İP Hedefi: Nude farelerde meme kanseri hücre hattı MDA-MB 231 hücreleri ile tümör oluşturmak için yeter hücre sayısına ulaşmak                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                  |
| İP Kapsamında Yapılacak İşler/Görevler:<br>1.1. Hücre açma<br>1.2. Hücre çoğaltma                                                                                                                                                                                                   | Kim(ler) Tarafından Gerçekleştirileceği(*)<br>1.1. Doktora Öğrenci İncilay Çelik<br>1.2. Ar. Gör. Ayşe Begüm Ceviz<br>1.3. Prof. Dr. Oğuz Öztürk |
| İP'nin Başarı Ölçütü: Her bir işpaketinin hangi kriterleri sağladığında başarılı sayılacağı gerçekçi, ölçülebilir ve izlenebilir şekilde nitel ve/veya nicel olarak belirtilmelidir.<br>1.1. Dondurulmuş hücrelerin canlı ve tutunmuş olması<br>1.2. Tutunmuş hücrelerin çoğaltması |                                                                                                                                                  |
| Öngörülen Ara Çıktılar: İP için öngörülen ve başarı ölçütünün gerçekleşeceğini somut olarak gösteren (analiz/ölçüm sonucu, ham veri, yazılım, anket formu, vb.) ara çıktılarına ilişkin bilgi verilir.<br>1.1. Hücrelerin hayvanlarda tümör oluşturacak sayıya ulaşması<br>1.2.     |                                                                                                                                                  |

|  |
|--|
|  |
|--|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>İP No: 02</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>İP Adı: İn vivo Biyoyararlanım deneyi</b>                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>İP Dönemi (...-.. aylar)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>3-5 ay</b>                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>İP Hedefi:</b> PFK <sup>5120</sup> için 24 - 48 ve 72. saatlerdeki biyoyararlanım ölçümlerinin yapılması.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>İP Kapsamında Yapılacak İşler/Görevler:</b><br><b>1.1.</b> Deneylerde C57Bl/6j soyu dişi fareler kullanılacaktır. Hayvanlara deney süresince yem ve su kısıtlaması yapılmayacak ancak PFK <sup>5120</sup> uygulanmadan önce 2-4 saat süreyle aç bırakılacaktır. Uygulama esnasında anestezi kullanılmayacaktır. 60 µg/mL PFK <sup>5120</sup> hayvanlara 24. 48. ve 72. Saatler için 3 farklı grupta sabah 07:00 akşam 17:00 saatlerinde 20 gauge iğne kullanılarak oral yolla verilecektir.<br><b>1.2.</b> Deney süreleri dolan hayvanların anestezi altında toraksları açılacak ve insülin enjektörü ile kalplerinden 0,8-1 mL kan heparinli tüplere alınarak hayvanlar feda edilecektir. Daha sonra beyin dokusu izole edilecek ve derin dondurucuda bekletilecektir | <b>Kim(ler) Tarafından Gerçekleştirileceği(*)</b><br><b>1.1.</b> Prof.Dr. Alper OKYAR<br><b>1.2.</b> Dr.Öğr.Üyesi Ali Cihan TAŞKIN<br><b>1.3.</b> Öğr.Gör. Merve Nur GEÇİN<br><b>1.4.</b> DoktorA Öğrenci İNCİLAY ÇELİK (%10)<br><b>1.5.</b> Prof.Dr. Oğuz ÖZTÜRK (%20) |
| <b>İP'nin Başarı Ölçütü:</b> Her bir işpaketinin hangi kriterleri sağladığında başarılı sayılacağı gerçekçi, ölçülebilir ve izlenebilir şekilde nitel ve/veya nicel olarak belirtilmelidir.<br><b>1.1.</b> Hayvanlara PFK <sup>5120</sup> verilmesi.<br><b>1.2.</b> Deneyin sonlanması<br><b>1.3.</b> Biyoyararlanım ölçümlerinin yapılması                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Öngörülen Ara Çıktılar:</b> İP için öngörülen ve başarı ölçütünün gerçekleşeceğini somut olarak gösteren (analiz/ölçüm sonucu, ham veri, yazılım, anket formu, vb.) ara çıktılarına ilişkin bilgi verilir.<br><b>1.1.</b> Plazma ve dokularda talinolol tayini valide edilmiş bir analitik metodoloji ile (HPLC/UV veya HPLC/MS) ölçüm .<br><b>1.2.</b> Verilerin elde edilmesini takiben, doku/plazma konsantrasyonu-zaman eğrileri oluşturmak ve temel farmakokinetik parametrelerin (Cmax, tmax ve AUC) hesaplanması.                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                         |

(\*) Tabloya iş paketlerinin sayısına uygun olarak satır eklenebilir ve satırlar genişletilebilir.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>İP No: 03</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>İP Adı: in vivo tümör oluşturma</b>                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>İP Dönemi (...-.. aylar)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>5-9 ay</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>İP Hedefi:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>İP Kapsamında Yapılacak İşler/Görevler:</b><br><b>1.1.</b> Çalışmada, 4-6 haftalık dişi nude fare ırkı kullanılarak, meme kanseri hücresi olan MDA-MB 231 hücreleri ile tümör oluşumu sağlanacaktır<br><b>1.2.</b> Fareler %3'lük izofloran anestezisi ile anestezi edilerek, 1x10 <sup>6</sup> MDA-MB 231 hücreleri hücre hattının tutulumunu arttırmak için medyum1/1matrijel ile karışım yapılarak farenin sağ/sol flank bölgesine subkütan yolla enjekte | <b>Kim(ler) Tarafından Gerçekleştirileceği(*)</b><br><b>1.1.</b> Dr.Öğr.Üyesi ARZU TEMİZYÜREK (%30)<br><b>1.2.</b> Arş.Gör. AYŞE BEGÜM CEVİZ (%10)<br><b>1.3.</b> Doktora Öğrenci İNCİLAY ÇELİK (%10)<br><b>1.4.</b> Dr.Öğr.Üyesi Ali Cihan TAŞKIN (%30)<br><b>1.5.</b> Öğr.Gör. Merve Nur GEÇİN (%20) |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| edilecektir . Enjekte edilen bölgelerde tümör gelişimi günlük olarak takip edilecek, tümör oluşturulduktan sonra, tümör hacmi (uzunluk x genişlik x derinlik) ile tümörün ölçüm boyutları dijital kaliper ile belirlenecektir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>İP'nin Başarı Ölçütü:</b> Her bir işpaketinin hangi kriterleri sağladığında başarılı sayılacağı gerçekçi, ölçülebilir ve izlenebilir şekilde nitel ve/veya nicel olarak belirtilmelidir.<br><b>1.1.</b> Tümörün tutulumu<br><b>1.2.</b> Tümör hacminin ~30-40 mm <sup>3</sup> civarına (4-6 haftalık sürede) ulaşması.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Öngörülen Ara Çıktılar:</b> İP için öngörülen ve başarı ölçütünün gerçekleşeceğini somut olarak gösteren (analiz/ölçüm sonucu, ham veri, yazılım, anket formu, vb.) ara çıktılarına ilişkin bilgi verilir.<br><b>1.1.</b> Tümör hacminin ~30-40 mm <sup>3</sup> civarına (4-6 haftalık sürede) ulaşması.<br><b>1.2.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>İP No: 04</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>İP Adı:</b> Tümör oluşturulan modellerde tedavi takip raporlama                                                                                                                                                                                   |
| <b>İP Dönemi (...-... aylar)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>8-12 ay</b>                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>İP Hedefi:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>İP Kapsamında Yapılacak İşler/Görevler:</b><br><b>1.1.</b> PFK <sup>5120</sup> uygulanması: Tümör oluşturulan bir grup farede tümör hacmi ~30-40 mm <sup>3</sup> 'e ulaştığında 60 µg/mL PFK <sup>5120</sup> sabah akşam oral yoldan gavaj ile uygulanacaktır.<br><b>1.2.</b> Oksaliptatin uygulaması : Tümör oluşturulan diğer fare grubunda tümör hacmi ~30-40 mm <sup>3</sup> 'e ulaştığında haftada iki kez 2 mg/kg Oksaliptatin uygulanacaktır.<br><b>1.3.</b> PFK <sup>5120</sup> + Oksaliptatin : Tümör oluşturulan başka bir grup farede ise 60 µg/mL PFK <sup>5120</sup> ve 2 mg/kg oksaliptatin birlikte uygulanacaktır. | <b>Kim(ler) Tarafından Gerçekleştirileceği(*)</b><br><b>1.1.</b> Dr.Öğr.Üyesi Ali Cihan TAŞKIN (%25)<br><b>1.2.</b> Doktora Öğrenci İNCİLAY ÇELİK (%25)<br><b>1.3.</b> Arş.Gör. AYŞE BEGÜM CEVİZ (%25)<br><b>1.4.</b> Öğr.Gör. Merve Nur GEÇİN (%25) |
| <b>İP'nin Başarı Ölçütü:</b> Her bir işpaketinin hangi kriterleri sağladığında başarılı sayılacağı gerçekçi, ölçülebilir ve izlenebilir şekilde nitel ve/veya nicel olarak belirtilmelidir.<br><b>1.1.</b> Maddelerin verilmesi ve sürecin takibi<br><b>1.2.</b> Tümör boyutlarının ölçümü<br><b>1.3.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Öngörülen Ara Çıktılar:</b> İP için öngörülen ve başarı ölçütünün gerçekleşeceğini somut olarak gösteren (analiz/ölçüm sonucu, ham veri, yazılım, anket formu, vb.) ara çıktılarına ilişkin bilgi verilir.<br><b>1.1.</b> Hayvanların sağ kalım süresi<br><b>1.2.</b> Tümör boyutu verileri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>İP No: 05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>İP Adı:</b> Tümör oluşturulan modellerde deneyin sonlandırılması                                                                                                                                                                                  |
| <b>İP Dönemi (...-... aylar)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>9-12</b>                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>İP Hedefi:</b> İn vivo deneylerin sonunda hayvanlar, izofloran ile anestezi altında iken servikal dislokasyon ile ötenazi uygulanacak akabinde tümör dokuları patolojik araştırmalar için %10'luk formaldehite saklanacaktır. Uygulanan tedavilerin tümör üzerindeki etkileri incelenecektir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>İP Kapsamında Yapılacak İşler/Görevler:</b><br><b>1.1.</b> Servikal dislokasyon ile deneyin sonlandırılması                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Kim(ler) Tarafından Gerçekleştirileceği(*)</b><br><b>1.1.</b> Dr.Öğr.Üyesi Ali Cihan TAŞKIN (%50)<br><b>1.2.</b> Dr.Öğr.Üyesi ARZU TEMİZYÜREK (%50)                                                                                               |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.2. Tümör dokularının histolojik inceleme için %10'luk formaldehitte saklanması.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                        |
| <b>İP'nin Başarı Ölçütü:</b> Her bir işpaketinin hangi kriterleri sağladığında başarılı sayılacağı gerçekçi, ölçülebilir ve izlenebilir şekilde nitel ve/veya nicel olarak belirtilmelidir.<br><b>1.1. Tümör boyutlarının ölçülmesi</b><br><b>1.2. Tümör dokularının histolojik inceleme için hazırlanması</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                        |
| <b>Öngörülen Ara Çıktılar:</b> İP için öngörülen ve başarı ölçütünün gerçekleşeceğini somut olarak gösteren (analiz/ölçüm sonucu, ham veri, yazılım, anket formu, vb.) ara çıktılara ilişkin bilgi verilir.<br><b>1.1. Tümör boyutlarının ölçüm verileri</b><br><b>1.2. Tümör dokularının patolojik incelenmesi.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                        |
| İP No: 06                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | İP Adı: Tümörlü dokuda histolojik değerlendirme                                                                                        |
| İP Dönemi (...-... aylar)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 12-14                                                                                                                                  |
| <b>İP Hedefi:</b> Tümör modeli oluşturulmuş nude farelerden alınan tümör dokularının histolojik değerlendirme için hazırlanıp incelenmesi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                        |
| <b>İP Kapsamında Yapılacak İşler/Görevler:</b><br><b>1.1.</b> Elde edilecek dokularının histolojik olarak incelenmesi için örnekler %4'lük fosfat tampon ile tamponlanmış formaldehit tespit eriğinde 24 saat fikse edilecektir. En az 5 saat çeşme suyunda yıkanacaktır. Örneklerin suyu %70'den %100'e kadar yükselen alkol serilerinden geçirilerek giderilecektir (%70'lik alkolde 24 saat, %80 alkolde 1 saat, %90 alkolde 1 saat, %96 alkolde 30 dakika, %96 alkolde 30 dakika, %100 alkolde 30 dakika, %100 alkolde 30 dakika). Toluol ile 2 defa 15'er dakika saflaştırılacak parçalar toluen-parafin banyosunda 45 dakika tutulduktan sonra 45 dakika sert parafinde bekletilecektir. Sonra sert parafine gömülecektir. Blok haline gelebilmesi için 12 saat beklenenecektir. Bloklanmış parçalardan mikrotomda 5–7 µm kalınlığında seri kesitler alınacaktır. 40 °C distile su yüzeyinde düzgün olarak yayılan parçalar kesitlerin cama yapışabilmesi için adeziv lamalar üzerine alınacaktır. Yapışmanın tam sağlanabilmesi için 58°C'deki etüvde 12 saat bekletilecektir. Daha sonra 10 dakika soğutulmaya bırakılacaktır. Kesitlerin parafinden arınabilmesi için her birinde 20 dakika bekleyecek şekilde üç kez toluolden geçirilecektir. Daha sonra kesitlere su verebilmek için sırasıyla %100, %90, %80, %70 alkolden her birinde 10 dakika bekleyecek şekilde geçirilir ve 5 dakika distile suda bekletilecektir..<br><b>1.2.</b> Hazırlanan preparatlar, dokuların genel yapılarının incelenmesi amacıyla Hematoksilen-Eosin ve MassonTrichrom boyaları ile boyanacaktır | <b>Kim(ler) Tarafından Gerçekleştirileceği(*)</b><br><b>1.1.</b> Prof.Dr. TULİN ÖZTÜRK (%60)<br><b>1.2.</b> Prof.Dr. Oğuz ÖZTÜRK (%40) |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>İP'nin Başarı Ölçütü:</b> Her bir işpaketinin hangi kriterleri sağladığında başarılı sayılacağı gerçekçi, ölçülebilir ve izlenebilir şekilde nitel ve/veya nicel olarak belirtilmelidir.<br><b>1.1.</b> Preperat hazırlanması<br><b>1.2.</b> Preperatların boyanması<br><b>1.3.</b> Mikroskopik inceleme |                                                                                                                                                                                       |
| <b>Öngörülen Ara Çıktılar:</b> İP için öngörülen ve başarı ölçütünün gerçekleşeceğini somut olarak gösteren (analiz/ölçüm sonucu, ham veri, yazılım, anket formu, vb.) ara çıktılara ilişkin bilgi verilir.<br><b>1.1.</b> Mikroskopik inceleme verileri<br><b>1.2.</b>                                     |                                                                                                                                                                                       |
| <b>İP No: 07</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>İP Adı:</b> Tümörlü dokudan RNA İzolasyonu                                                                                                                                         |
| <b>İP Dönemi (...-.. aylar)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>12-15</b>                                                                                                                                                                          |
| <b>İP Hedefi:</b> Tümör modeli oluşturulmuş nude farelerden elde edilen tümör dokusundan RNA izole edilmesi                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                       |
| <b>İP Kapsamında Yapılacak İşler/Görevler:</b><br><b>1.1.</b> Tümörlü dokudan izolasyon kiti ile RNA izolasyonu<br><b>1.2.</b> İzole edilmiş RNA'ların nanodrop ile ölçümleri                                                                                                                               | <b>Kim(ler) Tarafından Gerçekleştirileceği(*)</b><br><b>1.1.</b> Öğrenci İNCİLAY ÇELİK (%35)<br><b>1.2.</b> Arş.Gör. AYŞE BEGÜM CEVİZ (%35)<br><b>1.3.</b> Prof.Dr. Oğuz ÖZTÜRK (%30) |
| <b>İP'nin Başarı Ölçütü:</b> Her bir işpaketinin hangi kriterleri sağladığında başarılı sayılacağı gerçekçi, ölçülebilir ve izlenebilir şekilde nitel ve/veya nicel olarak belirtilmelidir.<br><b>1.1.</b> RNA izolasyonunun yeter miktarda gerçekleşmesi<br><b>1.2.</b><br><b>1.3.</b>                     |                                                                                                                                                                                       |
| <b>Öngörülen Ara Çıktılar:</b> İP için öngörülen ve başarı ölçütünün gerçekleşeceğini somut olarak gösteren (analiz/ölçüm sonucu, ham veri, yazılım, anket formu, vb.) ara çıktılara ilişkin bilgi verilir.<br><b>1.1.</b> RNA izolasyon ölçüm verileri<br><b>1.2.</b>                                      |                                                                                                                                                                                       |
| <b>İP No: 08</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>İP Adı:</b> RT PCR                                                                                                                                                                 |
| <b>İP Dönemi (...-.. aylar)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>14-17</b>                                                                                                                                                                          |
| <b>İP Hedefi:</b> İzole edilmiş RNA'lardan c DNA dönüşüm kitleri ile c DNA dönüşümlerini yapılması ve RT-PCR ile hedeflenen genlerdeki ekspresyon değişimlerinin değerlendirilmesi.                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                       |
| <b>İP Kapsamında Yapılacak İşler/Görevler:</b><br><b>1.1.</b> İzole edilmiş RNA'ların c DNA dönüşüm kiti ile c DNA 'ya dönüşümlerinin yapılması<br><b>1.2.</b> Dönüşümü yapılmış c DNA'ların hedef genlerdeki ekspresyon değişimlerinin RT-PCR yapılarak hesaplanması.                                      | <b>Kim(ler) Tarafından Gerçekleştirileceği(*)</b><br><b>1.1.</b> Öğrenci İNCİLAY ÇELİK (%35)<br><b>1.2.</b> Arş.Gör. AYŞE BEGÜM CEVİZ (%35)<br><b>1.3.</b> Prof.Dr. Oğuz ÖZTÜRK (%30) |
| <b>İP'nin Başarı Ölçütü:</b> Her bir işpaketinin hangi kriterleri sağladığında başarılı sayılacağı gerçekçi, ölçülebilir ve izlenebilir şekilde nitel ve/veya nicel olarak belirtilmelidir.<br><b>1.1.</b> c DNA dönüşümü<br><b>1.2.</b> RT-PCR ekspresyon verilerinin eldesi<br><b>1.3.</b>                |                                                                                                                                                                                       |
| <b>Öngörülen Ara Çıktılar:</b> İP için öngörülen ve başarı ölçütünün gerçekleşeceğini somut olarak gösteren (analiz/ölçüm sonucu, ham veri, yazılım, anket formu, vb.) ara çıktılara ilişkin bilgi verilir.<br><b>1.1.</b> RT-PCR ekspresyon verileri<br><b>1.2.</b>                                        |                                                                                                                                                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>İP No: 09</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>İP Adı:</b> İstatistik analiz ve sonuçların değerlendirilmesi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>İP Dönemi (...-... aylar)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>17-20</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>İP Hedefi: Tüm verilerin değerlendirilmesi ve sonuç raporlama.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>İP Kapsamında Yapılacak İşler/Görevler:</b><br><b>1.1.</b> C57Bl/6j soyu dişi farelerde yapılan biyoyararlanım sonuçlarının değerlendirilmesi<br><b>1.2.</b> Tümör modeli oluşturulmuş tüm nude fare gruplarında hayvan sağ kalım süreleri ve tümör boyutlarının değerlendirilmesi<br><b>1.3</b> Tümör dokularının histolojik değerlendirilmesi<br><b>1.4.</b> Tümör dokularının moleküler değerlendirilmesi<br><b>1.5.</b> Tüm verilerin istatistiksel analizlerinin yapılması | <b>Kim(ler) Tarafından Gerçekleştirileceği(*)</b><br><b>1.1.</b> Prof.Dr. Oğuz ÖZTÜRK (%20)<br><b>1.2.</b> Prof.Dr. Alper OKYAR (%20)<br><b>1.3.</b> Prof.Dr. TULİN ÖZTÜRK (%10)<br><b>1.4.</b> Dr.Öğr.Üyesi Ali Cihan TAŞKIN (%10)<br><b>1.5</b> Öğrenci İNCİLAY ÇELİK (%10)<br><b>1.6.</b> Arş.Gör. AYŞE BEGÜM CEVİZ (%10)<br><b>1.7.</b> Dr.Öğr.Üyesi ARZU TEMİZYÜREK (%10)<br><b>1.8.</b> Öğr.Gör. Merve Nur GEÇİN (%10) |
| <b>İP'nin Başarı Ölçütü:</b> Her bir işpaketinin hangi kriterleri sağladığında başarılı sayılacağı gerçekçi, ölçülebilir ve izlenebilir şekilde nitel ve/veya nicel olarak belirtilmelidir.<br><b>1.1.</b> Sonuçların istatistiksel analizi<br><b>1.2.</b><br><b>1.3.</b>                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Öngörülen Ara Çıktılar:</b> İP için öngörülen ve başarı ölçütünün gerçekleşeceğini somut olarak gösteren (analiz/ölçüm sonucu, ham veri, yazılım, anket formu, vb.) ara çıktılarına ilişkin bilgi verilir.<br><b>1.1.</b> Sonuç raporu<br><b>1.2.</b>                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

**5.2 RİSK YÖNETİMİ:** Projenin başarısını olumsuz yönde etkileyebilecek riskler ve bu risklerle karşılaşıldığında projenin başarıyla yürütülmesini sağlamak için alınacak tedbirler (B Planı) ilgili iş paketleri belirtilerek Risk Yönetimi Tablosu'nda ifade edilir. B planlarının uygulanması projenin temel hedeflerinden sapmaya yol açmamalıdır.

**RİSK YÖNETİMİ TABLOSU (\*)**

| <b>İP No</b> | <b>En Önemli Risklerin Tanımı</b>                                             | <b>Alınacak önlemler (B Planı)</b>                                                                                    |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I            | Hücre Kültürü kontamasyon riski                                               | Stoktaki yedek hücreler kullanılacaktır. Problemin devam etmesi durumunda hücre kültürü deneyleri tekrar edilecektir. |
| II           | <i>İn vivo</i> Biyoyararlanım hayvan kaybı                                    | Ek hayvan talebi yapılır                                                                                              |
| III          | <i>İn vivo</i> tümör oluşturma sırasında tümör gelişmemesi                    | Bunun için hücre ekimi, sayımı ve yeni hayvan uygulaması                                                              |
| IV           | Tümör oluşturulan modellerde tedavi sürecinde, deney sonlanmadan hayvan kaybı | Bunun için ek hayvan talebi                                                                                           |
| VIII         | Real Time PCR primerlerinin çalışmaması                                       | Deney tekrarı                                                                                                         |

**(\*) Tabloya iş paketlerinin sayısına uygun olarak satır eklenebilir ve satırlar genişletilebilir.**

**6. PROJE UZMANI/BURSİYER NİTELİĞİ VE ÇALIŞMAYA KATKISI** (NAP (Akademik Performans > 100), ADEP, ÖNAP, YSD, GAP projelerinde BURSİYER, ve GAP kapsamında Proje Uzmanı çalıştırılabilir)  
Projelerde çalıştırılacak (**varsa**) Proje Uzmanının veya görevlendirilecek bursiyerin adı-soyadı (belli ise), niteliği ve çalışmaya katkısı mutlaka belirtilmelidir.

Bulunmamaktadır.

**7. YAYGIN ETKİ:** Projenin başarıyla gerçekleştirilmesi sonucunda bilimsel birikime, ulusal ekonomiye ve toplumsal refaha yapılabilecek katkılar ve sağlanabilecek yararlar tartışılmalı, elde edilmesi umulan sonuçlardan kimlerin ne şekilde yararlanabileceği belirtilmelidir.

#### 7.1. Projeden Elde Edilmesi Öngörülen Çıktılara İlişkin Bilgiler

**Bilimsel/Akademik Çıktılar** (Bildiri, Makale, Kitap Bölümü, Kitap vb.):

Normal araştırma projesinin çıktıları ulusal/uluslararası konferanslarda bildiri/sözlü sunum olarak sunulması ve bu projenin çıktılarından bir tane akademik makale yazılması planlanmaktadır

**Ekonomik/Ticari/Sosyal Çıktılar** (Ürün, Prototip, Patent, Faydalı Model, Telif Konu Olan Eser, Spin-off/Start-up Şirket vb.):

Bu projede kullanılan patent başvuru numarası alınmış PFK<sup>5120</sup> isimli polifenolik formülasyonun *in vivo* ortamda da etkinliğinin araştırılması ve belirlenmesinin ardından, kemoterapötiklerin oluşturduğu ciddi yan etkiler ve tedavi dirençlerine karşı daha doğal ve güvenli moleküllerden oluşmuş preventif/adjuvan tedavi için ilaç olma potansiyeli oldukça yüksektir.

**Araştırmacı Yetiştirilmesine Yönelik Çıktılar** (Yüksek Lisans/Doktora/Tıpta Uzmanlık Tezleri):

Projemiz normal araştırma projesi olup bu çalışmanın sonucunda elde edilecek çıktılar, diğer öğrenci ve araştırmacılara yeni hipotezlerin üretilmesinde faydalı olacaktır.

#### 7.2. Projeden Elde Edilmesi Öngörülen Etkilere İlişkin Bilgiler

**Akademik Etki** (Ulusal/Uluslararası Ar-Ge İşbirlikleri, Araştırmacı Sayısındaki ve Niteliğindeki Değişim, Üniversite- Sanayi İşbirliklerine Katkı vb.):

Polifenolik karışımın *in vivo* kanser modeli oluşturulmuş nude farelerde kansere etkinliğinin araştırılması literatüre katkıda bulunup yeni hipotezleri oluşmasını sağlayacaktır.

**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.):

Standart kanser tedavilerinin yüksek maliyeti, çok ağır yan etkilere neden olması ve çoğu geleneksel tedavinin başarısızlığı Tıp camiasını uygun maliyetli önleme ve tedaviyi sürdürmeye yönlendirmektedir. Bu nedenle polifenolik karışımın bu ihtiyaçları karşılayabileceği düşünülmektedir.

**Ekonomik Etki** (Potansiyel Sektörel Uygulama Alanları, Küresel Pazar Öngörülleri, İstihdam Katkısı, Rekabetçilik (İhracata Etkisi, İthal İkamesi, Yeni Firmaların Oluşumu, Yabancı Sermaye Yatırımının Tetiklenmesi vb.):

Meme kanseri hastalarının preventif / adjuvan tedavisinde kullanılan mevcut ürünlere benzer kemoprevensiyon özelliklere sahip yeni bir ürün araştırılacaktır. Bu sayede meme kanseri hastalarının

preventif / adjuvan tedavisinde kullanılabilecek yeni bir ürünün ülkemizde üretiminin yapılabilmesi için Ar-Ge çalışması yapılacaktır.

**8. KURUMUN ARAŞTIRMA OLANAKLARI:** Bu bölümde projenin yürütüleceği birimlerde ve Üniversitemizde var olup projede kullanılacak olan altyapı olanakları belirtilmelidir.

| <b>Kuruluştaki Bulunan Altyapı/Ekipman Türü, Modeli</b><br>(Laboratuvar, Araç, Makine-Teçhizat, vb.)                | <b>Projede Kullanım Amacı</b>                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Santrifüj (Hettich, rotina 38) İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü                  | Hücre Kültürü ve Dozlama deneylerinde                          |
| + 4°C, -20 °C ve -80 °C Buzdolabı İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü               | Çözeltilerin, kimyasalların, kitlerin ve hücrelerin saklanması |
| Inverted Işık mikroskobu (Olympus CKX41), İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü       | Hücre Kültürü ve Dozlama deneylerinde                          |
| Hücre Sayım Cihazı (Beckman Coulter Vi Cell XR) İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü | Hücre Kültürü ve Dozlama deneylerinde                          |
| CO2 İnkübatörü (Thermo electro corporation) İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü     | Hücre Kültürü ve Dozlama deneylerinde                          |
| Real Time PCR cihazı (LigtCycler-480-II Roche) İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü  | Hücre Kültürü ve Dozlama deneylerinde                          |
| Otoklav/ALP İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü                                     | Cerrahi aletler ve deneysel malzemelerin sterilizasyonu için   |
| Kuru hava sterilizatörü/NUVE FN500 İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü              | Cerrahi aletler ve deneysel malzemelerin sterilizasyonu için   |
| Ameliyat Mikroskobu İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü                             | Tümör oluşturma deneylerinde                                   |
| Hasas terazi/ Sartorius İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü                         | Tümörlü hayvan takibinde                                       |
| Operasyon masası/ Yerli üretim İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü                  | Tümör oluşturma deneylerinde                                   |
| Operasyon masası aydınlatma İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü                     | Tümör oluşturma deneylerinde                                   |
| Hayvan terazisi/dikomsan İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü                        | Ham madde tartımları                                           |
| Hassas terazi (İÜ-C Tıp Fakültesi)                                                                                  | Deney hayvanı histoloji çalışmaları için kullanılacaktır.      |
| Manyetik karıştırıcı (İÜ-C Tıp Fakültesi)                                                                           | Deney hayvanı histoloji çalışmaları için kullanılacaktır.      |
| Etüv (İÜ-C Tıp Fakültesi)                                                                                           | Deney hayvanı histoloji çalışmaları için kullanılacaktır.      |
| Mikropipet Serisi (1,10,100 µm) (İÜ-C Tıp Fakültesi)                                                                | Deney hayvanı histoloji çalışmaları için kullanılacaktır.      |
| Vorteks (İÜ-C Tıp Fakültesi)                                                                                        | Deney hayvanı histoloji çalışmaları için kullanılacaktır.      |
| Distile su cihazı (İÜ-C Tıp Fakültesi)                                                                              | Deney hayvanı histoloji çalışmaları için kullanılacaktır.      |

|                                                                         |                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Humidity-chamber (İÜ-C Tıp Fakültesi)                                   | Deney hayvanı histoloji çalışmaları için kullanılacaktır. |
| Mikrodalga Fırın (İÜ-C Tıp Fakültesi)                                   | Deney hayvanı histoloji çalışmaları için kullanılacaktır. |
| Fotomikroskop (Olympus DP72 Kamera ataçmanlı BX61) (İÜ-C Tıp Fakültesi) | Deney hayvanı histoloji çalışmaları için kullanılacaktır. |
| Su banyosu (İÜ-C Tıp Fakültesi)                                         | Deney hayvanı histoloji çalışmaları için kullanılacaktır. |
| Buzdolabı (İÜ-C Tıp Fakültesi)                                          | Deney hayvanı histoloji çalışmaları için kullanılacaktır. |
| Taramalı Elektron Mikroskobu (TEM)- Jeol marka (İÜ-C Tıp Fakültesi)     | Deney hayvanı histoloji çalışmaları için kullanılacaktır. |

**9. BÜTÇE KALEMLERİ GEREKÇESİ:** Talep edilen bütçenin her bir kalemi için ayrıntılı gerekçe verilmelidir. Benzer nitelikte olan düşük bedelli kimyasal veya kırtasiye gibi ortak kullanım amacına sahip tüketim malzemeleri **gruplanarak ortak gerekçelendirilebilir.**

| Demirbaş (Cihaz)                                                        |                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Tanımı/Adı                                                              | Gerekçesi                                          |
| 1-                                                                      |                                                    |
| 2-                                                                      |                                                    |
| Bilgisayar ve Bilgisayar Parçası alımları                               |                                                    |
| Tanımı/Adı                                                              | Gerekçesi                                          |
| 1-                                                                      |                                                    |
| 2-                                                                      |                                                    |
| Sarf Malzeme (Tüketime Yönelik Malzemeler gruplandırılarak verilebilir) |                                                    |
| Tanımı/Adı                                                              | Gerekçesi                                          |
| 1-APIGENIN >= 95.0% (HPLC)<br>APIGENIN >= 95.0% (HPLC)                  | PFK <sup>5120</sup> hazırlanması için gerekli      |
| 2-GALANGIN                                                              | PFK <sup>5120</sup> hazırlanması için gerekli      |
| 3-CAPE - CAS 104594-70-9 -<br>CALBOCHEM                                 | PFK <sup>5120</sup> hazırlanması için gerekli      |
| 4-Chrysin                                                               | PFK <sup>5120</sup> hazırlanması için gerekli      |
| 5-(-)-Epigallocatechin gallate(-)-<br>Epigallocatechin gallate          | PFK <sup>5120</sup> hazırlanması için gerekli      |
| 6- LUTEOLIN                                                             | PFK <sup>5120</sup> hazırlanması için gerekli      |
| 7-Oleuropein                                                            | PFK <sup>5120</sup> hazırlanması için gerekli      |
| 8- QUERCETIN                                                            | PFK <sup>5120</sup> hazırlanması için gerekli      |
| 9-RESVERATROL                                                           | PFK <sup>5120</sup> hazırlanması için gerekli      |
| 10- CARNOSC ACD                                                         | PFK <sup>5120</sup> hazırlanması için gerekli      |
| 11-PINOCEMBRIN                                                          | PFK <sup>5120</sup> hazırlanması için gerekli      |
| 12- CELL CULTURE FLASK 25 CM2<br>STERİLE                                | <i>In vitro</i> hücre kültürü deneylerinde gerekli |
| 13- FALKON TUBE 50 ML STERİL                                            | <i>In vitro</i> hücre kültürü deneylerinde gerekli |
| 14- SEROLOGICAL PIPETTE 10 ML<br>STERİLE                                | <i>In vitro</i> hücre kültürü deneylerinde gerekli |
| 15- FETAL BOVINE SERUM STERİLE<br>FILTERED                              | <i>In vitro</i> hücre kültürü deneylerinde gerekli |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 16-Plastik Petri Kabı - 90x15 mm - Gama Steril 600 Adet/Pk                                                                                                                                                                                                                                     | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 17- 15 ml Santrifüj Tüpü Steril Dnase Rnase Free 500 Adet/Pk                                                                                                                                                                                                                                   | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 18- 2 ml Cryovial Tüp -196 C dereceye dayanıklı Steril 50 Adet/Pk                                                                                                                                                                                                                              | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 19- İnsülün Enjektörü 100 Adet/Pk                                                                                                                                                                                                                                                              | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 20- Nitril Eldiven Small 100 Adet/Paket                                                                                                                                                                                                                                                        | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 21- Nitril Eldiven Medium 100 Adet/Paket                                                                                                                                                                                                                                                       | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 22- Nitril Eldiven Large 100 Adet/Paket                                                                                                                                                                                                                                                        | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 23- Laminallı Muayene Örtüsü 6 Adet/Paket                                                                                                                                                                                                                                                      | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 24- Z katlı Peçete 200 lü                                                                                                                                                                                                                                                                      | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 25- Maske 50 Adet/Pk                                                                                                                                                                                                                                                                           | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 26- Önlük                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 27- Bone 100 Adet/Pk                                                                                                                                                                                                                                                                           | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 28- Güçlü Yapışkanlı Paspas 5 Plaka 150 Yaprak                                                                                                                                                                                                                                                 | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 29- Alkol 1 Litre                                                                                                                                                                                                                                                                              | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 30- Mikrosantrifuj Tüp(0,5 ml) Vida Kapaklı 5000 Adet/Koli                                                                                                                                                                                                                                     | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 31- Mikrosantrifuj Eppendorf Tüp 1,5 ml 500 Adet/Paket                                                                                                                                                                                                                                         | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 32- Sarı Pipet ucu 200 ul Dnase Rnaes Free Steril 100 Adet/Paket                                                                                                                                                                                                                               | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 33- Sarı Pipet ucu 1000 ul Dnase Rnaes Free Steril 100 Adet/Paket                                                                                                                                                                                                                              | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 34- Matrigel® Basement Membrane Matrix, LDEV-free, 10 Ml                                                                                                                                                                                                                                       | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 35- Otoklav bandı                                                                                                                                                                                                                                                                              | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 35- Otoklav Poşeti 10x200 cm                                                                                                                                                                                                                                                                   | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 36- Formaldehit % 37 (Stabilizasyon Min % 10 Methanol) Pur                                                                                                                                                                                                                                     | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 37- Steril Breeding yem 12,5 kg / Paket                                                                                                                                                                                                                                                        | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 38- Hijyenik Talaş 10 kg / Pk                                                                                                                                                                                                                                                                  | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| 39- Galoş 1000 Adet/Pk                                                                                                                                                                                                                                                                         | <i>In vivo</i> deneylerde gerekli     |
| <b>Kırtasiye Alımları</b>                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                       |
| Tanımı/Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Gerekçesi                             |
| 1-                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                       |
| <b>Yolluk Yevmiye (*) (Araştırma amaçlı çalışma,arazi çalışması veya kongre katılımı)</b>                                                                                                                                                                                                      |                                       |
| Tanımı/Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Gerekçesi                             |
| 1-                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                       |
| <b>Hizmet Alımı (Bakım-onarım, araç kiralama, canlı hayvan ve yem alımı, anket, istatistik hizmeti, proje kapsamında uyumlu eğitim ve sertifika programı katılımı, açık erişimli dergide yayın ücreti, yazılım alımı vb.). <u>Yayınlar için yabancı dil düzenlemesi kapsam dışındadır.</u></b> |                                       |
| Tanımı/Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Gerekçesi                             |
| 1-C57BL6 dişi fare                                                                                                                                                                                                                                                                             | Biyoyararlanım deneyleri için gerekli |

|                         |                                              |
|-------------------------|----------------------------------------------|
| 2- Nude fare            | İn vivo Tümör modeli oluşturmak için gerekli |
| 3- Post operasyon bakım | Uygulama sonrası hayvan bakımı için gerekli  |

**(\*) Farklı kurumlardan olan proje ekibi araştırmacıları da proje yürütücüsünün gerekli görmesi durumunda araştırma amaçlı çalışma veya arazi çalışmalarında yolluk yevmiye kaleminden yararlanabilir ancak kongre katılım desteğinden yararlanamazlar.**

Seyahat dışındaki tüm harcama kalemleri için teknik şartname dosyası ile proforma fatura veya teklif mektupları BAPSİS'e eklenmelidir. Kabul edilen projeler için, teknik şartname ve proforma fatura veya teklif mektuplarının asıllarının birime teslim edilmesi gereklidir.

**10. PROJE YÜRÜTÜCÜSÜNÜN HALEN YÜRÜTMekte OLDUĞU DİĞER PROJELER (varsa):** Bu kısımda proje konusu ile ilişkili olan yürüyen ya da başvurusu yapılmış ve değerlendirme sürecinde olan projeler ile ilgili bilgi verilmelidir.

| PROJE ADI                                                                                                                                                     | DESTEKLEYEN KURUM | BÜTÇE            | BAŞVURULAN PROJEDEN FARKI                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|----------------------------------------------|
| Mcf-7 Hücre Hattında Doğal Propolis ve Fitokimyasalların Apoptoz, Hücre Döngüsü, EGFR Sinyal Yolakları Üzerinde Çapraz Etkileşim Mekanizmalarının İncelenmesi | Tuseb             | ₺99.998,00 TL    | Mevcut projemizle ortak bir ilişkisi yoktur. |
| Meme Kanseri Hücrelerinde Sitokrom P450 Ailesi Enzim Aktivitelerinde Doğal Propolis ve Polifenolik karışımların Etkilerinin Karşılaştırmalı Analizi           | İ.Ü. BAP          | ₺74.518,99 (TL)  | Mevcut projemizle ortak bir ilişkisi yoktur. |
| Hormon reseptör pozitif meme kanseri hücre hattında propolis ve fitokimyasalların intrinsek östrojen yolağı üzerine etkilerinin araştırılması                 | İ.Ü. BAP          | ₺123.021,00 (TL) | Mevcut projemizle ortak bir ilişkisi yoktur. |
| Polifenollerin Gemsitabin Dirençli PANC1 hücre hattında EGFR Hücre Siklusu ve Apoptotik sinyal yolakları üzerine olan etkilerinin incelenmesi                 | İ.Ü. BAP          | ₺234.998,20 (TL) | Mevcut projemizle ortak bir ilişkisi yoktur. |

| PROJE BAŞVURUSU KONTROL LİSTESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| AVESİS sayfanız güncel mi? (Projenin akademik performans bütçe katkısı AVESİS verilerinizden hesaplanır). AVESİS sayfası güncel olmayan proje yürütücüsünün başvurusu revizyona gönderilir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Eksiksiz olarak doldurulan Proje Başvuru (Genel) formu BAPSİS dosya eklentilerine yüklendi mi?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <input checked="" type="checkbox"/> |
| İlgili Etik Kuruldan alınan etik kurul belgesi (24 aydan eski olmayan, proje kapsamıyla uyumlu ve BAP Koordinasyon Birimine düzenlenmiş) eklendi mi? (Gerekli ise)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| <b>İÜ BAP Koordinasyon Birimi'ne</b> düzenlenmiş, proforma ya da fiyat teklifi ibareleri içeren firma tarafından imzalı ve kaşeli proforma faturalar dosya eklentilerine yüklendi mi?<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Araç kiralamalarda ilgili websitesinden alınacak hizmetin belgelendirmesi yeterlidir.</li> <li>Kurumiçi hizmet alımlarında websitesinden alınacak tek teklif yeterlidir.</li> <li>Devlet kurumlarından alınacak hizmet alımlarında tek teklif yeterlidir.</li> </ul> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Proje başvurusunda Çalışma Takvimi ve İş Paketlerinden Sorumlu Araştırmacı Yüzdeleri oluşturuldu mu?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input checked="" type="checkbox"/> |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>SBAT projesinde;</b> Projede görev alan öğretim elemanın <ul style="list-style-type: none"> <li>Güncel tarihli öğrenci belgesi,</li> <li>Danışmanı, varsa ikinci danışmanın ilgili enstitüden alınacak atama onayı yazısı,</li> <li>İlgili enstitü tarafından onaylanmış tez adı yazısı</li> <li>Özgeçmişi,</li> <li>Azami öğrenim süresini gösteren ilgili enstitü tarafından düzenlenmiş belge</li> <li>Araştırmacı Taahhüt formu</li> </ul> | <input type="checkbox"/>            |
| BAPSİS dosya eklentilerine yüklendi mi?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                     |
| <b>TEZ projelerinde</b> tez öğrencisinin; <ul style="list-style-type: none"> <li>İlgili enstitüden alınmış olan Danışman atama yazısı,</li> <li>Tez önerisi yazısı,</li> <li>İlgili enstitüden alınmış Azami Öğrenim süresini gösteren belge,</li> <li>Özgeçmiş,</li> <li>İmzalı olarak Öğrenci Taahhüt Beyannamesi</li> </ul>                                                                                                                    | <input type="checkbox"/>            |
| BAPSİS dosya eklentilerine yüklendi mi?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                     |
| <b>Uzmanlık/Sanatta Yeterlik tezi projelerinde</b> tez öğrencisinin; <ul style="list-style-type: none"> <li>İlgili dekanlık/anabilim dalı akademik kurulu tarafından onaylı tez konusu yazısı,</li> <li>İlgili birimin dekanlığından alınan danışman atama yazısı,</li> <li>İlgili dekanlıktan alınmış Azami Öğrenim süresini gösteren belge,</li> <li>Özgeçmiş,</li> <li>İmzalı olarak Öğrenci Taahhüt Beyannamesi</li> </ul>                    | <input type="checkbox"/>            |
| BAPSİS dosya eklentilerine yüklendi mi?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                     |
| <b>Doktora Tez projesi</b> türlerinden <b>YÖK 100/2000 Doktora</b> tez projesinde, doktora öğrencisinin; <ul style="list-style-type: none"> <li>Tez projeleri başvurularında tez öğrencisi için istenen belgeleri,</li> <li>İlgili enstitüden alınmış YÖK'ün belirlediği 100 alandan birinde doktora öğrencisi olduğunu gösteren belge</li> </ul>                                                                                                 | <input type="checkbox"/>            |
| BAPSİS dosya eklentilerine yüklendi mi?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                     |
| <b>Doktora Tez projesi</b> türlerinden <b>2244 Sanayi-Üniversite Doktora</b> Projesi başvurusunda; <ul style="list-style-type: none"> <li>Tez projeleri başvurularında tez öğrencisi için istenen belgeleri,</li> <li>Onaylanmış sözleşme metni,</li> <li>TÜBİTAK bursiyer onayına ilişkin belge</li> </ul>                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/>            |
| BAPSİS dosya eklentilerine yüklendi mi?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                     |
| Tez Projelerinde 2. danışman var ise Enstitüden Alınan 2. danışman yazısı BAPSİS dosya eklentilerine eklendi mi)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/>            |
| YSD projesi için seçilen yayınların pdf'leri ve imzalı olarak Yayın kullanım Hakkı Devir formu/formları BAPSİS dosya eklentilerine yüklendi mi?                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/>            |
| YSD projesi için Beyan formu BAPSİS dosya eklentilerine yüklendi mi?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/>            |
| Projelere özel Beyan Formu imzalı olarak dosya eklentilerine yüklendi mi? (NAP ve Tez projeleri için gerek yoktur.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>            |
| NAP için Akademik Performansa Dayalı Bütçe kullanımı durumunda imzalı NAP Yayın Hakkı Devir Formu BAPSİS dosya eklentilerine yüklendi mi?                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                     |
| Talep edilecek Tüketim Malzemeleri,Hizmet Alımları ve Demirbaş kalemleri için (Yolluk-yevmiye ve personel çalıştırma bütçe türü için gerek yoktur) hazırlanan Teknik Şartname BAPSİS dosya eklentilerine eklendi mi?                                                                                                                                                                                                                              | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Talep edilen bütçelere KDV'ye eklendi mi?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input checked="" type="checkbox"/> |
| İÜ bünyesindeki kurum/kuruluşlardan alınacak Hizmet Alımları için KDV oranı %0 olarak mı düzenlendi? İlgili hizmetlere <a href="https://bap.istanbul.edu.tr/tr/content/laboratuvar-analiz-hizmetleri/">https://bap.istanbul.edu.tr/tr/content/laboratuvar-analiz-hizmetleri/</a> adresinden erişilebilir.                                                                                                                                         | <input checked="" type="checkbox"/> |

Bursiyer sayısı sınırlarına uygun olarak mı talep yapıldı? (NAP – Akademik Performans > 100 ise– 1 adet, GAP, YSD, ÖNAP için en fazla iki adet bursiyer talep edilebilir. NAP ve ÖNAP'ta ek bütçe, ADEP, YSD ve GAP'ta bütçe dahilinde bursiyer desteği verilir)

☐

**Ek 1 - PROJE BÜTÇESİ:** Aşağıdaki tabloda verilen bilgiler araştırmacının sisteme eklediği veriler kullanılarak sistem tarafından otomatik olarak oluşturulmuştur.

**Genel Bütçe Tablosu**

| Bütçe Türü                | Tanımı/Adı                                               | Miktar | Birimi   | Birim Fiyatı | KDV | Tutar (TL) |
|---------------------------|----------------------------------------------------------|--------|----------|--------------|-----|------------|
| Tüketim Malzemesi (Genel) | APIGENIN >= 95.0% (HPLC)                                 | 1      | Miligram | 8.925,00     | 20  | 10.710,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Galangin                                                 | 1      | Miligram | 12.950,00    | 20  | 15.540,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | CAPE                                                     | 2      | Miligram | 10.300,00    | 20  | 24.720,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | CHRYSİN                                                  | 1      | Miligram | 5.250,00     | 20  | 6.300,00   |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Epigallocatechin gallate                                 | 1      | Miligram | 8.570,00     | 20  | 10.284,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | luteolin                                                 | 1      | Miligram | 11.725,00    | 20  | 14.070,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Oleuropein                                               | 1      | Miligram | 4.900,00     | 20  | 5.880,00   |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Quercetin                                                | 1      | Gram     | 7.875,00     | 20  | 9.450,00   |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Resveratrol                                              | 1      | Miligram | 13.225,00    | 20  | 15.870,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Carnosic asid                                            | 1      | Miligram | 10.150,00    | 20  | 12.180,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Pinocembrin                                              | 1      | Miligram | 12.495,00    | 20  | 14.994,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Cell culture flask 25 cm2 sterile (200 adet 25cm2 flask) | 2      | Kutu     | 7.000,00     | 20  | 16.800,00  |

|                           |                                                                                           |    |           |          |    |           |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|----------|----|-----------|
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Falkon tube 50 ml sterile (500 adet 50ml lik falkon )                                     | 4  | Kutu      | 5.500,00 | 20 | 26.400,00 |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Serological pipette 10 ml sterile (200 adet 10 ml serolojik pipet)                        | 4  | Kutu      | 1.400,00 | 20 | 6.720,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Fetal bovine serum sterile-filtred                                                        | 4  | Mililitre | 2.100,00 | 20 | 10.080,00 |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Plastik Petri Kabı - 90x15 mm - Gama Steril 600 Adet/Pk                                   | 1  | Adet      | 4.500,00 | 20 | 5.400,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | 15 ml Santrifüj Tüpü Steril Dnase Rnase Free 500 Adet/Pk (500 adet 15 ml santrifüj tüpü ) | 5  | Paket     | 1.800,00 | 20 | 10.800,00 |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | 2 ml Cryovial Tüp -196 C dereceye dayanıklı Steril 50 Adet/Pk (50 adet 2 ml cryovial tüp) | 20 | Paket     | 490,00   | 20 | 11.760,00 |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | İnsülün Enjektörü 100 Adet/Pk (100 adet insülün enjektörü)                                | 8  | Paket     | 260,00   | 20 | 2.496,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Nitril Eldiven Small 100 Adet/Paket                                                       | 20 | Adet      | 94,00    | 20 | 2.256,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Nitril Eldiven Medium 100 Adet/Paket                                                      | 20 | Adet      | 94,00    | 20 | 2.256,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Nitril Eldiven Large 100 Adet/Paket                                                       | 20 | Adet      | 94,00    | 20 | 2.256,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Laminalı Muayene Örtüsü 6 Adet/Paket (her pakette 6 adet önlük )                          | 5  | Paket     | 482,00   | 20 | 2.892,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Z katlı Peçete 200 lü                                                                     | 20 | Adet      | 384,00   | 20 | 9.216,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Maske 50 Adet/Pk                                                                          | 20 | Adet      | 38,00    | 20 | 912,00    |

|                           |                                                                                         |     |           |           |    |           |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----------|----|-----------|
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Önlük                                                                                   | 200 | Adet      | 22,00     | 20 | 5.280,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Bone 100 Adet/Pk                                                                        | 20  | Adet      | 84,00     | 20 | 2.016,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Güçlü Yapışkanlı Paspas 5 Plaka 150 Yaprak                                              | 2   | Adet      | 2.300,00  | 20 | 5.520,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Alkol 1 Litre                                                                           | 10  | Litre     | 105,00    | 20 | 1.260,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Mikrosantrifuj Tüp(0,5 ml) Vida Kapaklı 5000 Adet/Koli (5000 adet mikrosantrifüj tüpü ) | 1   | Koli      | 9.849,00  | 20 | 11.818,80 |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Mikrosantrifuj Eppendorf Tüp 1,5 ml 500 Adet/Paket (500 adet1,5 ml eppendorf tüp )      | 15  | Paket     | 290,00    | 20 | 5.220,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Sarı Pipet ucu 200 ul Dnase Rnaes Free Steril 100 Adet/Paket                            | 10  | Adet      | 290,00    | 20 | 3.480,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Sarı Pipet ucu 1000 ul Dnase Rnaes Free Steril 100 Adet/Paket                           | 10  | Adet      | 420,00    | 20 | 5.040,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Matrigel® Basement Membrane Matrix, LDEV-free, 10 MI                                    | 2   | Mililitre | 22.500,00 | 20 | 54.000,00 |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Otoklav bandı                                                                           | 10  | Adet      | 68,00     | 20 | 816,00    |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Otoklav Poşeti 10x200 cm                                                                | 10  | Adet      | 558,00    | 20 | 6.696,00  |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Formaldehit % 37 (Stabilizasyon Min % 10 Methanol) Pur. gr. 2.5 L                       | 1   | Litre     | 390,00    | 20 | 468,00    |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Steril Breeding yem 12,5 kg / Paket                                                     | 6   | Kilogram  | 1.500,00  | 20 | 10.800,00 |
| Tüketim Malzemesi (Genel) | Hijyenik Talaş 10 kg / Pk                                                               | 9   | Kilogram  | 520,00    | 20 | 5.616,00  |

|                                  |                            |    |      |           |    |           |
|----------------------------------|----------------------------|----|------|-----------|----|-----------|
| Tüketim Malzemesi (Genel)        | Galoş 1000 Adet/Pk         | 20 | Adet | 155,00    | 20 | 3.720,00  |
| Yolluk Yevmiye (Kongre Katılımı) | Kongre Katılım Bedeli      | 1  | Adet | 50.000,00 | 0  | 50.000,00 |
| Hizmet Alımı                     | Post-operasyon bakımı      | 5  | Adet | 2,00      | 0  | 10,00     |
| Hizmet Alımı                     | Post-operasyon bakımı      | 10 | Adet | 2,00      | 0  | 20,00     |
| Hizmet Alımı                     | Post-operasyon bakımı      | 15 | Adet | 2,00      | 0  | 30,00     |
| Canlı Hayvan Alımı               | C57BL6 FARE (Dişi)         | 15 | Adet | 65,00     | 0  | 975,00    |
| Canlı Hayvan Alımı               | Canlı Hayvan satışı (Nude) | 30 | Adet | 1.300,00  | 20 | 46.800,00 |

#### Bütçe Özeti

| Bütçe Türü                       | Tutar (TL) | Yüzdesi (%) |
|----------------------------------|------------|-------------|
| Tüketim Malzemesi (Genel)        | 371.992,80 | 79,17       |
| Yolluk Yevmiye (Kongre Katılımı) | 50.000,00  | 10,64       |
| Hizmet Alımı                     | 60,00      | 0,01        |
| Canlı Hayvan Alımı               | 47.775,00  | 10,16       |

**Toplam Bütçe Tutarı: 469827,80**

## Ek 2 - ÇALIŞMA TAKVİMİ:

- 1 - Hücre Kültürü, Kapsadığı ay aralığı: 1-4
- 2 - İn vivo Biyoyararlanım deneyi, Kapsadığı ay aralığı: 3-5
- 3 - in vivo tümör oluşturma , Kapsadığı ay aralığı: 5-9
- 4 - Tümör oluşturulan modellerde tedavi takip raporlama , Kapsadığı ay aralığı: 8-12
- 5 - Tümör oluşturulan modellerde deneyin sonlandırılması , Kapsadığı ay aralığı: 9-12
- 6 - Tümörlü dokuda histolojik değerlendirme , Kapsadığı ay aralığı: 12-14
- 7 - Moleküler dğerlendirme 1 : Tümörlü dokudan RNA İzolasyonu , Kapsadığı ay aralığı: 12-15
- 8 - Moleküler dğerlendirme 2 : RT PCR, Kapsadığı ay aralığı: 14-17
- 9 - İstatistik analiz ve sonuçların değerlendirilmesi , Kapsadığı ay aralığı: 17-20

| İP | 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  | X | X | X | X |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 2  |   |   | X | X | X |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 3  |   |   |   |   | X | X | X | X | X |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 4  |   |   |   |   |   |   |   | X | X | X  | X  | X  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 5  |   |   |   |   |   |   |   |   | X | X  | X  | X  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 6  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    | X  | X  | X  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 7  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    | X  | X  | X  | X  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 8  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    | X  | X  | X  | X  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 9  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    | X  | X  | X  | X  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

### İş Paketlerinden Sorumlu Araştırmacılar

| İş Paketi | Sorumlu Araştırmacılar ve Katkı Yüzdeleri |
|-----------|-------------------------------------------|
| 1         | Arş.Gör. AYŞE BEGÜM CEVİZ (%40)           |
| 1         | Öğrenci İNCİLAY ÇELİK (%40)               |
| 1         | Prof.Dr. Oğuz ÖZTÜRK (%20)                |
| 2         | Öğr.Gör. Merve Nur GEÇİN (%10)            |
| 2         | Öğrenci İNCİLAY ÇELİK (%10)               |
| 2         | Prof.Dr. Oğuz ÖZTÜRK (%20)                |
| 2         | Dr.Öğr.Üyesi Ali Cihan TAŞKIN (%20)       |
| 2         | Prof.Dr. Alper OKYAR (%40)                |
| 3         | Arş.Gör. AYŞE BEGÜM CEVİZ (%10)           |
| 3         | Dr.Öğr.Üyesi ARZU TEMİZYÜREK (%30)        |
| 3         | Dr.Öğr.Üyesi Ali Cihan TAŞKIN (%30)       |
| 3         | Öğr.Gör. Merve Nur GEÇİN (%20)            |
| 3         | Öğrenci İNCİLAY ÇELİK (%10)               |

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| 4 | Öğrenci İNCİLAY ÇELİK (%25)         |
| 4 | Arş.Gör. AYŞE BEGÜM CEVİZ (%25)     |
| 4 | Dr.Öğr.Üyesi Ali Cihan TAŞKIN (%25) |
| 4 | Öğr.Gör. Merve Nur GEÇİN (%25)      |
| 5 | Dr.Öğr.Üyesi ARZU TEMİZYÜREK (%50)  |
| 5 | Dr.Öğr.Üyesi Ali Cihan TAŞKIN (%50) |
| 6 | Prof.Dr. TÜLİN ÖZTÜRK (%60)         |
| 6 | Prof.Dr. Oğuz ÖZTÜRK (%40)          |
| 7 | Arş.Gör. AYŞE BEGÜM CEVİZ (%35)     |
| 7 | Prof.Dr. Oğuz ÖZTÜRK (%30)          |
| 7 | Öğrenci İNCİLAY ÇELİK (%35)         |
| 8 | Prof.Dr. Oğuz ÖZTÜRK (%30)          |
| 8 | Arş.Gör. AYŞE BEGÜM CEVİZ (%35)     |
| 8 | Öğrenci İNCİLAY ÇELİK (%35)         |
| 9 | Arş.Gör. AYŞE BEGÜM CEVİZ (%10)     |
| 9 | Dr.Öğr.Üyesi ARZU TEMİZYÜREK (%10)  |
| 9 | Dr.Öğr.Üyesi Ali Cihan TAŞKIN (%10) |
| 9 | Öğr.Gör. Merve Nur GEÇİN (%10)      |
| 9 | Öğrenci İNCİLAY ÇELİK (%10)         |
| 9 | Prof.Dr. Oğuz ÖZTÜRK (%20)          |
| 9 | Prof.Dr. Alper OKYAR (%20)          |
| 9 | Prof.Dr. TÜLİN ÖZTÜRK (%10)         |