

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



PROJE BAŞLIĞI
SEPSİSLİ YENİDOĞANLARDA PLAZMA GELSOLİN DÜZEYİNDEKİ
DEĞİŞİM VE BU DEĞİŞİMİN KLİNİK VE LABORATUAR BULGULARI
İLE İLİŞKİSİ

Proje No: TSA-2013-4647

Proje Türü
Araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Tamer GÜNEŞ
Tıp Fakültesi/Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Araştırmacının Adı Soyadı:Hülya HALİS
Tıp Fakültesi/Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Ay 2015
KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	5
ABSTRACT.....	6
1. GİRİŞ.....	7
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	8
3. BULGULAR.....	9
4. TARTIŞMA.....	12

TEŞEKKÜR

Yan Dal Uzmanlık eğitimim süresince çalışmamda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, ayrıca hoşgörüsü, sabrı, etik ve insancıl davranışlarını yaşamım boyunca kendime örnek alacağım danışmanım Sayın Prof. Dr. Tamer Güneş'e ve eğitimimde emekleri olan diğer saygıdeğer hocalarım Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M.Adnan Öztürk ve Prof. Dr. Selim Kurtoğlu ve diğer Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine; çalışmam süresince katkılarını esirgemeyen Biyokiya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Uzm Dr. Recep Saraymen ve mali desteği için üniversitemizin Bilimsel Araştırma Projeleri birimine en içten duygularla teőekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Giriş: Gelsolin doku hasarına karşı koruyucu rol oynayan aktin bağlayıcı plazma proteindir. Sepsis çalışmaları plazma gelsolinindeki azalmanın dolaşımdaki aktin düzeyinin artışı ile körele olduğunu klinik iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın amacı sepsisli preterm infantlarda plazma gelsolin düzeyini ve morbidite ve mortalite ile ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde sepsis tanısı alan 40 hasta sepsis grubuna kaydedildi. Prematürite nedeniyle izlenen 20 hasta kontrol grubuna kaydedildi. Plazma gelsolin düzeyi tam kandan ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Sepsis grubunda tanı sırasındaki ortalama plazma gelsolin düzeyi (33.98 ± 11.44 $\mu\text{g/ml}$), kontrol grubundan (60.05 ± 11.3 $\mu\text{g/ml}$, $P < 0.001$) ve tedavi sonrası gruptan (53.38 ± 31.26 $\mu\text{g/ml}$, $P = 0.003$) anlamlı düşük saptandı. C-reaktif protein ve beyaz küre değeri normal, Töllner skoru şüpheli olan 5 hastanın plazma gelsolini ortalama 35.51 ± 9.26 $\mu\text{g/ml}$ olup, bu hastaların C-reaktif proteini daha sonra yükselme gösterdi. ROC eğrisinin altında kalan alan 0.96 bulundu ($p:0.0001$, % 95 CI; 0.90-0.99). Gelsolin cut-off değeri youden index ile 44.97 hesaplandı: sensitivite 90.32 (%95 CI; 74.2-97.8), spesifite 95 (%95 CI; 75.1-99.2), pozitif prediktif değer 96.6, negatif prediktif değer 86.4.

Sonuç: Plazma gelsolini ciddi sepsis için kullanılabilir bir markır olabilir. Gelsolin düzeyindeki azalmanın düzelmesi, klinik iyileşme ile ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: neonatal sepsis, gelsolin

ABSTRACT

Introduction: Gelsolin is an actin-binding plasma protein that has a protective role against tissue injuries. Studies of sepsis have shown that a reduction in plasma gelsolin (pGSN) correlates with elevated circulating levels of actin and pGSN changes in correlation with clinical improvement in septic patients. The aim of this study was to investigate pGSN's importance in preterm infants with sepsis and the relationship with mortality and morbidity.

Methods: Forty patients who were diagnosed with severe sepsis at a neonatal intensive care unit were enrolled in the sepsis group. Twenty patients who were followed for prematurity were enrolled in the control group. Plasma gelsolin levels were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay from whole blood samples.

Result: The pGSN level at the time of diagnosis in the severe sepsis group was 33.98 ± 11.44 $\mu\text{g/ml}$, which was significantly lower than that of the 20 nonseptic preterm neonates (60.05 ± 11.3 $\mu\text{g/ml}$, $P < 0.001$) and after treatment (53.38 ± 31.26 $\mu\text{g/ml}$, $P = 0.003$). In this study, although level of C-reactive protein (CRP) and number of white blood cells (WBC) of five patients were normal, we started ampyric antibiotic because of higher Töllner scores. pGSN level of these patients was 35.51 ± 9.26 $\mu\text{g/ml}$. However, the increase of CRP was later. ROC analysis of pGSN and sepsis is shown in Figure 1. pGSN levels found strong predictive ability with an area under the ROC curve of 0.96 ($p = 0.0001$ 95% confidence interval of 0.90-0.99). Using a cut-off of 44.97 $\mu\text{g/ml}$, there was 90.3% sensitivity and 95% specificity for predicting sepsis.

Conclusion: Plasma gelsolin may be a usable marker for severe sepsis. Recovery of decreased gelsolin levels correlated with clinical improvement.

Key words: neonatal sepsis, gelsolin

GİRİŞ ve AMAÇ

Yenidoğan yoğunbakım ünitelerindeki tüm gelişmelere rağmen sepsis hala önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Sepsisin erken tanı ve tedavisi nonspesifik klinik bulgular nedeniyle güç olmakla beraber tanı için yeni biomarkırların araştırması devam etmektedir. Gelsolin sağlıklı insanların plazmasında dolaşan Ca^{+2} bağımlı çok fonksiyonlu aktin düzenleyici bir proteindir (1). Gelsolinin ikisi sitoplazmik, biri de sekretuar ekstraselüler plazma izoformu olarak üç izoformu vardır. Bunlar matur plazma (sekretuar) gelsolin (pGSN), sitoplazmik gelsolin (cGSN) ve üçüncüsü gelsolin-3 adıyla anılan nonsekretuar minör formdur (2). Çeşitli hastalıklarda periferik kanda saptanabilen bir belirteç olarak kullanılabilir. Amiloidozda gelsolinin direkt sekansı tanıyı destekler iken gelsolin aktin remodellingi sayesinde kanserlerde metastatik potansiyeli belirler. Gelsolin kardiyovasküler hastalıklarda da önemli olup artması konik kalp yetersizliğinin bir göstergesi olabilir (3).

Plazma gelsolin enflamasyon ve enfeksiyon süresince hücrelerden salınan aktin filamentlerini koparır ve temizler (4,5). Ayrıca ekstraselüler gelsolin gram negatif ve gram pozitif bakterilerin majör virulans faktörü olan lipopolisakkarit (LPS) ve lipoteikoik asitleri (LTA) bağlaması bağlayarak inhibe eder (6,7).

Bu çalışmanın amacı sepsisli preterm infantlarda plazma gelsolin düzeyindeki değişimi ve ve bu değişimin morbidite ve mortalite ile ilişkisini incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2013 ve Aralık 2013 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Pediatri Yenidoğan Yoğunbakım Bölümü'nde Erciyes Üniversitesi etik kurul onamı alınarak yapıldı. Çalışmaya gebelik yaşı 24-34 hafta arasında olan 60 bebek alındı. Hastanemizin yenidoğan yoğunbakım ünitesinde sepsis tanısıyla kayıtlı olan 40 hasta sepsis grubunu, diğer nedenlerden dolayı yatan 20 hasta kontrol grubunu ve tedavisi sonrasında tekrar değerlendirilen 31 hasta tedavi sonrası grubu oluşturdu. Doğum travması ve cerrahi operasyon geçiren bebekler ile doğumsal anomalili veya sendromik olan bebekler çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastaların demografik verileri kaydedildi.

Sepsis tanısı hemogram C-reaktif protein ve periferik yayma gibi biyokimyasal tetkikler ve Töllner skoru kullanılarak konuldu. Biyokimyasal tetkikler ile eş zamanlı olarak 2cc EDTA'lı tüpe kan örneği alınarak 2000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası plazma pipetle toplanarak -80 derecede çalışılıncaya kadar depolandı. Alınan tüm örnekler Human Gelsolin Elisa KİT(Wuhan EIAab Science Co., LTD) ile biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS (Chicago IL, USA), 21.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis Analizi kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerin karşılaştırmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson/Spearman korelasyon katsayısı ile test edildi. pGSN konsantrasyonunun Cut-off noktası ve bir biomarkır olarak neonatal sepsis için ayırt ediciliğini belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sepsis tanısı alan 40 hastanın 9'u, kontrol grubundaki bir hasta hastanede kaybedildi. Sepsis grubundaki hastalardan 7'si sepsis, biri pnömotoraks, diğeri ise anjiyografik olarak duktus arteriozusun kapatılması sırasında, kontrol grubunda ki bir hasta ise postnatal üçüncü haftada gelişen nekrotizan enterokolit nedeniyle kaybedildi. Hastaların klinik ve demografik verileri Tablo 1'de sunulmuştur. Buna göre ortalama gebelik haftası, doğum ağırlığı ve postnatal yaş, cinsiyet, intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUBK), respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), intraventricüler hemoraji (IVH) sepsis grubu ile kontrol grubunda benzerdi ($p>0.05$). Sepsis grubunda ortalama mekanik ventilasyon süresi daha uzundu ($p<0.05$).

Tablo 1: Sepsis ve kontrol grubunun demografik ve klinik verileri

	Sepsis grup Ortalama±SD	Kontrol grup Ortalama±SD	P
Gebelik yaşı (weeks)	29.4±2.3	29.5±2.4	0.7
Doğum ağırlığı (g)	1522±1836	1202±321	0.44
Cinsiyet	23 K /17 E	12 K /8 E	0.71
IUGR (n)	12	4	0.16
Postnatal yaş (day)	16.2±12	15.5±12.8	0.85
Postnatal ağırlık (g)	1376±382	1347±319	0.78
RDS (n)	21	13	0.83
EMR (n)	11	7	0.92
BPD (n)	13	6	0.34
NEC (n)	14	3	0.03
IVH (n)	10	4	0.38
Sepsis anında MV (gün)	15	5	0.08
sepsis anında O ₂ (day)	23	7	0.005
Ölüm (n)	9	1	0.035

IUGR: Intrauterin büyüme geriliği, RDS: Respiratuar distres sendromu, EMR: Erken membran rüptürü, BPD: Bronkopulmoner displazi, NEC: Nekrotizan enterokolit, IVH: Intraventricular hemoraji, MV: Mekanik ventilasyon

Sepsis grubunda tanı sırasındaki ortalama plazma gelsolin düzeyi (33.98 ± 11.44 $\mu\text{g/ml}$), kontrol grubundan (60.05 ± 11.3 $\mu\text{g/ml}$, $P < 0.001$) ve tedavi sonrası gruptan (53.38 ± 31.26 $\mu\text{g/ml}$, $P = 0.003$) anlamlı düşük saptandı. C-reaktif protein ve beyaz küre değeri normal, Töllner skoru şüpheli olan 5 hastanın plazma gelsolini ortalama 35.51 ± 9.26 $\mu\text{g/ml}$ olup, bu hastaların C-reaktif proteini daha sonra yükselme gösterdi. Çalışmamızda gelsolin düzeyinin sepsis için tanısal değerini araştırmak için ROC analizi yapıldı. ROC eğrisinin altında kalan alan 0.96 bulundu ($p:0.0001$, % 95 CI; 0.90-0.99). Gelsolin cut-off değeri youden index ile 44.97 hesaplandı: sensitivite 90.32 (%95 CI; 74.2-97.8), spesifite 95 (%95 CI; 75.1-99.2), pozitif prediktif değer 96.6, negatif prediktif değer 86.4.

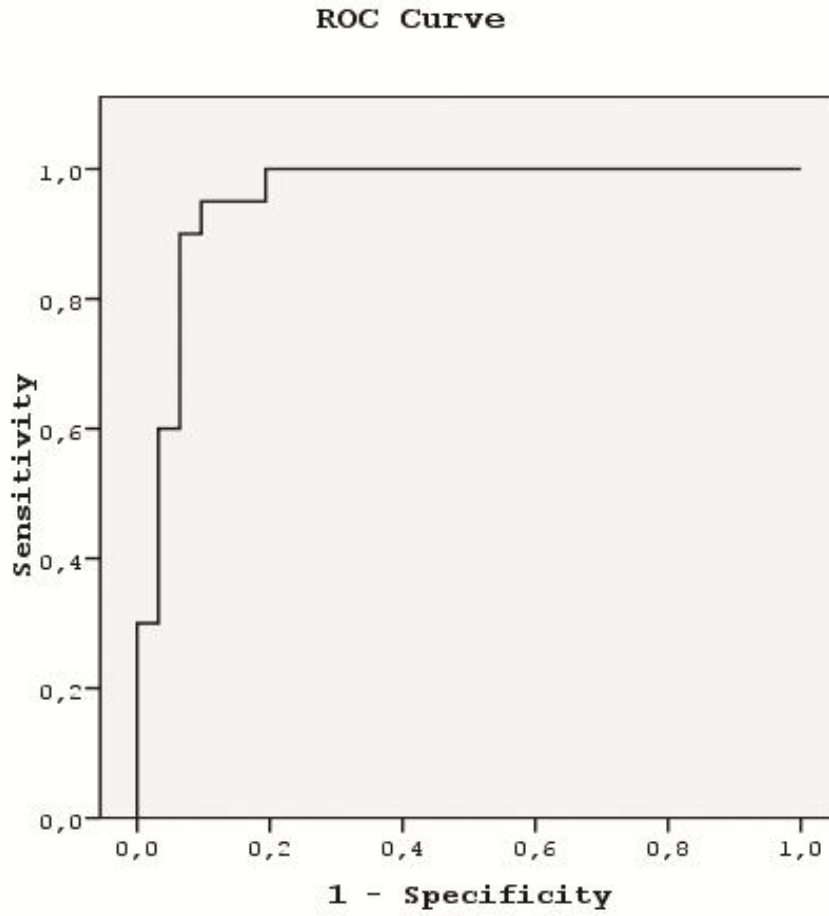


Figure 1: ROC eğrisinin altında kalan alan 0.96 bulundu ($p:0.0001$, % 95 CI; 0.90-0.99). Gelsolin cut-off değeri youden index ile 44.97 hesaplandı: sensitivite 90.32 (%95 CI; 74.2-97.8), spesifite 95 (%95 CI; 75.1-99.2), pozitif prediktif değer 96.6, negatif prediktif değer 86.4.

Sepsis grubunda Töllner skoru 12.3 ± 4 idi. Plazma gelsolini Töllner skoru ile negatif korelasyon eğiliminde olup, bu ilişki istatistiksel anlamlı saptanmadı ($\rho = -0.34$, $p = 0.06$). Ayrıca hem sepsis grubu hem de kontrol grubunda plazma gelsolin düzeyi ile gebelik haftası, postnatal yaş, doğum ağırlığı, cinsiyet, RDS, EMR, BPD, IUBK ve IVH arasında korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$) Tablo 2. Plazma gelsolini sağ kalan hastalarda yüksek olmasına rağmen bu sonuç istatistiksel anlamlı değildi.

Tablo 2: Plazma gelsolin düzeyi ile preterm morbiditesi ve demografik koşulların karşılaştırılması

		Plazma gelsolin düzeyi ($\mu\text{g/ml}$) Ortalama\pmSD	p
Sepsis	Negatif	60 \pm 11.3	<0.001
	Pozitif	34 \pm 11.44	
Gebelik yaşı	<30 hafta	35 \pm 9.2	0.86
	>30 hafta	33.9 \pm 13.04	
Ağırlık	<1500 g	33.9 \pm 12.9	0.9
	>1500 g	33.86 \pm 7.6	
Cinsiyet	Kadın	35.2 \pm 13.8	0.64
	Erkek	33.8 \pm 8.06	
EMR	Negatif	36.9 \pm 11.2	0.083
	Pozitif	27.2 \pm 10.05	
RDS	Negatif	34.9 \pm 10.5	0.64
	Pozitif	32.8 \pm 11.8	
Sepsis anında MV	Negatif	35.2 \pm 11.9	0.33
	Pozitif	28.16 \pm 10.7	
Ölüm	Negatif	32.9 \pm 9.4	0.74
	Pozitif	34.4 \pm 12.3	

TARTIŞMA

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki gelişmeler ve yeni kuşak antibiyotiklere rağmen neonatal sepsis mortalite ve morbiditenin hala önemli bir nedenidir. Sepsisin erken tanısı nonspesifik klinik bulgular nedeniyle güç olmakla birlikte tanı için yeni biomarkırların araştırılması devam etmektedir. İdeal bir biomarkır nicel ve tekrarlanabilir olmasıyla birlikte kolay olmalıdır. Aynı zamanda patolojik ve normal süreçleri hızlı saptayabilmelidir. Bu amaçla plazma gelsolin düzeyinin ideal bir biomarkır olmanın bazı kriterlerini yerine getirdiği ileri sürülmektedir. Plazmadaki gelsolin düzeyinin ölçümü için kullanılan metodlar ELİSA ve Western blot gibi antikora dayalı teknikler ve aktin nükleasyonyöntemi gibi boya bazlı tekniklerdir (8,9,10). Bununla birlikte her bir tekniğin avantaj ve dezavantajları da vardır. Bizim çalışmamızda ELİSA yöntemi kullanılarak ölçüm yapıldı.

Çalışmalar plazma gelsolininin prognostik bir biomarkır olabilmesi için yaş, cinsiyet, ırk ve benzeri değişkenlerle birlikte sağlıklı kontrol değerlerinin de belirlenmesi gerekmektedir. Erişkinlerde plazma gelsolinin normal değerleri 190-300 mg/L olduğu bildirilmiştir (11). Fakat yenidoğanlarda özellikle preterm infantlarda normal plazma gelsolin düzeyi bilinmemektedir. Bu sebeple biz çalışma grubu kontrol grubuna dahil ettiğimiz preterm infantların benzer gestasyon haftası ve postnatal yaşta olmasına özen gösterdik.

Çalışmamızın sonuçları gelsolin düzeyinin gebelik haftası, doğum ağırlığı, sepsis sırasındaki postnatal yaş, ağırlık, cinsiyet, intrauterin büyüme kısıtlılığı ve mekanik ventilasyon desteğinin varlığından etkilenmediğini gösterdi. Ayrıca bu pilot çalışmada plazma gelsolin düzeyinin mortalite ve morbidite ile de ilişkisi saptanmadı.

Literatürde Wang ve ark sepsisli hastalarda yaptıkları çalışmada plazma gelsolin düzeyinin sağlıklı kontrol grubunda yüksek, ağır sepsisli hastalarda çok düşük olduğunu saptamışlar ve ağır sepsiste plazma gelsolinin önemli bir belirteç olabileceğini ve gelsolin düzeylerindeki artışın klinik iyileşme ile ilgili olabileceğini belirtmişlerdir (12). Bizim çalışmamızda C-reaktif protein ve beyaz küre sayısı normal olup, Tölner skoru şüpheli olması nedeniyle ampirik antibiyotik tedavisi başladığımız beş olgunun plazma gelsolin değeri hesaplanan cut-off değerinin altında olup bu olgularda enfeksiyon markırları daha sonra yükseldi. Bu durum ROC analizindeki yüksek sensitivite ve spesifiteyi desteklemektedir.

Lee ve arkadaşları ratlarda oluşturdukları sepsis modelinde plazma gelsolin düzeyindeki azalma ile septik uyarıdan sonraki 6. Saatte dolaşımdaki aktin varlığı arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Plazma gelsolin desteğinin sağlanması ile dolaşımdaki aktin agregatlarının

özünürlüğüne neden olduğuve mortaliteyi anlamlı azalttığını bildirmişlerdir (13). Ekzojen gelsolin uygulamasının hayvan modellerinde sepsise karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (9,14).

Sonuç olarak bu çalışmada plazma gelsolin düzeyinin sepsiste azaldığı gösterilmiş olup, tedavi sonrası kontrol değerlerine yükselmiştir. Spesifitesinin ve sensitivitesinin yüksek olması sepsis tanısında faydalı olabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Osborn TM, Verdrengh M, Stossel TP, Tarkowski A, Bokarewa M. Decreased levels of the gelsolin plasma isoform in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:117.
2. Peddada N, Sagar A, Ashish, Garg R. Plasma gelsolin: A general prognostic marker of health. *Medical Hypotheses* 2012;78:203-210.
3. Li GH, Arora PD, Chen Y, McCulloch CA, Liu P. Multifunctional roles of gelsolin in health and diseases. *Med Res Rev* 2010;32:999-1025.
4. Lind SE, Smith DB, Janmey PA, Stossel TP. Role of plasma gelsolin and the vitamin D-binding protein in clearing actin from the circulation. *J Clin Invest* 1986;78:736–742.
5. Vasconcellos CA, Allen PG, Wohl ME, Drazen JM, Janmey PA, Stossel TP. Reduction in viscosity of cystic fibrosis sputum in vitro by gelsolin. *Science* 1994;263:969-971.
6. Bucki R, Kulakowska A, Byfield FJ, Zendzian-Piotrowska M, Baranowski M, Marzec M, et al. Plasma gelsolin modulates cellular response to sphingosine 1-phosphate. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010 Dec;299(6):C1516-23.
7. Osborn TM, Dahlgren C, Hartwig JH, Stossel TP. Modifications of cellular responses to lysophosphatidic acid and platelet-activating factor by plasma gelsolin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;292:C1323–1330.
8. Lee PS, Patel SR, Christiani DC, Bajwa E, Stossel TP, Waxman AB. Plasma gelsolin depletion and circulating actin in sepsis: a pilot study. *PLoS One*. 2008;3(11):e3712
9. Cohen TS, Bucki R, Byfield FJ, Ciccarelli NJ, Rosenberg B, DiNubile MJ, et al. Therapeutic potential of plasma gelsolin administration in a rat model of sepsis. *Cytokine*. 2011;54:235-8.

10. Wang H, Cheng B, Chen Q, Wu S, Lv C, Xie G, et al. Time course of plasma gelsolin concentrations during severe sepsis in critically ill surgical patients. Crit Care. 2008;12(4):R106.
11. Lee WM, Galbraith RM (1992) The extracellular actin-scavenger system and actin toxicity. N Engl J Med 326: 1335–1341.
12. Bucki R, Byfield FJ, Kulakowska A, McCormick ME, Drozdowski W, Namiot Z, et al. Extracellular gelsolin binds lipoteichoic acid and modulates cellular response to proinflammatory bacterial wall components. J Immunol 2008;181:4936–44.
13. Lee PS, Waxman AB, Cotich KL, Chung SW, Perrella MA, Stossel TP. Plasma gelsolin is a marker and therapeutic agent in animal sepsis. Crit Care Med. 2007 Mar;35(3):849-55.
14. 15. Lee PS, Waxman AB, Cotich KL, Chung SW, Perrella MA, Stossel TP. Plasma gelsolin is a marker and therapeutic agent in animal sepsis. Crit Care Med. 2007; 35: 849-55.

PROJE SONUÇ RAPORU YAZIMINDA UYULMASI GEREKEN KURALLAR

Ulusal ve Uluslararası Araştırma İşbirliği Destek Projesi, Dış Destekli Projeler İçin İhtiyaç Projesi ve GÜdümlü Projeler İçin Sonuç Raporu Yazımında Dikkat Edilecek Hususlar

- Kapak sayfasından sonra alınan desteğin ne şekilde kullanıldığını ve hangi sonuçlara ulaşıldığını açıklayan en az bir sayfalık bilimsel içerikli rapor hazırlanarak pdf formatında elektronik ortamda birime sunulmalıdır.
- Sonuç raporu sisteme yüklenirken Türkçe ve İngilizce kısa özet girilmesi de zorunludur.

Tez Projeleri Sonuç Raporu Yazımında Dikkat Edilecek Hususlar

- Araştırmacılar ilgili enstitü veya uzmanlık eğitiminin yapıldığı fakültenin belirlediği kurallara göre yazılmış tezlerini pdf formatında elektronik ortamda birime sunmalıdır.
- Hazırlanan tezlerde çalışmanın ERÜ BAP Koordinasyon Birimi tarafından desteklendiğine dair bir ibareye yer verilmesi zorunludur.
- Proje çalışmasından elde edilen veriler veya sonuçlar kullanılarak üretilmiş yayınlar var ise, rapor sonunda listelenmeli ve yayının bir örneği sisteme eklenmelidir.
- Sonuç raporu sisteme yüklenirken Türkçe ve İngilizce kısa özet girilmesi de zorunludur.

Diğer Projeler İçin Sonuç Raporu Yazımında Uyulması Gereken Kurallar

Proje sonuç raporu yazımında A4 ebadında kağıt alanı kullanılmalı, sayfalardaki sağ, sol ve alt boşluk 2.5 cm, üst boşluk ise 3 cm olmalıdır.

Proje sonuç raporunun tam metni, **tek bir pdf dosyası** olarak elektronik ortamda ERÜ Apsis sistemi üzerinden birime sunulmalıdır. Dosya isimleri aşağıdaki formata uygun olmalı ve isim verilirken Türkçe karakter kullanılmamalıdır:

projeno.pdf (örnek: FBA_09_1236.pdf)

Proje sonuç raporu içeriği aşağıda belirlenen düzende olmalıdır:

KAPAK: Yukarıda verilen formata uygun olarak hazırlanmalıdır.

BOŞ SAYFA: Kapaktan sonra boş bir sayfa bırakılmalıdır.

TEŞEKKÜR: Bu kısımda çalışmanın ERÜ BAP Birimi tarafından desteklendiğine dair ibareye yer verilmesi zorunludur. Bu kısımda, varsa çalışmayı destekleyen diğer kurum veya kişilere teşekkür ifadelerine de yer verilebilir.

İÇİNDEKİLER: Rapor içindeki başlıkları, alt başlıkları ve bunların sayfa numaralarını verecek şekilde hazırlanmalıdır.

ÖZET: Proje başlığı ile birlikte en az 100, en çok 300 sözcükten oluşan Türkçe özet verilmelidir. Zorunlu hallerde özet 400 sözcüğe kadar çıkabilir. Özet'in bitiminde "Anahtar Kelimeler" yer almalıdır.

ABSTRACT: Proje başlığı ile birlikte en az 100, en çok 300 sözcükten oluşan İngilizce özet verilmelidir. Zorunlu hallerde özet 400 sözcüğe kadar çıkabilir. Özet'in bitiminde "Keywords" yer almalıdır.

Önerilen Proje Metni Ana Bölümleri,

**GİRİŞ / AMAÇ VE KAPSAM
GENEL BİLGİLER
GEREÇ VE YÖNTEM**

BULGULAR
TARTIŞMA VE SONUÇ
KAYNAKLAR
EKLER

Tartışma ve Sonuç bölümünde, projenin öneri aşamasında ortaya konulan hedeflere ne ölçüde ulaşıldığı açıkça ortaya konulmalı, ulaşılamayan hedefler var ise bunların gerekçeleri de tartışılmalıdır.