

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
NANOBİLİM VE NANOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI**

**LİPOİK ASİT'İN UV IŞIĞI ALTINDA PLAZMONİK
(ALTIN VE GÜMÜŞ) NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ,
STABİLİZASYONU VE FAZ TRANSFERİNDE
KULLANIMININ İNCELENMESİ**

**Hazırlayan
Nimet TEMÜR**

**Danışman
Prof. Dr. İsmail ÖÇSOY
Dr. Öğr. Üyesi Güven AKÇAY**

Yüksek Lisans Tezi

**Ağustos 2023
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
NANOBİLİM VE NANOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI**

**LİPOİK ASİT'İN UV IŞIĞI ALTINDA PLAZMONİK
(ALTIN VE GÜMÜŞ) NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ,
STABİLİZASYONU VE FAZ TRANSFERİNDE
KULLANIMININ İNCELENMESİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Hazırlayan
Nimet TEMÜR**

**Danışman
Prof. Dr. İsmail ÖÇSOY
Dr. Öğr. Üyesi Güven AKÇAY**

**Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından Yurt İçi Öncelikli Alanlar 2210-C
kodlu proje ve Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından FYL-2022-11694 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Ağustos 2023
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Nimet TEMÜR

İmza

“Lipoik Asit’in Uv Işığı Altında Plazmonik (Altın Ve Gümüş) Nanopartiküllerin Sentezi, Stabilizasyonu Ve Faz Transferinde Kullanımının İncelenmesi” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan

Nimet TEMÜR

İmza

Danışman

Prof. Dr. İsmail ÖÇSOY

İmza

Nanobilim ve Nanoteknoloji ABD Başkanı

Prof. Dr. M. Serdar ÖNSES

İmza



TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tez çalışmalarım süresince her türlü yardımı ve fedakârlığı sağlayan, bilgi ve tecrübesini esirgemeyen, değerli danışman hocam Prof. Dr. İsmail ÖÇSOY’a, ikinci danışmanım değerli hocam DR. Öğr. Üyesi Güven AKÇAY’a, kıymetli bilgileri ile çalışmalarına önemli katkıları olan Doç. Dr. İlker AVAN hocama;

Bilgisini, tecrübesini ve desteğini her zaman hissettiğim kıymetli hocam Doç. Dr. Nilay ILDİZ’a;

Çalışmalarım sürecinde her daim desteklerini hissettiğim ve üyesi olmaktan onur duyduğum ÖÇSOY Araştırma Grubu üyesi tüm ekibe;

Son olarak beni her zaman destekleyen, sevgisi ve ilgisi ile bugünlere gelmemde her türlü fedakârlığı gösteren en büyük destekçim annem Gülbeyaz TEMÜR’e, çalışma disiplini ve ahlakını aşıl原因an, hayatta olsa en büyük destekçim olacağını bildiğim babam merhum Ünal TEMÜR’e ve yaşam kaynaklarım kardeşlerim Osman TEMÜR, Burcu TEMÜR, Muhammed Emin TEMÜR ve yeğenlerim Hafsa Gülbeyaz TEMÜR ve Ünal Asaf TEMÜR’e,

En derin duygularla sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu Proje Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 2210-C Yurt İçi Öncelikli Alanlar Yüksek Lisans Bursu ve Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından FYL-2022-11694 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Nimet TEMÜR

Ağustos 2023, KAYSERİ

LİPOİK ASİT'İN UV IŞIĞI ALTINDA PLAZMONİK (ALTIN VE GÜMÜŞ) NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ, STABİLİZASYONU VE FAZ TRANSFERİNDE KULLANIMININ İNCELENMESİ

Nimet TEMÜR

**Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi, Ağustos 2023
Danışman: Prof. Dr. İsmail ÖÇSOY**

ÖZET

Gelişen nanoteknoloji ile biyomedikal uygulamalarda teşhis- tedavi, biyogörüntüleme ve nano ilaç gibi geniş kullanım alanlarına sahip nanomalzemelere ilgi artmaktadır. Plazmonik nanopartiküller (NP'ler) başta biyosensör olmak üzere birçok çalışmaya olanak sağlamaktadır. Altın NP'lerin (Au NP), sahip oldukları katalitik aktiviteleri ile katalizör gibi kullanımları oldukça yaygındır. Gümüş NP'lerin (Ag NP) benzersiz antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Burada plazmonik NP'lerin sentezinde yüksek toksisiteye sahip kimyasalların kullanılması, düşük stabiliteleri ve organik NP'lerin biyomedikal uygulamalarda kullanılamaması yeni sentez yöntemi ve faz transferini gerekli kılmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda UV indirgeme yöntemi ile hızlı, kolay ve yüksek stabiliteye sahip NP sentezi geliştirilmiştir. Ayrıca organik fazda sentezlenen tek boyut dağılımlı, küresel şekillere sahip Au NP'lerin, hızlı ve steril bir yöntem olan UV indirgeme ile sulu faza transferi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada UV ışığı altında Dihidro Lipoik Asit (DHLA), Dihidro Lipoik Asit-Alanin (DHLA-Ala) ve Dihidro Lipoik Asit- Aspartam (DHLA-Aspmt) peptitleri kullanılarak Plazmonik (Au ve Ag NP) sentezleri, stabilizasyonu, karakterizasyonu ve katalitik aktiviteleri gerçekleştirilmiştir. Organik fazda Oleylamin kaplı Au NP ve Ag NP'lerin DHLA, DHLA-Ala ve DHLA-Aspmt ligandları ile faz transferi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen NP'ler UV-visible spektrofotometre, STEM, Zeta potansiyeli, DLS ve FTIR analizleri ile karakterize edilmiştir. UV indirgeme yöntemi ile pratik, hızlı, ucuz yöntemler geliştirilmiştir ileri fonksiyonel NP'ler elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: UV indirgeme, Altın nanopartikül, Gümüş nanopartikül, dihidro Lipoik asit, Peptit, Faz transfer

**INVESTIGATION OF THE USE OF LIPOIC ACID IN THE SYNTHESIS,
STABILIZATION AND PHASE TRANSFER OF PLASMONIC (GOLD AND
SILVER) NANOPARTICLES UNDER UV LIGHT**

Nimet TEMUR

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

Master Thesis, August 2023

Supervisor: Prog. Dr. Ismail OCSOY

ABSTRACT

With the developing nanotechnology, interest in nanomaterials with wide usage areas such as diagnosis-therapy, bioimaging and non-pharmaceuticals in biomedical applications is increasing. Plasmonic nanoparticles (NPs) enable many studies, especially biosensors. Gold NPs (Au NPs) are widely used as catalysts with their catalytic activities. Silver NPs (Ag NP) are known to have unique antimicrobial activity. Here, the use of chemicals with high toxicity in the synthesis of plasmonic NPs, their low stability and the inability to use organic NPs in biomedical applications require a new synthesis method and phase transfer. For this reason, fast, easy and highly stable NP synthesis was developed by UV reduction method in our study. In addition, unidimensional distribution, spherical Au NPs synthesized in the organic phase were transferred to the aqueous phase by UV reduction, which is a fast and sterile method. In this study, syntheses, stabilization, characterization, and catalytic activities of Plasmonic (Au and Ag NP) using Dihydro Lipoic Acid (DHLA), Dihydro Lipoic Acid-Alanine (DHLA-Ala) and Dihydro Lipoic Acid-Aspartame (DHLA-Aspmt) peptides under UV light. has been carried out. Phase transfer of Olylamine-coated Au NPs and Ag NPs with DHLA, DHLA-Ala and DHLA-Aspmt ligands was performed in the organic phase. Obtained NPs were characterized by UV-visible spectrophotometer, STEM, Zeta potential, DLS and FTIR analyses. Advanced functional NPs were obtained by developing practical, fast and inexpensive methods with UV reduction method.

Keywords: UV reduction, gold nanoparticle, Silver nanoparticle, dihydro Lipoic acid, Peptide, Phase transfer

İÇİNDEKİLER

LİPOİK ASİT'İN UV IŞIĞI ALTINDA PLAZMONİK (ALTIN VE GÜMÜŞ) NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ, STABİLİZASYONU VE FAZ TRANSFERİNDE KULLANIMININ İNCELENMESİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK.....	iii
KABUL VE ONAY	iv
ÖNSÖZ	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
GİRİŞ	1

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. Nanoteknoloji ve Nanopartiküller	3
1.1.1. Plazmonik Nanopartiküllerin Tarihçesi.....	5
1.1.1.1. Altın Nanopartiküller.....	5
1.1.1.2. Gümüş Nanopartiküller.....	7
1.2. Nanopartikül Sentez Yöntemleri.....	9
1.2.1. Fiziksel Sentez.....	11
1.2.2. Kimyasal Sentez.....	12
1.2.3. Biyolojik Sentez.....	13
1.2.4. Fotokimyasal Sentez.....	14
1.2.5. Geleneksel Sentezler.....	14
1.2.5.1. Turkevich Metodu.....	14
1.2.5.2. Brust – Schiffrin Metodu.....	15
1.3. Nanopartiküllerde Faz Transferleri.....	16
1.3.1. Faz Transfer Yöntemleri.....	17

1.4. Plazmonik Nanopartiküllerde Katalitik Aktivite.....	19
--	----

2. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

2.1 Malzemeler.....	20
2.2. Nanopartiküllerin Sentezi ve Faz Transferi Analizlerinde Kullanılan Karakterizasyon Yöntem ve Cihazları.....	20
2.2.1. UV-Visible Spektrofotometre.....	20
2.2.2. Taramalı Geçirimli Elektron Mikroskobu (STEM).....	21
2.2.3. Zeta Potansiyeli.....	21
2.2.4. Dinamik Işık Saçılımı (DLS).....	21
2.2.5. Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektrofotometresi (FTIR).....	21
2.3. Plazmonik Nanopartiküllerin UV ışığı ile İnsitu Sentezi.....	21
2.4. Plazmonik Nanopartiküllerin Organik Fazda Sentezlenmeleri.....	22
2.4.1. Altın Nanopartiküllerin (Au NP) Organik Fazda Sentezi.....	22
2.4.2. Gümüş Nanopartiküllerin (Ag NP) Organik Fazda Sentezi.....	23
2.5. Organik Fazda Sentezlenen Plazmonik Nanopartiküllerin Faz Transferi ve Karakterizasyonları.....	23
2.6 Plazmonik Nanopartiküllerde Katalitik Aktivite Analizi.....	24
2.7. Gümüş Nanopartiküllerde Antimikrobiyal Aktivite.....	25
2.7.1. Bakteri ve Fungus İnokulumlarının Hazırlanması ve Dilüsyonu.....	25
2.7.2. Minimum İnhibitör Konsantrasyon Deneyi (MIC).....	25

3. BÖLÜM

3.1. DHLA, DHLA-Ala ve DHLA-Asp Ligandları ile Plazmonik Nanopartikül Sentezlerinin Karakterizasyonları.....	27
3.1.1. Altın Nanopartikül Sentezlerinin Karakterizasyonları.....	27
3.1.2. Sentezlenen Altın Nanopartiküllerin Optimizasyon Deneyleri... ..	32
3.1.2.1. Sıcaklık Deneyleri.....	32
3.1.2.2. pH Deneyleri.....	35
3.1.3. Stabilizasyon Deneyleri.....	38

3.1.4. Katalitik Aktivite.....	42
3.2. Gümüş Nanopartikül Sentezlerinin Karakterizasyonları.....	43
3.3. Faz Transfer Çalışmaları.....	47
3.3.1. Altın Nanopartiküllerin Faz Transferi.....	47
3.3.2 Gümüş Nanopartiküllerin Faz Transferi.....	50
3.3.2.1. Faz Transferi Sonrası Gümüş Nanopartiküllerin Antimikrobiyal aktiviteleri.....	54

4. BÖLÜM

TARTIŞMA-SONUÇ ve ÖNERİLER

4.1.Tartışma.....	56
4.2.Sonuç ve Öneriler	56
KAYNAKÇA	59
ÖZGEÇMİŞ.....	71

KISALTMALAR

μl	: Mikrolitre
μmol	: Mikromol
4-AP	: 4-Aminofenol
4-NP	: 4-Nitrofenol
Ag^+	: Gümüş İyonu
Ag NP	: Gümüş Nanopartikül
Au^{+3}	: Altın İyonu
Au NP	: Altın Nanopartikül
Candida	: Candida Albicans
DHLA	: Di Hidro Lipoik Asit
DHLA-Ala	: Di Hidro Lipoik Asit-Alanin
DHLA-Asp	: Di Hidro Lipoik Asit-Aspartam
DLS	: Dinamik Işık Saçılımı (Dinamic light scattering)
E. coli	: Escherichia coli
FTIR	: Fourier Transform Infrared
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
NaBH_4	: Sodyum Borohidrür
nM	: Nanomolar
nm	: Nanometre
NP	: Nanopartikül
S. aureus	: Staphylococcus aureus
SEM	: Scanning electron microscope

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Ag NP'lerin bakteri ve fungusu karşı antimikrobiyal aktivitelerinin MIC değerleri.....	54
--	----



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Çeşitli Au NM şekilleri [Ajnai ve ark., 2014]	6
Şekil 2. NP'lerin çekirdek büyümesine dayanan sentez mekanizması (LaMER Diyagramı) [Vreeland ve ark., 2015].	10
Şekil 3. NP'lerin sentez mekanizması	12
Şekil 4. Turkevich Yöntem sentez mekanizması [Schulz ve ark., 2014].	14
Şekil 5. DHLA, DHLA-Ala ve DHLA-Asp ligandlarının kimyasal yapıları	24
Şekil 6. Au NP'lerin UV-vis Spektrofotometre grafikleri; a) DHLA@Au NP b) DHLA-Ala@Au NP ve c) DHLA-Asp@Au NP (nihai çözelti renkleri grafik içlerinde gösterilmiştir).	28
Şekil 7. NP'lerin sentez aşamasında zamana bağlı olarak alınmış UV-vis spektrofotometre analizleri; a) DHLA@Au NP b) DHLA-Ala@Au NP ve c) DHLA-Asp@Au NP.....	29
Şekil 8. Sentezlenen NP'lerin STEM görüntüleri; a) DHLA@Au NP b) DHLA-Ala@Au NP ve c) DHLA-Asp@Au NP.....	30
Şekil 9. Sentezlenen NP'lerin DLS Analizleri; a) DHLA@Au NP b) DHLA-Ala@Au NP ve c) DHLA-Asp@Au NP.	30
Şekil 10. Zeta Potansiyel Analizi; a) DHLA@Au NP b) DHLA-Ala@Au NP ve c) DHLA-Asp@Au NP.	31
Şekil 11. DHLA@Au NP'lerin farklı sıcaklıklarda UV ışığı ile sentezlerinde UV-vis analizleri; a) 40°C b) 60°C c) 80°C	32
Şekil 12. DHLA-Ala@Au NP'lerin farklı sıcaklıklarda UV ışığı ile sentezlerinde UV-vis analizleri; a) 40°C b) 60°C c) 80°C.....	33
Şekil 13. DHLA-Asp@Au NP'lerin farklı sıcaklıklarda UV ışığı ile sentezlerinde UV-vis analizleri; a) 40°C b) 60°C c) 80°C.....	34
Şekil 14. DHLA@Au NP'lerin farklı pH sentezlerinde UV-vis analizleri; a) 7 pH b) 11 pH.....	35
Şekil 15. DHLA-Ala@Au NP'lerin farklı pH sentezlerinde UV-vis analizleri; a) 6-7 pH b) 11-12 pH	36
Şekil 16. DHLA-Asp@Au NP'lerin farklı pH sentezlerinde UV-vis analizleri; a) 6-7 pH b) 11-12 pH	37

Şekil 17. Na ₃ Ct@Au NP'lerin farklı konsantrasyonlarda NaCl'ye karşı stabilizasyonları; a) çözelti görüntüleri b) UV-vis absorbands analizleri.	38
Şekil 18. DHLA@Au NP'lerin farklı konsantrasyonlarda NaCl'ye karşı stabilizasyonları; a) çözelti görüntüleri b) UV-vis absorbands analizleri.	39
Şekil 19. DHLA-Ala@Au NP'lerin farklı konsantrasyonlarda NaCl'ye karşı stabilizasyonları; a) çözelti görüntüleri b) UV-vis absorbands analizleri.	40
Şekil 20. DHLA-Asp@Au NP'lerin farklı konsantrasyonlarda NaCl'ye karşı stabilizasyonları; a) çözelti görüntüleri b) UV-vis absorbands analizleri.	41
Şekil 21. Katalitik aktivite UV-vis absorbands analizleri; a) DHLA@Au NP b) DHLA-Ala@Au NP ve c) DHLA-Asp@Au NP.	42
Şekil 22. Ag NP'lerin UV-vis Spektrofotometre grafikleri; a) DHLA@Ag NP b) DHLA-Ala@Ag NP ve c) DHLA-Aspmt@Ag NP (nihai çözelti renkleri grafik içlerinde gösterilmiştir).	43
Şekil 23. Sentezlenen NP'lerin STEM görüntüleri; a) DHLA@Ag NP b) DHLA-Ala@Ag NP ve c) DHLA-Aspmt@Ag NP.	44
Şekil 24. Sentezlenen NP'lerin DLS Analizleri; a) DHLA@Ag NP b) DHLA-Ala@Ag NP ve c) DHLA-Asp@Ag NP.	44
Şekil 25. Zeta Potansiyel Analizi; a) DHLA@Ag NP b) DHLA-Ala@Ag NP ve c) DHLA-Asp@Ag NP.	45
Şekil 26. UV-vis spektrofotometre karşılaştırmalı grafikleri; OA@Au NP, DHLA@Au NP, DHLA-Ala@Au NP, DHLA-Asp@Au NP.	46
Şekil 27. Au NP'lerin transfer öncesi ve sonrası çözelti görüntüleri ve STEM görüntüleri; a-d) DHLA@Au NP, b-e) DHLA-Ala@Au NP, c-f) DHLA-Asp@Au NP ve g) OA@Au NP.	47
Şekil 28. DLS analizleri; a) OA@Au NP, b) DHLA@Au NP, c) DHLA-Ala@Au NP, d) DHLA-Asp@Au NP.	48
Şekil 29. Zeta Potansiyel Analizleri; a) DHLA@Au NP, b) DHLA-Ala@Au NP, c) DHLA-Asp@Au NP.	49
Şekil 30. UV-vis spektrofotometre karşılaştırmalı grafikleri; OA@Au NP, DHLA@Ag NP, DHLA-Ala@Ag NP, DHLA-Asp@Ag NP.	50
Şekil 31. Ag NP'lerin transfer öncesi ve sonrası çözelti görüntüleri ve STEM görüntüleri; a-d) DHLA@Ag NP, b-e) DHLA-Ala@Ag NP, c-f) DHLA-Asp@Ag, g) OA@Ag NP.	51

Şekil 32. DLS analizleri; a)OA@Ag NP, b)DHLA@Ag NP, c) DHLA-Ala@Ag NP, d) DHLA-Asp@Ag NP.	52
Şekil 33. Zeta Potansiyel Analizleri; a) DHLA@Ag NP, b) DHLA-Ala@Ag NP, c) DHLA-Asp@Ag NP.	52



GİRİŞ

Nanomalzemeler; boyutlarından en az biri 1-100 nm (nanometre) arasında olan malzeme türleridir. Nanopartiküller (NP) küçük boyutları, yüksek yüzey alanı/hacim oranları ile benzersiz aktivite ve özelliklere sahiptirler. NP'lerin son katmanı olan ligand yapısının çeşitli yapılarla kolaylıkla modifiye edilebilmesinden dolayı biyomedikal uygulamalar için ilgi çekici olmuştur. Geniş kullanım alanına sahip plazmonik Altın ve Gümüş Nanopartiküller spesifik Lokalize Yüzey Plazmon Rezonans'ı sergilemektedirler. Plazmonik NP'ler yüksek reaktivite ve benzersiz fizikokimyasal özelliklere sahiptirler. Burada Altın nanopartiküller (Au NP) optiksel, kimyasal, elektriksel özellikleri ve yüksek katalitik aktivitelerinden dolayı biyogörüntüleme, kanser tedavisi ve çeşitli sensör mekanizmaları başta olmak üzere geniş bir sahada kullanılmaktadır. Öte yandan Gümüş nanopartiküller (Ag NP) sergiledikleri benzersiz antibakteriyel ve antifungal özellikleri ile ilaç sanayisinde vazgeçilmez malzemelerdir. NP sentezinde fiziksel, kimyasal, biyolojik sentez metotları mevcuttur. Ancak NP'lerin hidrofobik fazda sentezlenmesi biyomedikal uygulamalar için kullanımları yüksek toksisite nedeniyle mümkün değildir. Burada NP'lerin sulu faza transferi gerçekleştirilmesi yani hidrofilik yapı elde edilmesi kritik öneme sahiptir.

Yüksek Lisans Tez Çalışmasında; yüksek antioksidan özelliğe sahip Di HidroLipoik Asit (DHLA), DHLA'in Alenin (DHLA-Ala) ve DHLA'in Aspartam (DHLA-Asp) aminoasiti ile işlevselleştirilmiş fonksiyonel yapıları plazmonik NP'lerde indirgeme ajanı ve stabilize ajanı olarak kullanılmıştır. NP sentez yönteminde hızlı, pratik ve kolay olmasından dolayı in situ foto indirgeme yöntemi tercih edilmiştir. Sentez sonucu kolloidal, yüksek stabiliteye sahip yüksek aktivite sergileyen NP'ler elde edilmiştir. Çalışma kapsamında sentezlenen NP'lerin karakterizasyonları; UV-Visible Spektrometre, STEM, Zeta Potansiyeli ve DLS teknikleri ile gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen Au NP’lerde Katalitik aktivite; Ag NP’lerde Antibakteriyel ve Antifungal aktivite bakılmıştır.

Çalışma kapsamında; yüksek stabiliteye sahip, dar boyut dağılımlı ve küresel morfolojiye sahip oleylamin başlıklı Au NP’ler (OA@AuNP) organik fazda sentezlenmiştir. Faz transferinde literatürde bulunan yüksek toksisiteye sahip ve pahalı ligandların yerine DHLA, özgün DHLA-Ala ve DHLA-Asp biyomolekülleri kullanılmıştır. Ligandlar ile hazırlanan foto indirgeme deney düzeneğinde NP’lerin sulu faza transferi gerçekleştirilmiştir. Faz transferi ile toksik olmayan, biyoyumlu, kolloidal ve yüksek stabiliteye sahip hidrofilik NP yüzeyleri oluşturulmuştur. Transfer edilen kolloidal NP’lerin karakterizasyonları STEM, UV-Visible Spektrometre, Zeta Potansiyeli ve DLS ile gerçekleştirilmiştir. Faz transferi sonucu elde edilen NP’lerin katalitik aktiviteleri incelenmiştir.

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. Nanoteknoloji ve Nanopartiküller

Metrenin milyarda bir büyüklüğünde (10^{-9} m = 1 nm) olan maddeler, nano ölçekteki meddeler olup modern bilimin en önemli alanlarından olan Nanoteknoloji biliminin çalışma alanıdır. Diğer bir deyişle, Yunanca ‘cüce’ kelimesinden çevrilen Nano sözcüğü fiziksel bir büyüklüğün bir milyarda biri anlamını taşımakta ve nanometre ise metrenin milyarda birine denk olmaktadır. Bir maddeyi nanomalzeme (NM) olarak tanımlamak için en az bir boyutunun 1-100 nm arasında olması ve bu aralıkta maddenin görüntülenme, modifikasyon ve ölçüm işlemlerinin gerçekleştirilebilmesi gerekmektedir. [Kolahalam ve ark. 2019; Sáenz-Trevizo ve ark., 2020]

Nanoteknolojinin temelleri yirminci yüzyılda 1965 Nobel Fizik Ödülü sahibi, Richard Feynman tarafından 1957 yılında Kaliforniya Teknoloji Enstitüsü’nde “Aşağıda Bir Sürü Yer Var” başlıklı konuşması ile atılmıştır. [Dipak ve ark., 2015] Richard Feynman’ın bu hipotezi daha sonraki çalışmalarda doğrulandığı için Nanoteknolojinin babası olarak kabul edilmektedir. Nanoteknoloji kelimesini ilk kullanımı ise 1974’te Tokyo Bilim Üniversitesi’nden Norio Taniguchi’ye aittir. [Hulla ve ark., 2015; Baig ve ark., 2021] Norio Taniguchi nanoteknolojinin mühendislik malzemeleri üzerinde önemli özelliklerinden bahsetmiştir. 1980’li yıllarda NM’lerin fiziksel büyüklüklerini ölçmek ve nanoölçekte malzemelerin sentezini gerçekleştirmek için Taramalı Tünelleme Mikroskopu ve Atomik Kuvvet Mikroskoplarının bulunması ile nanoölçekte analizler gerçekleştirilmeye başlandı. [Russell ve ark., 2001] Daha sonra keşfedilen Karbon nanotüpler, nanolaserler ve Quantum noktalar gibi gelişmeler nanoteknolojiye büyük ivme kazandırarak fizik, kimya, malzeme bilimi, tıp gibi birçok disiplinde modern teknoloji olarak gelişme göstermiştir [Schmid ve ark., 1992; Daniel ve ark., 2004].

Günümüzde NM'ler; Nanopartiküller (NP), nano çubuklar, nano filmler, nanotüpler ve nanoteller gibi sınıflara ayrılmaktadır. Burada şüphesiz geniş kullanım alanına sahip NP'ler çeşitli sentez yöntemleri, etkin morfoloji, elektronik yapısı ve kolay yüzey modifikasyonu ile biyomedikal uygulamalar için önemli yere sahiptir. [Ankamwar ve ark., 2012] Yüzey atomlarının benzersiz özellikleri ve yüksek yüzey modifikasyonuna izin veren yapılarda olmaları ilaç-gen dağıtımı, kanser teşhisi, elektrokimyasal uygulamalar gibi alanlarda yoğun çalışmalar oluşturmaktadır.

Nanoteknolojinin temellerini oluşturan farklı boyut ve şekillerde sentezlenmesi ile birçok alanda kullanılması son dönemde büyük önem kazanan NP'ler nano boyutta maddelerin yığın haldeki formlarına göre yüksek yüzeyalanı/hacim oranlarına sahip olmaları, NP'lere olağandışı özellik ve işlevsellik kazandırmaktadır [Riaz ve ark., 2021]. Büyük yüzey enerjisi ile benzersiz optiksel, elektriksel ve manyetik özelliklere sahip NP'ler ilaç endüstrisine, kanser terapisi, biyogörüntüleme gibi birçok alanda ilgi çekici olmuştur [Hubbell ve ark., 2012; Peng ve ark., 2014; Zhao ve ark., 2018; Zhang ve ark., 2020; Hague ve ark., 2021]. Benzersiz özellikleri nedeni ile büyük ilgi çeken Plazmonik NP'ler Yüzey Lokalize Plazmon Rezonans özellikleri ve biyoyumluluklarından dolayı biyomedikal uygulamalarda önem arz etmektedirler. Örneğin, Castaneda ve ark. DNA hibridizasyonunun tespiti için sandviç metodlu Au NP tabanlı genosensör tasarımları ile Au NP'lerin elektrokimyasal özelliklerini kullanmışlardır [Castaneda ve ark., 2007]. Plazmonik NP'lerde yapılan bir başka örnek ise, Mattea ve ark. tarafından yapılan dozimetri ve radyolojik uygulamalar için Ag NP sentezlerinin kullanımını gösterilmiştir [Mattea ve ark., 2017]. Yapılan birçok çalışmada Ag NP'lerin bakteri, mantar inhibe yeteneklerinin nanoboyutta oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir [Meran ve ark., 2018; Matsuyama ve ark. 2019; Glibala ve ark., 2021].

Halihazırda Plazmonik, Manyetik, Polimer esaslı veya istediğimiz özelliklere sahip hibrit malzeme olmak üzere sentezlenen birçok NP'ler, boyut dağılımı ve morfolojisi uygun özellikler sergilerken, düşük stabilite sorunu nedeniyle biyomedikal uygulamalar için uygun olmamaktadırlar. Bu sorunun üstesinden gelebilmek için NP yüzey modifikasyon yöntemleri ile daha stabil NP'ler elde edilmesi hedeflenmektedir. Plazmonik NP'lerin yüzey modifikasyonu agregasyona karşı koruma sağlar ve gelişmiş biyoyumluluk, hücrelerle spesifik etkileşimler hedeflenen taşıma ve istenilen

organlarda birikim sağlamaktadırlar [Sztandera, 2018]. Bunun yanı sıra uygun morfolojide sentezlenen NP’lerde bir diğer sorun ise organik fazda sentezlenerek biyomedikal uygulamalar için uygun olmamalarıdır. Buna çözüm olarak çeşitli faz transferi yöntemleri gerçekleştirilerek organik fazda sentezlenen NP’lerin sulu faza transferi ve biyomedikal uygulamalar için uygun hale getirilmesi hedeflenmiştir [Mayya ve ark., 2003; Wei ve ark., 2004; Yang ve ark., 2004; Hassasinen ve ark., 2015; Soliman ve ark., 2015].

1.1.1. Plazmonik Nanopartiküllerin Tarihçesi

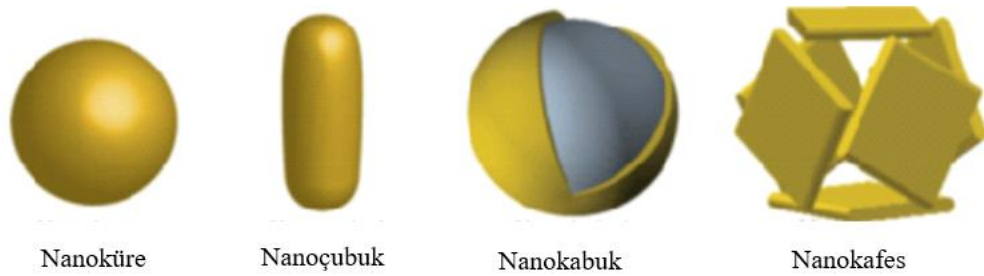
1.1.1.1. Altın Nanopartiküller

Metal NP’ler arasında büyük öneme sahip olan Au NP’ler geçmişten günümüze birçok uygulama alanında kullanım olanağı sağlamıştır. Yığın halde bulunan altına göre büyük avantaj sağlayan Au NP’ler; benzersiz optik, elektronik ve kimyasal özelliklerinden dolayı biyomedikal uygulamalar için oldukça elverişli malzemelerdir [Kogan ve ark., 2007; Dykman ve ark., 2012; Khan ve ark., 2013; Azharuddin ve ark., 2019]. Au NP’ler, ışığı emme, dağıtma, optik enerjiyi ısıya dönüştürme ve nanoparçacıkların ilaç gibi davranması için yararlanılabilecek yüzey kimyaları gibi olağanüstü bir kapasiteye sahip olduklarından çekici ve çok yönlü nanoparçacıklardır. Yüksek ilaç yükleme kapasitesine ve düşük toksisiteye sahip olan Au NP’ler mükemmel stabiliteye ve biyoyumluluğa, uyarlanabilir şekillere ve boyutlara, kolayca işlevsel hale getirilen bir yüzeye sahiptirler [Connor ve ark., 2018].

Geçmişte özellikle cam boyamada kullanılan koloidal altın ile ilgili ilk örnek M.S. 4. yüzyıla ait olduğu bilinen Lycurgus Kupasıdır. İki farklı renkte görünebilen kupa koloidal altın olması nedeniyle loş ışıktaki yakut kırmızısı, gün ışığında ise yeşil renkte görünmektedir [Daniel ve ark., 2004].

Altının tıbbi amaçlı kullanımı ise frengi hastalığının teşhisi ile orta çağa dayanmaktadır [Hauser ve ark., 1952]. 1676’larda yapılan bir çalışmada ise ‘çeşitli hastalıklarda iyileştirici nitelikte nötr, hafif pembe bir çözelti halinde içilebilir altın’ hakkında çalışmalar yapılmıştır [Kunckels ve ark., 1976].

Günümüzde Nanoteknolojinin gelişmesi ile, Lokalize yüzey plazmon rezonansı (LSPR) özellikleri sayesinde ışık absorpsiyonu ve ışık saçılımı belirlenebilmektedir. Işık Au NP'lere gelmesi ile NP boyutu ve şeklinden etkilenir. Burada partikül boyutunun büyük olması LSPR bandında kırmızı bölgeye kaymaya neden olur. Au NP'ler bu eşsiz LSPR özellikleri ile kanser teşhisi, terapisi ve biyogörüntüleme gibi alanlarda büyük ilgi görmüştür [Jain ve ark., 2007; Liu ve ark., 2015]. Yüksek yüzey alanı/hacim oranı, farklı boyut ve şekillerde (Şekil 1.) (küre, yıldız, kafes, çubuk vb.) ve yüzey fonksiyonelleştirme özelliklerinden dolayı kontrollü ilaç salınım sistemleri içinde oldukça elverişli yapılardır [Ajnai ve ark., 2014]. Bunlara ek olarak sergilediği biyoyumumluluk özelliği ile biyolojik uygulamalarda yüksek potansiyele sahiptir.



Şekil 1. Çeşitli Au NM şekilleri [Ajnai ve ark., 2014]

Çeşitli kullanım alanlarına sahip olan Au NP'ler, kanser teşhis ve tedavi, ilaç salınımı, biyogörüntüleme alanlarında yaygın olarak kullanıma sahiptirler [Koelmel ve ark., 2013; He ve ark., 2013; Zhou ve ark., 2020; Hejazi ve ark., 2023]. Au NP'ler antikör, DNA gibi biyolojik ajanlar ile işlevselleştirilmesinden dolayı biyomedikal alanda yüksek talep görmektedir [Kong ve ark., 2009; Tiwari ve ark., 2011; Tan ve ark., 2013; Liu ve ark., 2017].

Literatürde geniş kullanım alanına sahip Au NP'lere örnek olarak;

Jang ve ark. Au NP'lerin yüzeylerini Glikoz Oksidaz ve Eritrosit membran ile fonksiyonelleştirerek seçici moleküllerin giriş-çıkışı sağlanmıştır. Glikoz varlığında açığa Glikoz oksidazın oksitlenmesi ile açığa çıkan Hidrojen Peroksit transferi sonucunda enzimine karşılık renk değişmesine bağlı olarak kolorimetrik yanıt

alınması sağlanmıştır. Bu sayede yüksek hassasiyet ve stabilite sergileyen glikoz tayini için kolorimetrik biyosensörler geliştirmişlerdir [Jang ve ark., 2022].

Liu ve ark. Adenozin ve Kokain tespiti için DNA aptamer ile işlevselleştirilmiş Au NP'ler sentezleyerek hedef molekülleri içeren çözeltide süspanse ederek hedefe bağlanması sağlanmıştır. Hedef molekül varlığında Au NP'ler agregasyona uğrayarak mavi-mor renge dönüşmüş ve böylece hızlı tayin yapan kolorimetrik sensörler geliştirilmiştir [Chen ve ark., 2006].

Wang ve ark. günümüzde önemli bir analitik bileşen olan Hidrojen Peroksit (H_2O_2)'in hassas, optik tayini için Au NP'ler Sistein ile muamele edilerek agregasyona uğraması potansiyel uygulamayı sağlamıştır [Wang ve ark., 2013].

Yapılan diğer bir çalışma ise, Aloraj ve ark. göz enfeksiyonlarına neden olan insan adenovirüslerinin hızlı ve hassas tespiti için antibody yüklenmiş Au NP'ler kullanarak nano temelli kolorimetrik sensörler tasarlamışlardır [Aloraji ve ark., 2022].

Au NP'lerin biyogörüntülemeye kullanıldığını gösteren bir çalışma Park ve ark. tarafından ortaya konulmuştur. Çalışmada biyogörüntüleme ajanı olarak sisteinin gadolinyum-DTPA birleşimi ile işlevselleştirilen Au NP'lerin Manyetik Rezonans Görüntüleme kontrast maddesi olarak kullanılabileceğini açıklamışlardır [Park ve ark., 2010].

Au NP'lerin en yaygın kullanılan alanlardan biri de şüphesiz kanser tedavisidir [Jain ve ark., 2012; Krzysztof ve ark., 2019]. Meme kanseri teşhisinde Dreaden ve ark. tamoksifen bağlı Au NP'ler östrojen bulunan meme kanseri hücrelerine spesifik olarak bağlanması seçici ligandların varlığında mümkün olduğu görülmüştür [Dreaden ve ark., 2011].

Yapılan çalışmalar Au NP'lerin kullanımının yaygın ve etkin olduğunu göstermektedir.

1.1.1.1. Gümüş Nanopartiküller

Gümüş kapların küflenmeyi önlemek amaçlı kullanımı Romalılar dönemine dayanmaktadır. 1800'lü yıllara cerrahi yaraların dikimi için Gümüş telleri kullanılmıştır [Mousavi ve ark., 2011]. Sürekli gümüş iyonlarının serbest bırakılmasından

kaynaklanan Ag NP'lerin benzersiz antimikrobiyal özelliğinden ise tıpta yaygın olarak fayda sağlanmaktadır [Yin ve ark., 2020]. Antimikrobiyal dirençli suşların artış göstermesi ile enfeksiyonel hastalıkların tedavisinde Ag NP'ler geniş kullanım alanına sahiptir [Guo ve ark., 2020]. Ultra küçük Ag NP sentezlenebilmesi düşük konsantrasyonlarda bile yüksek antimikrobiyal aktivite göstermesini sağlamaktadır. Ag NP'lerin boyutlarının ve şekillerinin kontrol edilebilmesi, optiksel ve antimikrobiyal özellikler sergilemesi birçok biyomedikal uygulamaya olanak sağlamıştır. Ag NP'lerin antimikrobiyal malzemeler olarak kullanılması bakteri ve mantarları inhibe edebilmesi özelliğine dayanmaktadır [Rodrigues ve ark., 2013]. Biyomedikal uygulamalarda geniş kullanıma sahip Ag NP'ler aynı zamanda düşük sitotoksosite sergileyerek avantaj sağlamaktadır.

Elektriksel iletkenlik, yüzeyi güçlendirilmiş Raman Saçılımı (SERS), yüksek katalitik aktivite, kimyasal kararlılık ve doğrusal olmayan optik davranışlar Ag NP'lerin işlevsel olmasını sağlayan diğer fiziksel ve kimyasal özelliklerindendir [Haider ve Kang, 2015]. Bu özellikler doğrultusunda Ag NP'ler; tıbbi görüntüleme, moleküler teşhis ve tedavi, ilaç salınımı, ağız bakım solüsyonları, kozmetik ürünler, filtre ve nanosensörler gibi birçok kullanım alanına sahiptir [Chhipa ve ark., 2017; Lim ve ark., 2022]. Ayrıca gıda paketlenme, tekstil, fotoğrafçılık ve tarım gibi sanayi alanlarında da sıklıkla tercih edilmektedir [Perumal ve ark., 2021]. Ayrıca son yıllarda Ag NP'ler LSPR özelliklerinden yararlanılarak birçok biyosensör geliştirilmiştir. Agrawal ve ark. Dopamin belirlemesi yapabilmek için LSPR tabanlı fiber optik sensörlerin gelişimi göstermişlerdir. Bu çalışmada fiber problu üretilen sensörler Ag NP varlığında hareketsiz hale getirilerek Polietilen glikol (PEG) ile işlevselleştirilmiştir. PEG ile seçiciliği sağlanarak Ag NP'lerin LSPR özelliğinden yararlanılmıştır [Agrawal ve ark., 2019].

Pandey ve ark. yeşil sentez yöntemine dayanan Ag NP'ler kullanarak LSPR ölçümüne dayalı kolorimetrik optik sensörler geliştirerek Amonyak tespit mekanizması açıklamışlardır [Pandey ve ark., 2012].

Literatürde gösterilen Ag NP'lerin sensör olarak kullanımını gösteren bir çalışmada Hristunova ve ark. tarafından yapılmıştır. Çalışmada İmmünolojik ürünlerde kene kaynaklı Ensefalit virüsüne karşı antikörlerin belirlenmesi için, Antikörle

işlevselleştirilmiş Ag NP'ler kullanılarak gümüş indirgeme sinyalinin saptanmasına dayalı elektrokimyasal immünoşensörler geliştirilmiştir [Khristunova ve ark., 2019].

Ag NP'ler tarafından bakterilerin hızlı ve etkili inhibisyonu, tıp alanında çeşitli uygulamara entegre edilmesini sağlamıştır. Örneğin Ildız ve ark. Ag NP'lerin *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel ve antibiyofilm aktivitesinin, çoklu antibiyotik dirençli biyofilm oluşumuna yol açan bakteriyel enfeksiyonların önüne geçtiğini açıklamışlardır [Ildız ve ark. 2021].

Ag NP'lerin antimikrobiyal etkinliğini gösteren bir başka çalışma ise Chong ve ark. tarafından yapılmıştır. 10 nm'nin altında ultra küçük Ag NP'leri sentezleyerek *S. aureus*, *C. albicans* ve polimikrobiyal biyofilmlere karşı etkinlikleri araştırılmış ve Ag NP'ler güçlü bir antimikrobiyal etki göstermiştir [Chong ve ark., 2021].

Diş hekimliğinde geniş kullanım alanına sahip Ag NP'lere bir örnek olarak; Paiva ve ark. Cam İyomer Sementleri ile Ag NP'ler işlevselleştirilerek yeni nesil Nano Ag-Cam İyomer sement malzemesi elde etmişlerdir ve elde edilen materyali diş hekimliğinde büyük sorun olan *Streptococcus mutans* biyofilm oluşumuna karşı antimikrobiyal etkinliğini açıklamışlardır [Paiva ve ark., 2018].

Ag NP'lerin tarım alanında kullanımına örnek olarak Manimegalai ve ark. yeşil sentezlenmiş Ag NP'ler kullanaraksıtmaya sebep olan *Aedes aegypti* ve *Cules quinquefasciatus* vektör sineklerine karşı beslenme önleyici aktivite göstererek, Ag NP'lerin zararlı böceklerin yönetimi için ideal bir yaklaşım olduğunu açıklamışlardır [Manimegalai ve ark., 2020].

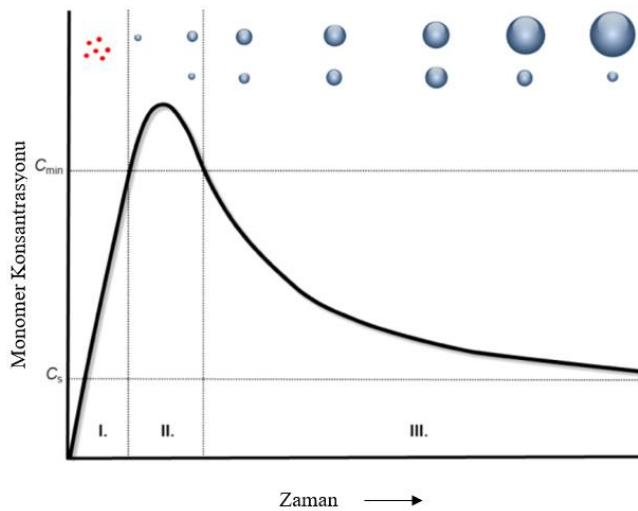
Yapılan literatür araştırmaları Ag NP'lerin geniş yelpazede kullanıma elverişli, çevre dostu ve gelişime açık malzemeler olduğunu göstermiştir.

1.2. Nanopartikül Sentez Yöntemleri

NP sentezleri, yukardan aşağı (top-down) ve aşağıdan yukarı (bottom-up) yöntemler olmak üzere iki çeşittir. Bu yöntemler arasındaki temel fark NP sentezinde başlangıç malzemesinin formudur. Burada yukardan aşağı yöntemler; yığın maddelerin mekanik işlemler kullanılarak kütle azalmasına bağlı olarak fiziksel NP sentez yöntemlerini

içermektedir. Aşağıdan yukarı sentez yöntemi kolay olmakla birlikte parçacık şekilleri biçimsiz ve tek tip boyut dağılımına sahip NP sentezi için uygun değildir [Jamkhande ve ark., 2019; Abid ve ark., 2022]. Ayrıca NP'lerin yüzey kimyası ve fizikokimyasal özelliklerinde değişikliklere neden olması bu yöntemdeki en büyük sorundur.

Aşağıdan yukarı yöntemlerde ise atom ve moleküllerin bir araya gelerek reaksiyon vermesi sonucu NP sentezlenmesidir. Bu yöntemde temel esas NP çekirdeklenmesinden sonra oluşan çekirdeğin büyümesine dayanmaktadır. Şekil 2'de NP'lerin çekirdek büyümesine dayanan üretim mekanizmaları gösterilmektedir.



Şekil 2. NP'lerin çekirdek büyümesine dayanan sentez mekanizması (LaMER Diyagramı) [Vreeland ve ark., 2015].

LaMer Diyagramında NP sentezi; ilk adımda (I.) sadece monomerler oluşarak doymuş çözelti elde edilir ve burada NP oluşumu gözlemlenmez. İkinci aşamada ise (II.) monomer konsantrasyonu kritik noktayı aşarak parçacık çekirdeklenmesi meydana gelir. Son olarak (III.) monomer konsantrasyonu azalır ve NP büyümesi devam eder [Vreeland ve ark., 2015]. Aşağıdan yukarıya sentez yönteminde kontrol edilemeyen NP boyut artışı nedeniyle yüzey modifiye edici kimyasal ajanlar kullanılmaktadır. Kullanılan ajanlarla birlikte birçok fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntemler ile NP

sentezi gerçekleştirilmektedir. NP sentezlenmesinde çeşitli ligandlar, polimerler ve surfaktanlar ile kaplanarak yüzey modifikasyonu mümkündür. Yüzey modifikasyonu sentez sırasında eklenen ajanlarla birlikte yapılmakla sentez sonrasında modifikasyonlar ile de sağlanabilmektedir [Guerrini ve ark., 2018]. Geleneksel fonksiyonel gruplar olarak tiyoller (-SH), aminler (-NH₃) ve hidroksil (-OH) grupları yüzey modifikasyonu için kullanılmaktadır [Mazloomi-Rezvani ve ark., 2018].

Plazmonik NP sentezi için kullanılan yöntemler:

1. Fiziksel Sentez
2. Kimyasal Sentez
3. Biyolojik Sentez
4. Fotokimyasal Sentez
5. Geleneksel Sentezler
 - Turkevich Metodu
 - Brust – Schiffrin Metodu

şeklinde gösterilebilir.

1.2.1. Fiziksel Sentez

Yukarıdan aşağıya sentez yöntemine dayanan ve yığın halde bulunan malzemeyi adım adım küçük parçalara bölmek için uygulanan mekanik deneysel süreçleri içerir [Rafique ve ark., 2017]. Bu yöntemde NP sentezinde genellikle atmosferik basınçta bir tüp kullanılarak buharlaştırma ve ardından yoğunlaştırma tekniği kullanılmaktadır. Bu teknik atomların odacık içinde gaz atomları ile çarpışıp kinetik enerjilerini kaybederek daha küçük olan düşük güçteki yapıların oluşmasına dayanır. Fiziksel yöntemlerin bir diğer çeşidi de Fiziksel Buhar Çöktürme (PVD) yöntemidir. Bu yöntemde malzemenin vakum altında buhar taşınımı ile sentezin gerçekleşeceği hedef üzerine kaplama işlemlerini gerçekleştirir [Shahidi ve ark., 2015]. Bu yöntem ile nano boyutlara ince film tabakası elde edilebilir. Fiziksel yöntemlerde maddelerin saflıkları büyük önem arz etmektedir.

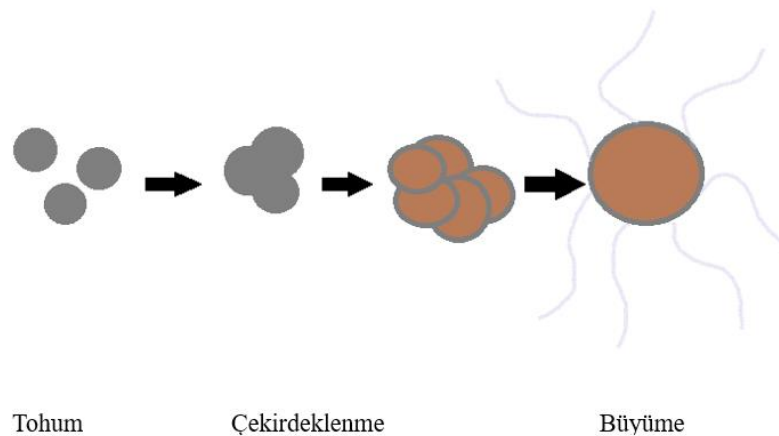
Fiziksel yöntemle sentezlerde kullanılan büyük fırınlar yüksek maliyetli ve çok fazla enerji ile çalışan mekanizmalardır. Bu dezavantajlar nedeniyle kullanılabilirliği kısıtlı yöntemlerdir.

1.2.2. Kimyasal Sentez

Kimyasal sentez yöntemleri genelde aşağıdan yukarı yöntemler olup yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Kimyasal sentezlerde partikül şekilleri, boyutları, tek boyut dağılımına sahip NP özellikleri ayarlanabilmektedir. Burada boyut ve şekli belirlerken Sentezde kullanılan yüzey aktif maddeler ve çözücüler gibi parametrelerde büyük öneme sahiptir [Nikam ve ark., 2018].

Kimyasal sentez yöntemlerinden olan, Kimyasal Buhar Biriktirme Yöntemi (CVD) çok yaygın kullanılan malzeme üretim tekniğidir. Genelde ince film tabaka sentezi için kullanılmaktadır. CVD yönteminde malzeme öncelikle buharlaştırılır ve sıcak yüzeylerde ayrışım sağlanmakta ve yüze üzerinde ince filmler oluşmaktadır [Wang ve ark., 2020].

Metalik NP sentezinde en çok kullanılan Kimyasal Yöntemlerden biri de Hidrotermal Sentez yöntemidir. Bu sentezde su veya hidrofobik bir çözücüde reaktanlar çözündürülür ve kapalı bir kap olan teflonlara transfer edilir. Bu yöntemde temel esas çözücünün kaynama noktası üzerine sıcaklık uygulanarak basınç etkisi ile sentez gerçekleştirmektedir. Uygulanan yüksek sıcaklık ile küçük boyutlu, tek boyut dağılımlı NP'ler elde edilmesi mümkündür [Gawande ve ark., 2014]. Metalik NP'ler önce çekirdek oluşumu meydana gelir ve ardından yüzey aktif maddeler ile büyüme gerçekleşir. Çekirdek oluşum aşamasında monomerler üst doygunluğa ulaşana kadar reaksiyona girerler ve büyümeye başlarlar [Sugimoto ve ark., 2001]. Şekil 3'de NP'lerin oluşum mekanizması gösterilmiştir.



Şekil 3. NP'lerin sentez mekanizması

Kimyasal yöntemlerde çözücü, indirgeyici ve stabilize edici ajanların kullanımında toksisitesi düşük ve çevre dostu malzemeler olması en çok dikkat edilmesi gereken noktalardır [Lee ve ark., 2019].

1.2.3. Biyolojik Sentez

Nanoteknolojide bitki ekstraktları, mantarlar, mikroorganizmalar, algler, enzimler, DNA gibi biyomoleküller birçok biyoyumlu NP sentezinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemde çeşitli biyomoleküller arasında bitki ekstraktları kolay erişilebilirliği, ucuz maliyet ve biyoyumlulukları özellikleriyle ön plana çıkmaktadır [Unal ve ark., 2020].

Yeşil sentez olarak bilinen, biyolojik sentezlerde doğal kaynaklar kullanılıp diğer NP sentezlerine göre düşük toksisite sergilemektedirler. Bu yöntemde indirgeyici ve yüzey kaplayıcı ajan olarak kullanılan mikroorganizmalar ile kimyasal sentezlerde açığa çıkan pahalı maliyet, toksisite ve kontaminasyon riski gibi dezavantajlar ortadan kaldırılmaktadır [Baldemir ve ark., 2017].

Yeşil sentez ile oluşan NP'lerin boyut ve morfolojisini hücre içi-dışı sentez, ortam sıcaklığı, reaksiyon süresi, pH gibi parametreler etkilemektedir. Biyomalzemelerle sentezlenen NP'lerde boyut ve morfoloji kontrolü sağlanması için enerji kaynağı olarak UV lamba, Sıcaklık, Oda şartlarında karıştırma gibi birçok yöntem kullanılabilir [Pantidos and Horsfall., 2014]. Örneğin Unal ve ark. kırmızı lahana ekstraktları kullanarak UV ışığı altında foto indirgeme ile kararlı Au NP'lerin sentezini açıklamışlardır [Unal ve ark., 2020]. Yapılan çalışmalardan bir diğer örnek ise, Ocsoy ve ark. kırmızı lahana ekstresi kullanarak Hidrotermal yöntemle Ag NP'lerin antimikrobiyal aktivitelerini göstermişlerdir [Ocsoy ve ark., 2017].

1.2.4. Fotokimyasal Sentez

Fotokimyasal yöntemle sentez NP'lerin sentez aşamasında kontaminasyonu en aza indirgeyen, hızlı ve kolay bir yöntemdir. Fotokimyasal yöntem ile sentezlenen NP'lerde yüzeylerin temiz olması nedeniyle katalitik özellikleri ön plana çıkarılmaktadır. Fotokimyasal Sentezde en yaygın olarak kullanılan ışık kaynağı Ultraviyole (UV) lambalarıdır [Courrol ve ark., 2007; Shang ve ark., 2013].

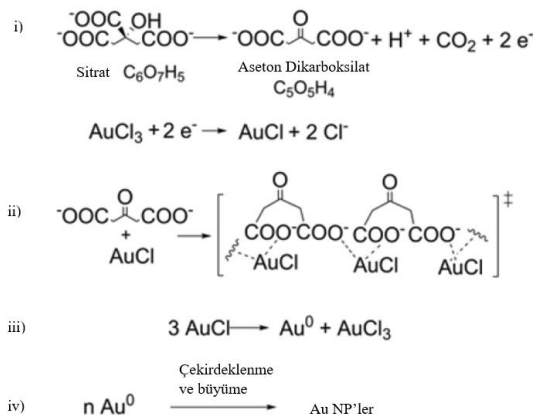
Literatürde açıklanan bir çalışmada Mandalı ve ark., Keggin iyonlarını indirgeyici ajan olarak kullanarak sırasıyla HAuCl_4 ve Ag_2SO_4 metalik tuzlarını UV ışığı altında indirgeyerek Au/Ag çekirdek-kabuk yapılarının sentezlenmesini açıklamışlardır [Troupis ve ark., 2002].

Fotokimyasal yöntemle NP sentezinde bir diğer avantaj ise pahalı deney düzeneklerine ihtiyaç duyulmadan sentezin kolaylıkla gerçekleştirilebilmesidir. Ayrıca zararlı atık oluşumunu azaltmakta ve çevre dostu malzemeler gelişmektedir [Sakamoto ve ark., 2009; Jara ve ark., 2021].

1.2.5 Geleneksel Sentezler

1.2.5.1. Turkevich Metodu

Turkevich yöntemi 1951 yılında Turkevich ve çalışma arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Bu yönteme göre %1'lik trisodyum sitratın kimyasal indirgemesi ile HAuCl_4 iyonlarının Au NP'lere sentezi gerçekleştirilir. Sentez aşamasında öncelikle hazırlanan HAuCl_4 iyon çözeltisi kaynama noktasına kadar ısıtılır. Daha sonra kaynamadan kaynaklı ilk baloncuk gözlemlenince hızlı bir şekilde trisodyum sitrat çözeltisi eklenmektedir. Elde edilen çözelti saniyeler içerisinde mavi-mor rengi alır. Isıtmaya devam edilen çözelti 10 dk inkübasyon sonunda Au NP'lerin oluşumunu gösteren kırmızı şarap rengini alır ve son olarak ısıtıcı kapatılıp 10 dk sadece karıştırma ile inkübe edilerek ilerleyen çalışmalarda kullanılabilir [Schulz ve ark., 2014]. Şekil 4'te sentez sırasında gerçekleşen reaksiyon aşamaları gösterilmiştir.



Şekil 4. Turkevich Yöntem sentez mekanizması [Schulz ve ark., 2014].

Bu sentez basamaklarında öncelikle Au(III) iyonları sitrat ile Au(I)'e indirgenir ve dikarboksilat Aseton ile kompleksler oluşturulur. Au(I)iyonları tekrar Au(0)'a indirgenir ve böylece çekirdeklenmeler oluşur. Çekirdeklenme uygun doygunluğa ulaşımda büyüme başlar ve Au NP oluşumu tamamlanır.

Burada sentezlenen Au NP'ler yaklaşık 20 nm civarındadır. Ancak kullanılan trisodyum sitrat ve H₂AuCl₄ konsantrasyonlarının değıştirilmesi ile farklı boyutta Au NP'ler elde edilebilir. Örneğın aynı yöntemi Frens ve ark. farklı oranda Au⁺³ iyon çözeltisi ve trisodyum sitrat çözeltisi hazırlayarak daha küçük boyutlu Au NP'ler elde etmişlerdir [Frens ve ark., 1973]. Benzersiz boyut ve morfoloji sergileyen Au NP'lerin bu yöntemde en önemli dezavantajı stabilitesinin düşük olmasıdır.

1.2.5.2. Brust – Schiffrin Metodu

İki fazlı transfer yöntemi olarakta bilinen Brust-Schiffrin yöntemi, Brust ve ark. tarafından 1994 yılında ortaya çıkarılmıştır [Brust ve ark., 1994]. İlk olarak suda çözünmüş H₂AuCl₄ iyonları organik faza aktarmak için tetraoktilamonyum bromür (TOABb) ile muamele edilir. Ardından Sodyum borhidrür (NaBH₄) ile indirgeme meydana gelir. Au -tiyol etkileşimine bağli olarak altın iyonları tiyol grupları ile kaplanarak stabilite gösterir. Burada yüzey kaplaması için tiyol, amin, karboksilat gibi gruplara sahip bir çok ligand kullanılabilmekte ve bu sayede istenilen yüzey kimyası oluşturulabilmektedir. Brust-Schiffrin yönteminde NP boyutunu ayarlamak için ligand ve Au mol oranları çekirdek oluşumu ve büyümede dpğrudan etkilidir [Hostetler ve ark., 1996]. NP boyutuna etki eden diğır parametreler ise sıcaklık ve NaBH₄ eklemesinin hızlı ve yavaş olmasına bağlidir.

Brust-Schiffrin yönteminde TOABr'nin safsızlığından kaynaklanan dezavantajlardan kurtulmak için metanol çözeltisi içerisinde Au NP sentezi yöntemi geliştirilmiştir [Brust ve ark., 1995]. Bu yöntemde stabilize edici ligand olarak p-merkaptofenol kullanılmıştır. H₂AuCl₄ ve p-merkaptofenol malzemeleri ikiside metanolde çözünebilmelerinden dolayı tek fazlı NP sentezinin gerçekleşmesi sağlanmaktadır [Hostetler ve ark., 1996].

1.3. Nanopartiküllerde Faz Transferleri

NP'lerin yüzey kimyası ilaç salınımı ve katalizdeki uygulamalarda aktivitesini belirleyen en önemli özelliktir. NP sentezleri hidrofilik ve hidrofobik çözücü-yüzey aktif maddeler ile yaygın olarak sentezlenmektedir [Xiong ve ark., 2019]. NP uygulamalarının birçoğu sentezlenmiş NP'lerin polardan polar olmayan çözücülere veya tam tersi yönde transfer edilmesini gerektirmektedir [Grancha ve ark., 2019]. Örneğin optoelektronik uygulamalar için NP'ler genellikle polar olmayan organik çözücüler içerirken biyomedikal uygulamalar için suda çözünen polar NP'ler kullanılması elzemdir [Michalet ve ark., 2005]. Kullanım amacına göre NP sentezinden sonra yüzey bileşimlerinin yerinde modifikasyonu üzerine NP'lerib hidrofobik-hidrofilik seçici modülasyonu ile faz transferi gerçekleştirilebilir.

NP sentezinde organik çözücüler kullanıldığında sentezlenen partiküllerin sulu faza göre boyut kontrolünün yapıldığı, tek boyut dağılımlı NP'ler elde edildiği açıklanmıştır. Ancak uzun karbon zincirli yüzey aktif maddeler ile yüksek sıcaklıkta, organik fazda sentezlenen NP'ler; biyomedikal uygulamalar için kullanımı uygun değildir ve bu yüzden NP'lerin sulu çözeltilere transfer edilmesi gerekir [Zehra ve ark., 2021]. NP'lerin faz transferini sağlamak için ligand değişimi, polimerik-silika tabanlı kaplama sistemleri ve ligand modifikasyonu gibi birçok yöntem bulunmaktadır [Kim ve ark., 2003; Sperling ve ark., 2010].

Bai ve ark. yaptıkları çalışmada, Poli etilenoksitlerin (PEO) su ve hidrofobik iyonik sıvılar arasında ısıl işlemle tersinir transferini açıklamışlardır. Çalışmada iki bazlı sıvıda yüksek termostabiliteye sahip hidrofobik iyonik sıvı olarak 1-etil-3-metilimidazolyum bis(triflorometilsülfonil)imid içinde bölünmesi açıklanmıştır. Deney mekanizmasının ısısının değiştirilmesi ile moleküller ağırlık değişmiş ve çözücüler arasında faz transferi gerçekleştirilmiştir [Bai ve ark., 2014].

Literatürde yapılan bir başka faz transfer çalışması ise Grancha ve ark. tarafından yapılmıştır. Burada metal-organik çokyüzlü (MOP) malzemelerin faz transferini açıklamışlardır. pH değişimi veya katyon değişimi ile tetiklenen iki fazlı sistemde MOP'lerin transferlerini açıklamışlardır [Grancha ve ark., 2019].

Farklı bir faz transfer çalışması Xiong ve ark. tarafında ortaya çıkarılmıştır. Bu çalışmada amin ile zenginleştirilmiş kuantum noktaların CO₂'ye duyarlı amidin grupları ile yüzey modifikasyonu yöntemi ile sentezlemişeler ve burada tersinir lüminesans değişikliği ile faz transferini gerçekleştirmişlerdir [Xiong ve ark., 2019].

Zehra ve ark. oleylamin kaplı Au NP'ler sentezleyerek dar boyut dağılımlı ve yüksek kristallığe sahip NP'leri, 4-merkaptofenilboranik asit ile suda çözünebilen hidrofilik NP'ler hale gelmesini sağlamışlardır. Transfer edilen NP'lerin *Staphylococcus aureus*' un yalanmasında kullanılarak ilerleyen çalışmalarda biyomedikal uygulamalarda kullanılabileceğini göstermişlerdir [Zehra ve ark., 2020].

Yapılan çalışmalar sentezlenen malzemelerin kullanım alanlarına göre istenilen özelliklerde çeşitli yöntemlerde transfer edilebileceğini göstermiştir. Burada en önemli özelliğin NP yüzeylerinin uygunluğu olduğu görülmüştür.

NP'lerin yüzey yapıları ligand ile etkileşime girip elde edilecek ligand verimi ile doğrudan bağlantılıdır. NP'ler sentezlenirken yüzeylerinde düzensiz moleküllerden kaynaklanan kristal kusurlar atomların eksik bağlanmasına sebep olmaktadır. Burada oluşan kusurlar NP'lerin reaktivitesini belirlemektedirler [Kim ve ark., 2003]. Sonuç olarak NP yüzeyleri, NP'lerin karakterlerini ve aktivitelerini etkileyen en önemli işlevdir. Yüzey ligandları NP'lerin analiz edilmesi, kullanımı ve aktiviteleri için kritik öneme sahiptir. İstenilen özellik ve aktiviteleri kazandırmak için ligand değişimi yapılırken yüzey yapısı, bağ yapma özelliği, bağların kuvveti gibi birçok etken söz konusudur. Hidrofobik olarak sentezlenmiş NP'lerin suda çözünmesini sağlamak için en kolay ve yaygın yöntemlerden biri, NP yüzeyine aktif madde moleküllerinin eklenmesi ile hidrofobik yapının hidrofilik moleküller ile değiştirilmesi işlemleridir. NP'lerin ligand değişimde kullanılan birçok yöntem vardır Bunlardan en yaygın kullanılan yöntemler. Amfifilik Misel ile Yüzey fonksiyonelleştirme, İki İşlevli Ligand ile Yüzey Fonksiyonelleştirme ve Polimer Kaplama Yöntemleri başlıca bilinen yöntemlerdir [Thomas ve ark., 2010].

1.3.1. Faz Transfer Yöntemleri

Amfifilik misel ile yüzey modifikasyonu yöntemi en çok kullanıma sahip faz transfer yöntemidir. Burada amfifilik misel ile yüzey modifikasyonu yönteminde kullanılan

ligandların her iki ucunda birbirlerinden farklı çözünürlük ve özelliğe sahip malzemeler olması ile transfer mekanizması gerçekleşmektedir. Malzemelerde sentez yöntemlerinde yüzeye kaplanmış hidrofobik ligandların aralarından yüzeyde kalan boşluklara amfifilik ligandlar yüzeye bağlanır ve böylelikle NP'ye yeni özellikler kazandırmış olur. Burada bağlanan yüzey aktif maddeler çapraz bağlanarak NP'lerin yüksek stabiliteye ulaşmasını ve kazandığı yeni özellikler ile daha verimli hale gelmesini sağlar. Ligandın NP dışında kalan ucu ise NP ve dağıtıldığı çözücü ortam içinde bağlantı yapılmasını sağlayarak hidrofobik özellikteki NP'lere hidrofilik uçlar sayesinde çözünürlük özelliği kazandırılmaktadır. Amfifilik misel ile ligand değişimi hidrofobik NP'leri suda çözünür hale getirmek için en çok kullanılan basit ve verimli bir yöntem olmakla birlikte, küçük boyutlarda ve tek boyut dağılımına sahip NP'leri biyomedikal uygulamalarda kullanmak için etkili bir yöntemdir [Thomas ve ark., 2010].

Bir diğer yaygın kullanılan faz transfer yöntemi ise İki İşlevli Ligand ile Yüzey Fonksiyonelleştirme yöntemidir. Bu yöntemde NP sentez ligandları çıkarılarak yüzeye yeni özelliklere sahip ligandların yerleştirilmesi esasına dayanmaktadır. Burada kullanılan ligandlar amififilik misel yönteminde olduğu gibi dışta kalan ucu hidrofilik özelliğe sahip olup NP'lerin hidrofilik özellik kazandırmaktadırlar. İki işlevli ligand ile yüzey fonksiyonelleştirme yönteminde amfifilik misel yöntemine göre en büyük fark NP üzerindeki sentez ligandının yüzeyden çıkarılmasıdır. Bu yöntem amfifilik misel ile yüzey modifikasyonu yöntemine göre daha stabil NP'ler elde edilmesini sağlamaktadır. Ligandlarda kullanılan uçlar metallerde geleneksel olarak bağ grupları olan tioller, karboksilller, ve amin grupları tercih edilmektedir [Warner ve ark., 2000; Bourlinos ve ark., 2002]. Yüksek stabilite ve verimlilik açısından çokça tercih edilen faz transfer yöntemidir.

Sıkça kullanılan bir diğer faz transfer yöntemi de Polimer Kaplama Yöntemidir. Bu yöntemde genelde manyetik NP'ler transfer edilmekle birlikte, hidrofilik özellik polimerler ile gerçekleştirilmektedir. Bu yöntem sentezlenen NP'lerde kullanılan ligand ile transfer ligandı arasında oluşacak afinite temeline dayanmaktadır. Üzerinde çok sayıda makromolekül bulunduran polimerler bu yöntemde kullanılarak sentez ligandı ile etkileşimi hedeflenmektedir [Pearson ve ark., 1963]. Bu yöntem sayesinde sentezlene NP'ler her iki ligandı da içermesi ile daha işlevsel hale gelmekle birlikte transfer sonrası kullanım alanları genişlemektedir.

1.4. Plazmonik Nanopartiküllerde Katalitik Aktivite

Plazmonik NP'ler optiksel, kimyasal ve fiziksel olarak gelişmiş özelliklerinden dolayı kataliz, biyoalgılama gibi birçok alanda kullanımı oldukça yaygındır [Daniel ve ark., 2004]. Katalitik olarak kullanılan NP'lerin sentezinde kullanılan ligand toksisitesi düşük ve sulu fazda olmaları büyük önem arz etmektedir [Filip ve ark., 2007]. NP'lerin stabilitesinde büyük öneme sahip olan sentez aşamasında kullanılan ligandlar elektron yapıları katalitik aktivitenin verimini doğrudan etkilemektedir. Sentezlenen NP'lerde kullanılan ligandlara göre katalitik aktivitenin hızı değişmekte ve bu da bize biyomedikal uygulamalarda sistem yanıtları hakkında bilgi vermektedir.

NP'lerin katalitik aktivitelerini değerlendirmek için; 4-Nitrofenol (4-NP)'ün NP katalizliği eşliğinde 4-Aminofenol (4-AP)'e indirgeme reaksiyonun gerçekleşmesi takip edilmektedir. Bu reaksiyonda Au NP, Ag NP ve Ni NP gibi metalik NP'ler katalizör olarak kullanılmaktadır [Herves ve ark., 2012; Kastner ve ark., 2016]. Bu reaksiyonda toksik bir malzeme olan 4-NP'nin indirgeyici madde olarak sodyum borohidrür (NaBH_4) kullanılması ile toksik olmayan 4-AP'ye dönüşmesi hedeflenmektedir. Aktivite çalışması oda şartlarında gerçekleştirilmekte olup reaksiyon sonucu UV-vis spektrofotometre ile analizi gerçekleştirilmektedir [Aditya ve ark., 2015].

2. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

2.1. Malzemeler

Bu tez çalışmasında; Gold (III) clorid trihidrat ($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$), Gümüş Nitrat (AgNO_3), Dihidro Lipoik Asit (DHLA), Dihidro Lipoik Asit-Ala (DHLA-Ala), Dihidro Lipoik Asit-Aspartam (DHLA-Aspmt), 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalene (%99 saflıkta Sigma Aldrich), Oleylamin (%70 saflıkta Sigma Aldrich), 4-Nitrofenol ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_3$), Sodium borohidrür (NaBH_4), Trisodyum sitrat, Sitrik asit, Hekzan (%99 saflıkta Sigma Aldrich) kullanılmıştır.

2.2. Nanopartiküllerin Sentezi ve Faz Transferi Analizlerinde Kullanılan Karakterizasyon Yöntem ve Cihazları

2.2.1. UV-Visible Spektrofotometre

Ultraviyole-görünür bölge (UV-Vis) spektrofotometre, Ultraviyole ve görünür aralıklarda elektromanyetik spektrumların ışık emilimini ölçmek için kullanılan için oldukça önemli cihazdır. Plazmonik NP'lerin sahip oldukları LSPR bandı ile ışık absorpsiyon ve saçılımı özelliklerinden dolayı karakterizasyon yöntemleri arasında büyük öneme sahiptir. Burada gönderilen ışın yoğunluğu ve dedektör ile algılanan ışın arasındaki fark ile emilen ışın miktarı belirlenerek maddenin ne kadar ışını absorbe ettiği belirlenir. Emilen ışının dalga boyu ölçülerek Dalgaboyu-absorbans ölçümü ile karakterizasyon gerçekleştirilir.

Çalışmamızda elde edilen NP'ler Shimadzu-1900İ UV-vis spektrofotometre ile karakterize edilmiştir.

2.2.2 Taramalı Geçirimli Elektron Mikroskobu (STEM)

Taramalı Geçirimli Elektron Mikroskobu (Scanning Transmission Electron Microscope, STEM) atomik ölçekli çözünürlükle görüntüleme ve morfolojik karakterizasyon amaçları için çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Çalışmamızda sentezlenen ve transfer edilen NP'lerin morfolojik özelliklerini analiz etmek için STEM görüntüleri alınmıştır.

2.2.3. Zeta Potansiyeli

Zeta Potansiyel analizi, çözücü içerisinde süspanse edilmiş taneciklerin birbirlerini itmeleri veya çekmeleri hareketleri ile belirlenmektedir. Bu analiz koloidal çözeltiler için taneciklerin yüzey yüklerini belirten elektrostatik dağılımının karakterize edilmesidir. Zeta Potansiyeli, Elektrokinetik potansiyeli olarak da bilinmekle NP'lerin yüzeyinde etkili elektrik yükünü ve koloidal NP'lerin kararlılığını belirtmektedir. Çalışmamızda Zeta potansiyeli ile sentezlenen ve transfer edilen NP'lerin yüzey yüklerinin analizleri yapılmıştır.

2.2.4. Dinamik Işık Saçılımı (DLS)

Dinamik Işık Saçılımı (DLS), çözeltilerden geçen lazer ışın demetinin çözeltiliye yansıyıp sonrasında saçılan ışığı ölçmektedir. Bu karakterizasyon yöntemi ile saçılan ışığın şiddetindeki değişim taneciklerin hareketine, boyutuna, viskoziteye ve çözeltinin sıcaklığına bağlıdır. Parçacıkların boyut ölçümü koloidal çözeltilerde partiküllerin brown hareketi sonucu belirlenmektedir. DLS yönteminde temel olarak NP'leri oluşturan metalik çekirdek ve sentez sırasında kullanılan indirgeyici ve stabilize edici molekülleri de kapsayarak hidrodinamik çap ölçümü yapılmaktadır. DLS tekniği ile NP'lerin etkin çapları ölçülmüştür.

2.2.5. Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektrofotometresi (FTIR)

Elde edilen NP'lerin Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektrofotometresi (Fourier Transform Infrared Spektrofotometresi, FTIR) ile karakterizasyon yaparak moleküllerin fonksiyonel grup (-COOH, -OH, -NH₂ vb.) bilgilerinin analizlerini sağlamaktadır. FTIR analizleri sonucunda NP'lerin yapısında bulunan bağlar hakkında belirleyici sonuçlar vermektedir.

2.3. Plazmonik Nanopartiküllerin UV ışığı ile İnsitu Sentezi

Alkolde yüksek çözünürlüğe sahip olan DHLA, DHLA-Ala ve DHLA-Aspmt ligandları etanol içerisinde, son konsantrasyon 0,5 mM olacak şekilde çözündürüldü. HAuCl_4 tuzunun deiyonize su kullanılarak 0,5 mM konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlandı. Elde edilen çözeltiler ilerleyen çalışmalarda kullanılmak üzere +4 derecede saklandı. AuNP sentezinde ilk olarak temiz cam tüp içerisine 0.5 mM HAuCl_4 çözeltisinden 1 mL alındı. 0,5 mM Ligand çözeltilerinden 0.25 mL alınarak altın çözeltisi üzerlerine ayrı ayrı eklendi. Elde edilen DHLA ve DHLA-Ala ligandları içeren çözeltiler 10 dk boyunca 315 nm'lik UV ışığına maruz bırakıldı. İnkübasyon sonucu elde edilen çözeltilerde Au NP oluşumunu gösteren pembe-mor renkler oluşumları gözlemlendi. Aynı hacim ve konsantrasyonlarda kullanılan DHLA-Aspmt ligandında 315 nm'lik UV ışığında inkübasyon sürecinin 20 dk olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmada UV indirgeme yöntemi ile Au NP'lerin hızlı, kolay ve insitu sentezi gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın bir diğer aşamasında ligandlar ile Ag NP sentezi gerçekleştirilmiştir. DHLA@Ag NP sentezinde ilk olarak, 1 mM AgNO_3 çözeltisi temiz cam tüpe alınarak üzerine 0.5 mM DHLA çözeltisinden 100 μl eklendi. Daha sonra ortama 0.5 mM NaOH çözeltisinde 25 μl eklenmiştir. DHLA-Ala ve DHLA-Aspmt ligandları ile Ag NP sentezinde 1 mM AgNO_3 çözeltisinden 1 mL alınarak üzerine 0.5 mM ligand çözeltilerinden 0.5 mL ayrı ayrı eklenmiştir. Ortama 0.5 mM NaOH çözeltisinde 25 μl eklenerek sentez çözeltileri oluşturulmuştur. Çözeltiler 45 dk boyunca 315 nm dalgaboyuna sahip UV ışığına maruz bırakılmıştır. İnkübasyon sonucu sentezlenen NP'ler karakterizasyon ve uygulama çalışmaları için +4 derecede saklanmıştır.

2.4. Plazmonik Nanopartiküllerin Organik Fazda Sentezlenmeleri

2.4.1. Altın Nanopartiküllerin (Au NP) Organik Fazda Sentezi

Tez çalışmasında organik fazda Au NP'ler bilinen bir yöntemin modifiye edilerek sentezlenmiştir [Yu ve ark., 2005]. Organik fazda Au NP sentezinde çözücü olarak 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalene (Tetralin) ve yüzey aktif madde olarak ise oleylamin kullanılmıştır. Sentez prosedürü kısaca; 2.5 mMol HAuCl_4 tuzu 100 mL tetralin içerisinde çözündürülerek karıştırıldı ve üzerine 30 mmol oleylamin eklendi. Kuvvetli karıştırmadan sonra çözelti kırmızı renk aldı. Elde edilen çözelti 65°C'de 5 saat

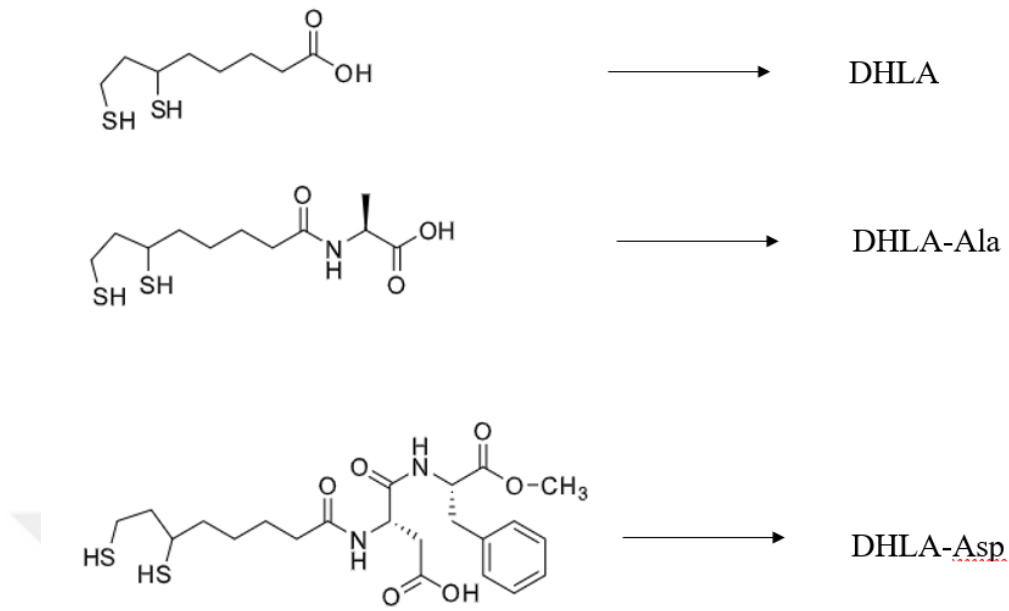
boyunca 500 rpm’de karıştırma ile inkübe edildi. Reaksiyon sonunda kırmızı şarap rengini alan çözelti oda sıcaklığına (RT=25°C) gelene kadar soğutuldu ve NPLerin çökmesini sağlama için 2 mL etanol eklendi. Elde edilen çözelti 14000 rpm’de santrifüj yapılarak AuNP’ler ayrıldı ve 3 kez etanol ile yıkandı. Son olarak elde edilen pelet hekzan içerisinde dağıtıldı ve STEM, UV-vis spektrofotometre, DLS ve FTIR teknikleri ile karakterize edildi. Organik fazda sentezlenen AuNP’ler faz transfer çalışmaları için +4°C’de saklandı.

2.4.2. Gümüş Nanopartiküllerin (Ag NP) Organik Fazda Sentezi

Yüksek lisans tez çalışmasında organik fazda AgNP sentezi yaygın olarak bilinen yöntemle göre sentezlenmiştir [Wang ve ark., 2010]. Sentez aşamaları özetle; 1 mmol AgNO₃ tuzu 20 mL oleylamin içerisine eklenerek karıştırıldı. Çözelti yavaş yavaş ısıtılarak 120°C’ye ısıtıldı ve bu sıcaklıkta sabit tutularak 1 saat boyunca inkübe edildi. Daha sonra çözelti oda sıcaklığına gelene kadar soğutuldu ve reaksiyonu durdurmak için 30 mL etanol eklendi. Sentezlenen AgNP’leri saflaştırmada, bağlanmayan ligand ve Ag⁺¹ iyonlarını uzaklaştırmak için 12000 rpm de 10 dk boyunca santrifüjlenerek ayrıldı. Elde edilen AgNP’ler etanol ile 3 kez yıkandı ve elde edilen AgNP’ler hekzan içerisinde dağıtıldı. STEM, UV-vis spektrofotometre, DLS ve FTIR teknikleri ile karakterize edilen AgNP’ler faz transfer çalışmalarını yapmak üzere +4°C’de saklanmıştır.

2.5. Organik Fazda Sentezlenen Plazmonik Nanopartiküllerin Faz Transferi ve Karakterizasyonları

Faz transferleri çalışmasında, oleylamin kaplı AuNP’lerin hidrofobik özellikteki yüzey ligandının yüzeyden çıkarılıp yerine hidrofilik ligandların bağlanması ile sulu faza geçmesi sağlanmaktadır. Birçok yöntemi olan faz transferinde kolay, hızlı ve tek kap transfer yöntemi olan UV ışına ile faz transferi gerçekleştirilmiştir. NP’ler yüzeyinde bulunan hidrofilik grupların, yapısında altın ile güçlü bağ yapabilme özelliğine sahip tiol (-SH) gruplarına karşı zayıf kalarak UV enerjisi ile NP yüzeyinden kapmakta ve yerine sulu fazda çözünebilen ligandlar bağlanmaktadır. Tez çalışmasında DHLA ve DHLA’in amino asitlerle zenginleştirilmiş yapıları olan DHLA-Ala ve DHLA-Aspmt ligandları hidrofilik liganlar olarak kullanılmıştır. Kullanılan ligandlar ile plazmonik NP’lerin faz transferleri gerçekleştirilmiştir. Şekil 5’te çalışma kapsamında kullanılan transfer ligandlarının kimyasal yapıları gösterilmiştir.



Şekil 5. DHLA, DHLA-Ala ve DHLA-Asp ligandlarının kimyasal yapıları

Organik fazda sentezlene NP'lerin faz transfer deneylerinde, hekzan içerisinde dağıtılmış NP çözeltisinden 1 mL alınarak cam tüp içerisine eklendi. Daha sonra 0.5 mM konsantrasyonda etanol içerisinde çözülmüş hidrofilik yüzey aktif madde direkt NP çözeltisi üzerine eklendi. Hazırlanan çözelti 315 nm dalgaboyuna sahip UV lambaya yakın konuma alındı ve ortam ışığını engellemek için üzeri kapatıldı. Sadece 10 dk'lık inkübasyon sonunda reaksiyon tamamlandı ve çözelti 14000 rpm'de 12 dk santrifüjlenerek elde edilen NP'ler tüplerde toplandı. NP peletine distile su eklenerek NP'lerin suda dağıtılması sağlandı ve su ile 3 kez yıkandı. Suda dağıtılan NP'ler UV-vis spektrofotometre, STEM, DLS, Zeta Potansiyel ve FTIR ile karakterize edilmiştir.

2.6. Plazmonik Nanopartiküllerde Katalitik Aktivite Analizi

Plazmonik NP'ler verimli katalitik aktiviteleri, hızlı ve kolay sentezlenebilirlikleri ve yüksek stabiliteye sahip olmalarından dolayı katalizör olarak optimum özellik sergilemektedirler [...]. Çalışmamızda sentezlediğimiz NP'ler ve sulu faza transfer ettğimiz NP'lerin katalitik aktivitelerini yaygın olarak bilinen bir yöntemle gözlemlenmiştir. Öncelikli olarak 0.2 mM 4-NP çözeltisi cam bir tüpte 2 mL hazırlandı.

Hazırlanan NaBH_4 eklendi ve elde edilen NP'ler çözeltiye eklenerek 2 sn vorteks ile karıştırıldı. Toplam çözelti 4-NP'nin 4-AP'ye dönüşümünü izlemek için UV-vis spektrofotometre ile dakikalık ölçümler alınarak NP'lerin katalizör olarak etkileri incelenmiştir.

2.7. Gümüş Nanopartiküllerde Antimikrobiyal Aktivite

2.7.1. Bakteri ve Fungus İnokulumlarının Hazırlanması ve Dilüsyonu

Bakteriler için tüm suşlar en az iki kere %5 koyun kanlı agar (Becton Dickinson, USA) besiyerine ekilerek 35°C 36-48 saat etüvde inkübe edilir ve üremiş kolonilerinden bir miktar alarak içerisinde steril serum fizyolojik bulunan cam tüplerde karıştırılmaktadır. Bu çözelti vortekslenerek 0,5 McFarland standart bulanıklığında bakteri süspansiyonu hazırlanmaktadır. Daha sonra bu konsantrasyon steril su kullanılarak son konsantrasyonu 5×10^4 CFU/kuyucuk olacak şekilde hazırlanarak numunelere uygulanmaktadır. Mayalar için ise, kanlı agarda üremiş 24-48 saatlik maya kolonilerinden bir miktar alarak içerisinde steril serum fizyolojik bulunan cam tüplere karıştırılarak 0,5 McFarland standart bulanıklığında maya süspansiyonu hazırlanır. Bu süspansiyon, steril SF sıvısı ile seyreltilmektedir. Seyreltilen süspansiyon sıvı RPMI besiyeri ile tekrar seyreltilerek analizlerde kullanılmaktadır.

2.7.2. Minimum İnhibitör Konsantrasyon Deneyi (MIC)

- 96-kuyucuklu U-tabanlı mikropklarda kullanılarak MİK testleri yapılır.
- Test kapsamında test edilecek stok solüsyondan numuneleri dilüsyon edilir.
- Numune konsantrasyonları benzer olacak şekilde mikropklara dağıtılır.
- Numuneler iki kat dilüsyon ile de hazırlanabilir.
- Mikroplağın kuyucuklarına 0.1 ml Katyonlu Mueller Hinton sıvı besiyeri (KAMHB) ve üzerine Ag NP stok solüsyondan konulur.
- Pozitif-negatif kontrol grupları her mikropakta bulundurulur.
- Hazırlanan inokulum (McFarland 0.5) negatif kuyucuk hariç tüm kuyucuklara eklenir.

- Mikroplaklarının kapakları kapatılarak 37°C’ de 24 saat aerop ortamda inkübasyona bırakılacaktır.
- MİK değerlerinin belirlenmesi inkübasyon sonrası üremenin olmadığı ilk kuyucuk olarak belirlenmektedir.
- Mayalar (*C.albicans*) için farklı olarak RPMI sıvı besiyeri kullanılır ve Bakterilerden farklı olarak ölçüm 48 saat inkübe edilmektedirler.



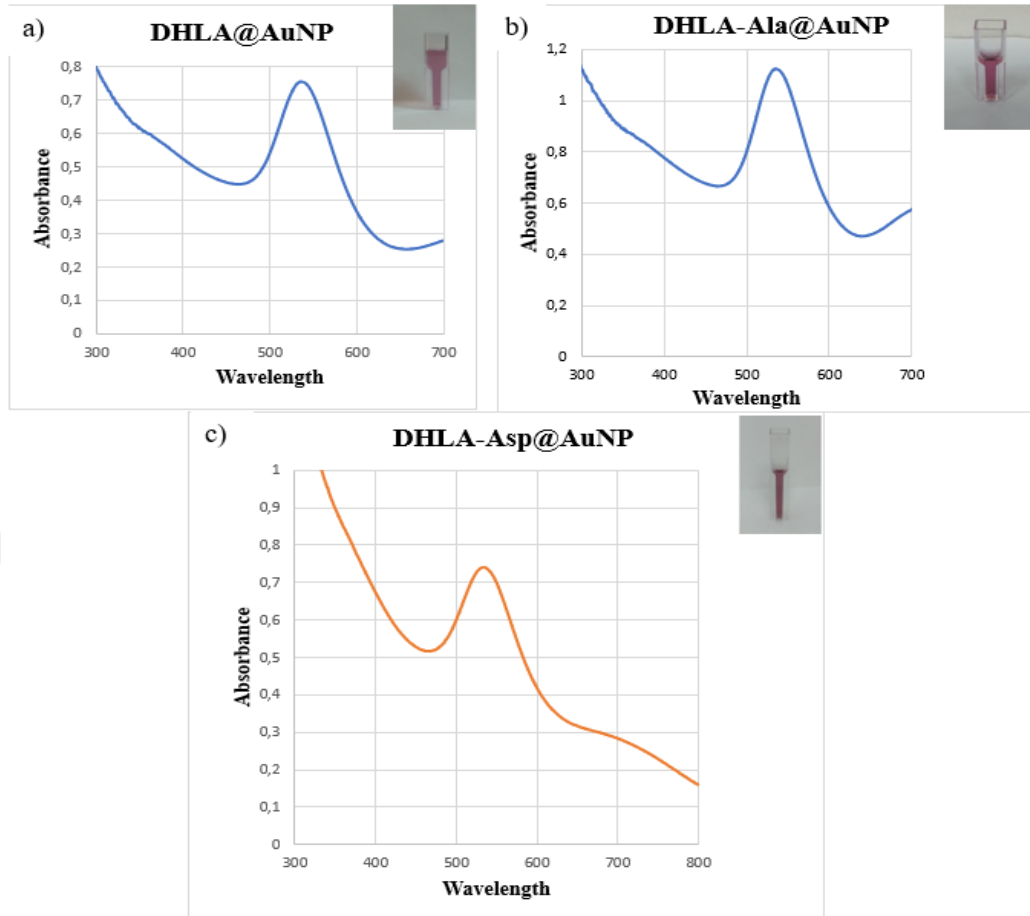
3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1 DHLA, DHLA-Ala ve DHLA-Asp Ligandları ile Plazmonik Nanopartikül Sentezlerinin Karakterizasyonları

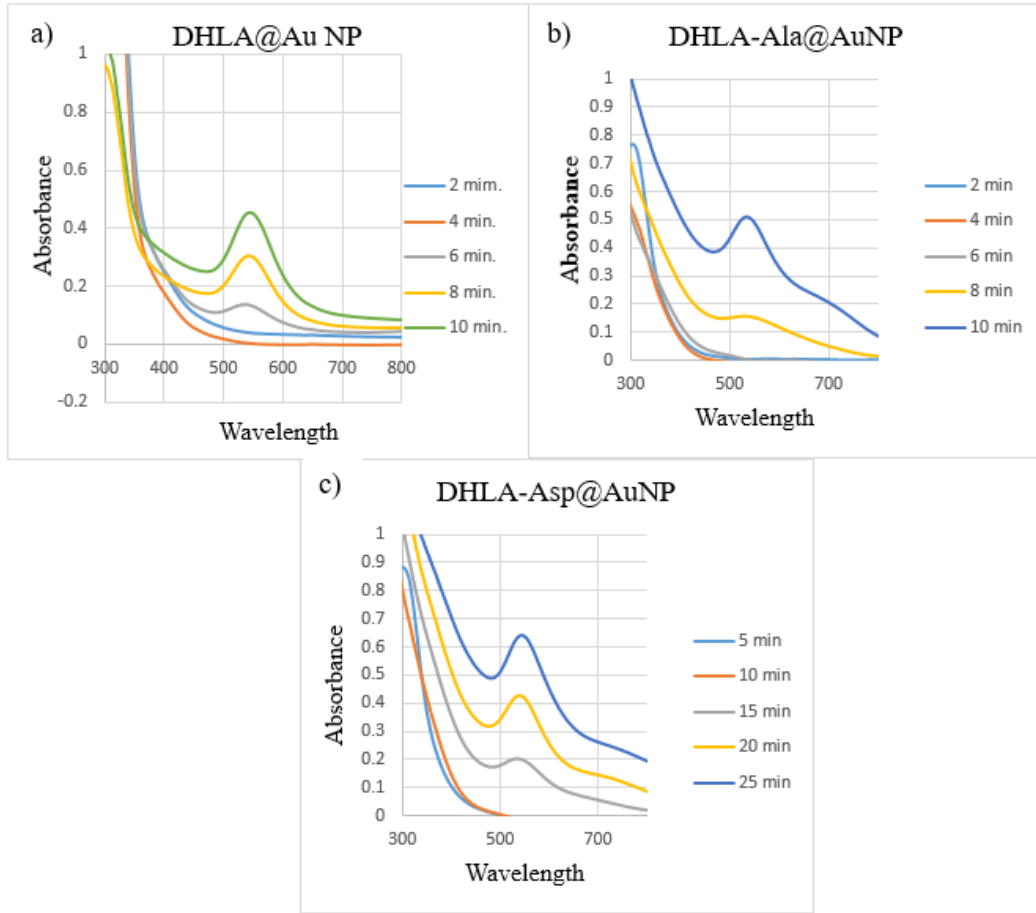
3.1.1 Altın Nanopartikül Sentezlerinin Karakterizasyonları

Yapısında tiyol (-SH) grubu bulunan ligandlar ile Au⁺³ iyonları UV ışığı altında kompleks oluşturarak Au NP'lerin oluşumu sağlanmıştır. Oluşan NP yapıları UV-vis spektrofotometre, STEM, Zeta potansiyeli, DLS ve FTIR gibi çeşitli yöntemlerle karakterize edilmiştir. Şekil 6'da sentezlenen NP'lerin UV-vis spektrofotometre analizleri ve nihai çözeltilerin renklerini gösteren görseller verilmiştir.



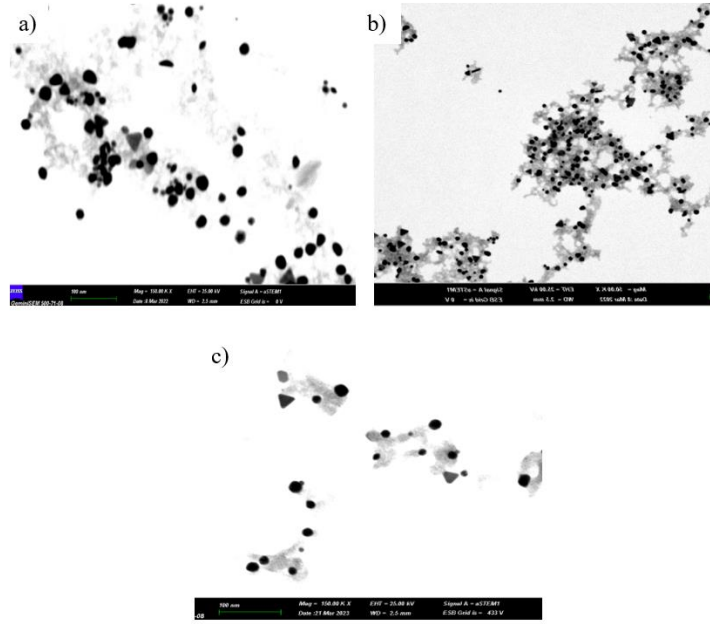
Şekil 6. Au NP'lerin UV-vis Spektrofotometre grafikleri; a) DHLA@Au NP b) DHLA-Ala@Au NP ve c) DHLA-Asp@Au NP (nihai çözelti renkleri grafik içlerinde

Şekil 6'da verilen sonuçlarda sentezlenen Au NP'lerin çözelti renkleri ve 535 nm'de spesifik pik vermesi ile Au NP'lerin oluşumunu kanıtlamaktadır.



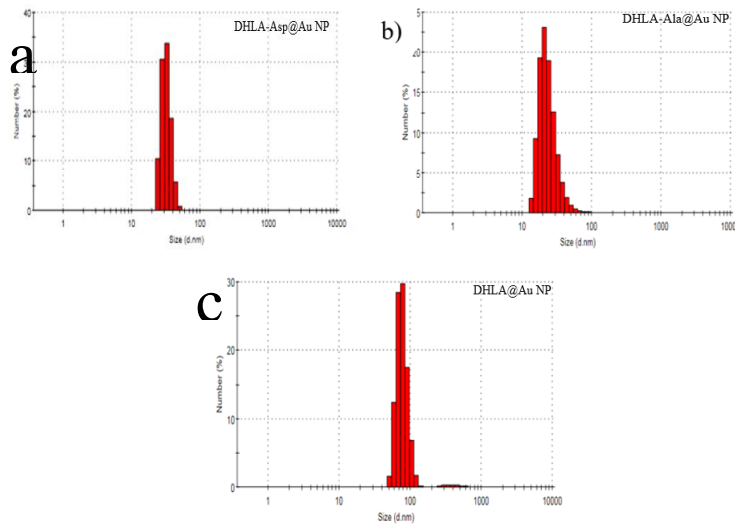
Şekil 7. NP'lerin sentez aşamasında zamana bağlı olarak alınmış UV-vis spektrofotometre analizleri; a) DHLA@Au NP b) DHLA-Ala@Au NP ve c) DHLA-Asp@Au NP.

Sentez sırasında zamanla alınan UV-Vİs absorbasın ölçümleri Şekil 7'de verilmiştir. Şekil 7 a'da DHLA@Au NP oluşumunu izlemek için 2 dk aralıklarla UV-vis absorbasın ölçümleri reaksiyonda NP oluşumunun 10. Dk itibari ile gerçekleştiğini göstermektedir. Şekil 7 b'de DHLA-Ala@Au NP UV-vis absorbasın ölçümü yine 2 dk aralıklarla alınarak NP oluşumunun 10. Dk itibari ile gerçekleştiği gösterilmiştir. Şekil 7 c'de DHLA-Asp@Au NP sentezinin zamana bağlı 5 dk aralıklarla ölçümleri alınmış ve 20 dk NP'lerin oluştuğu gözlemlenmiştir.



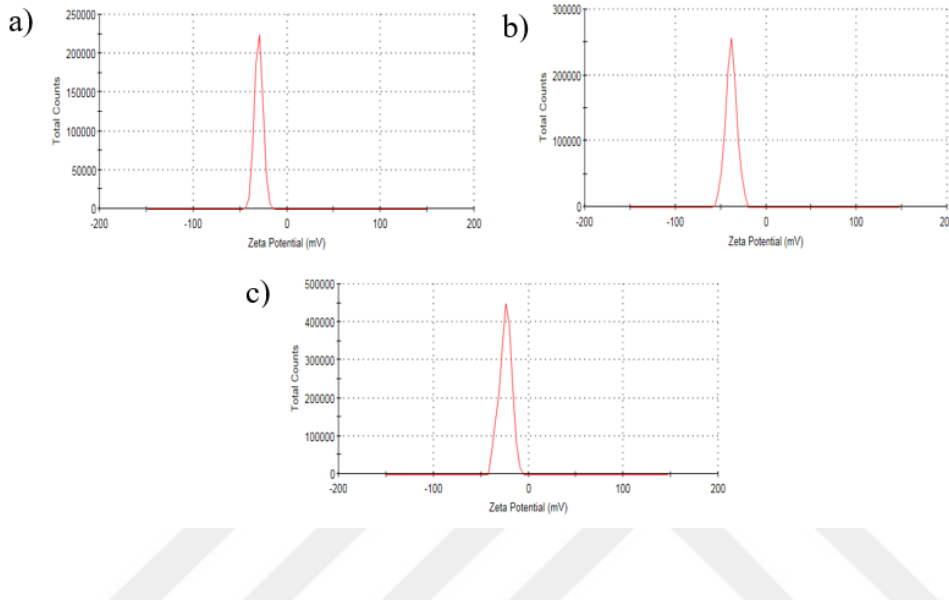
Şekil 8. Sentezlenen NP'lerin STEM görüntüleri; a) DHLA@Au NP b) DHLA-Ala@Au NP ve c) DHLA-Asp@Au NP.

Şekil 8'de sentezlenen Au NP'lerin STEM analizi ile boyut ve morfolojileri gözlemlenmiştir. Elde edilen NP'ler küresel şekle sahip olup ortalama 15 nm civarında olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak sentezlenen NP'lerin istenilen şekilde ve uniform dağılımlı olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 9. Sentezlenen NP'lerin DLS Analizleri; a) DHLA@Au NP b) DHLA-Ala@Au NP ve c) DHLA-Asp@Au NP.

DHLA, DHLA-Ala ve DHLA-Aspmt ligandları ile sentezlenen Au NP'lerin DLS boyut dağılım grafikleri Şekil 9'da verilmiştir. Şekil 9 a'da DHLA@Au NP'lerin etkin çaplarının 65 nm, Şekil 9 b'de DHLA-Ala@Au NP'lerin etkin çaplarının 78 nm ve Şekil 9 c'de DHLA-Asp@Au NP'lerin etkin çaplarının 90 nm olduğu gözlemlenmiştir.



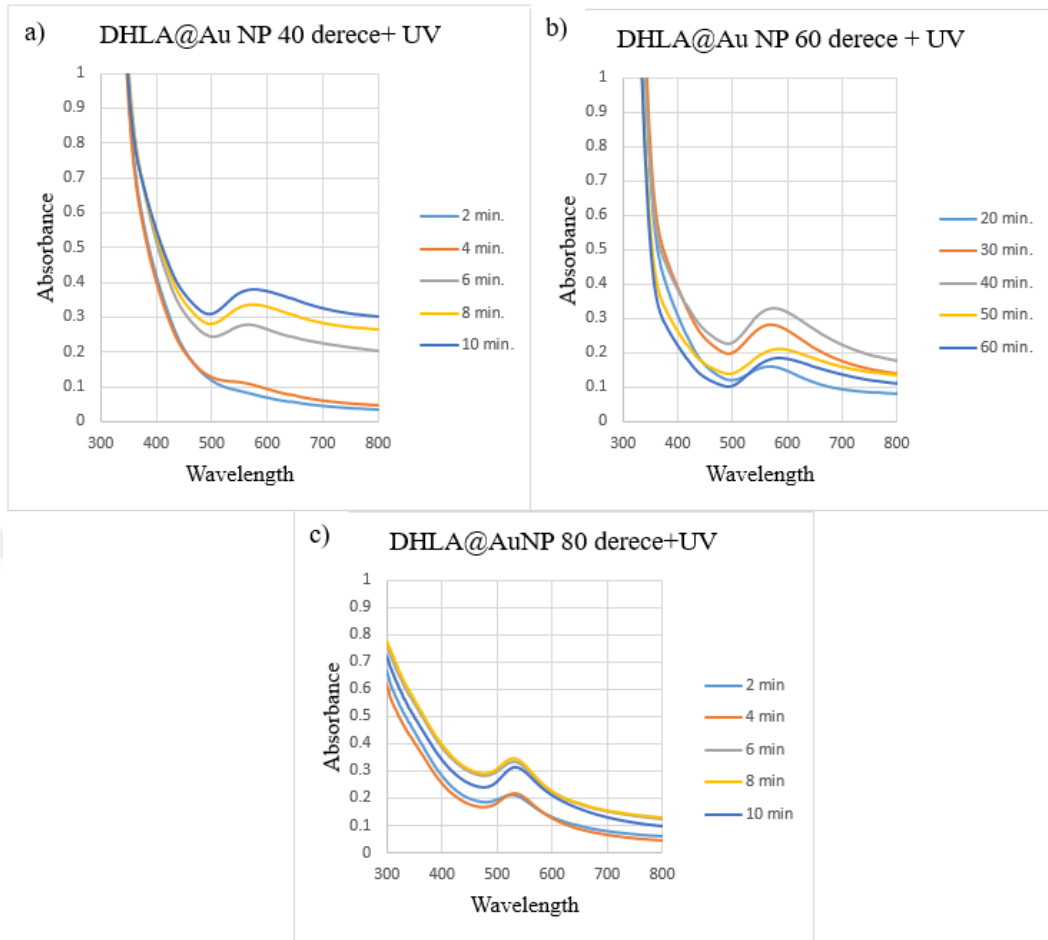
Şekil 10. Zeta Potansiyel Analizi; a) DHLA@Au NP b) DHLA-Ala@Au NP ve c) DHLA-Asp@Au NP.

Şekil 10 a'da verilen Zeta Potansiyel analizlerinde, DHLA@Au NP'lerin -30,1 mV yüzey yüklü, Şekil 10 b'de DHLA-Ala@Au NP'lerin -38,3 mV yüzey yüklü ve Şekil 10 c'de DHLA-Asp@Au NP'lerin -24,3 mV yüzey yüklü olduğu gözlemlenmiştir. Elde edilen NP'lerin yüzey yüklerinin negatifliğinin yüksek olması, NP'lerin çözeltideki stabilitelerinin uzun süreli olduğunu göstermektedir.

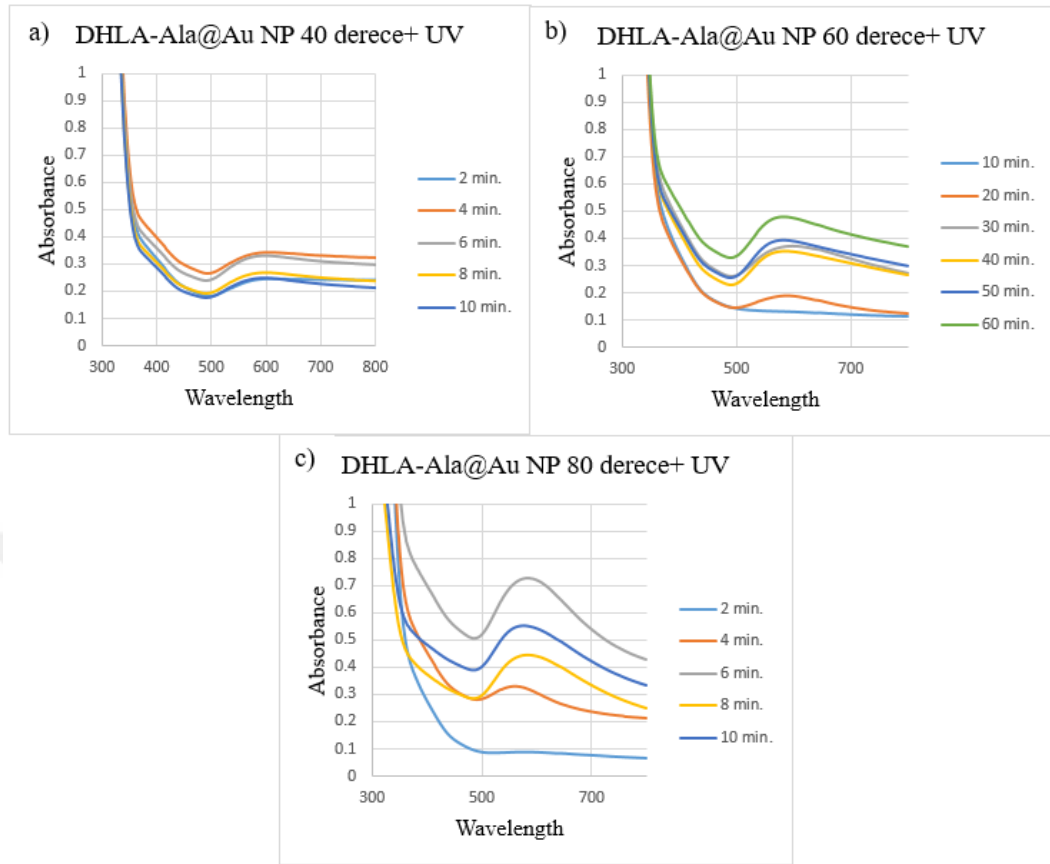
3.1.2. Sentezlenen Altın Nanopartiküllerin Optimizasyon Deneyleri

3.1.2.1. Sıcaklık Deneyleri

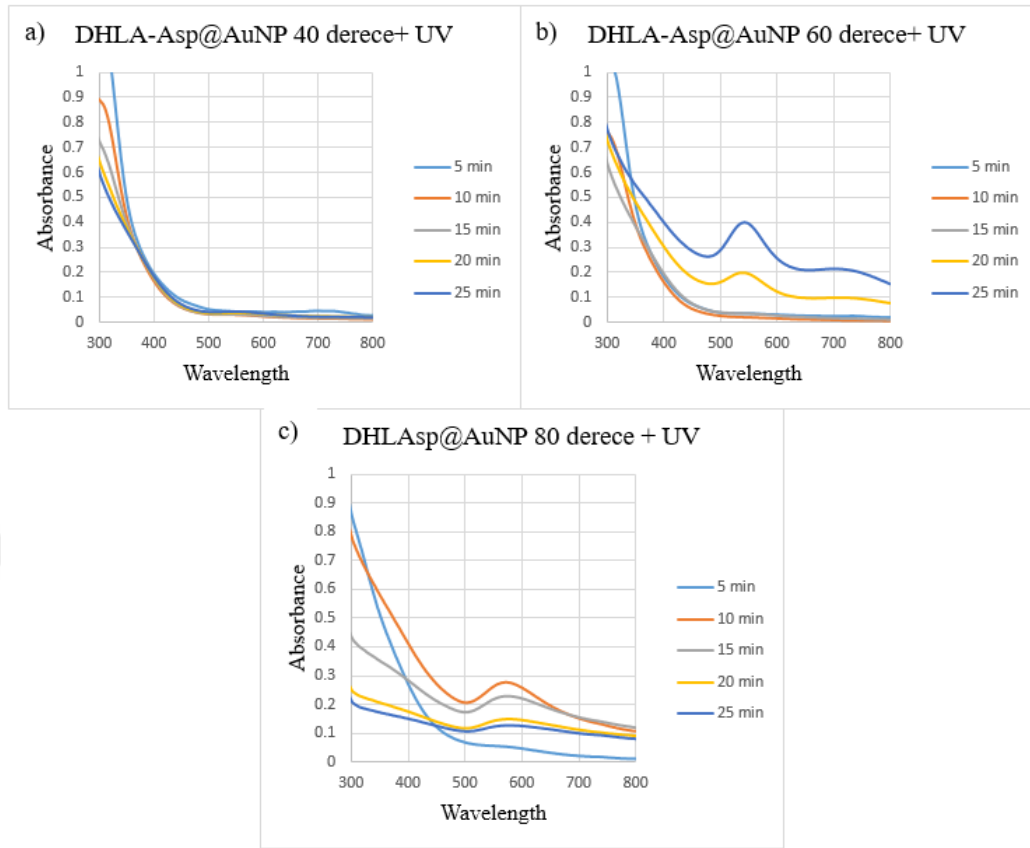
NP oluşumunda etkili olan sıcaklık parametresinin etkisini araştırmak için sentezlerde farklı sıcaklıklar uygulanarak UV lambası ile etkileşimle Au NP'lerin oluşumları UV-vis spektrofotometresi ile izlenmiştir.



Şekil 11. DHLA@Au NP'lerin farklı sıcaklıklarda UV ışığı ile sentezlerinde UV-vis analizleri; a) 40°C b) 60°C c) 80°C



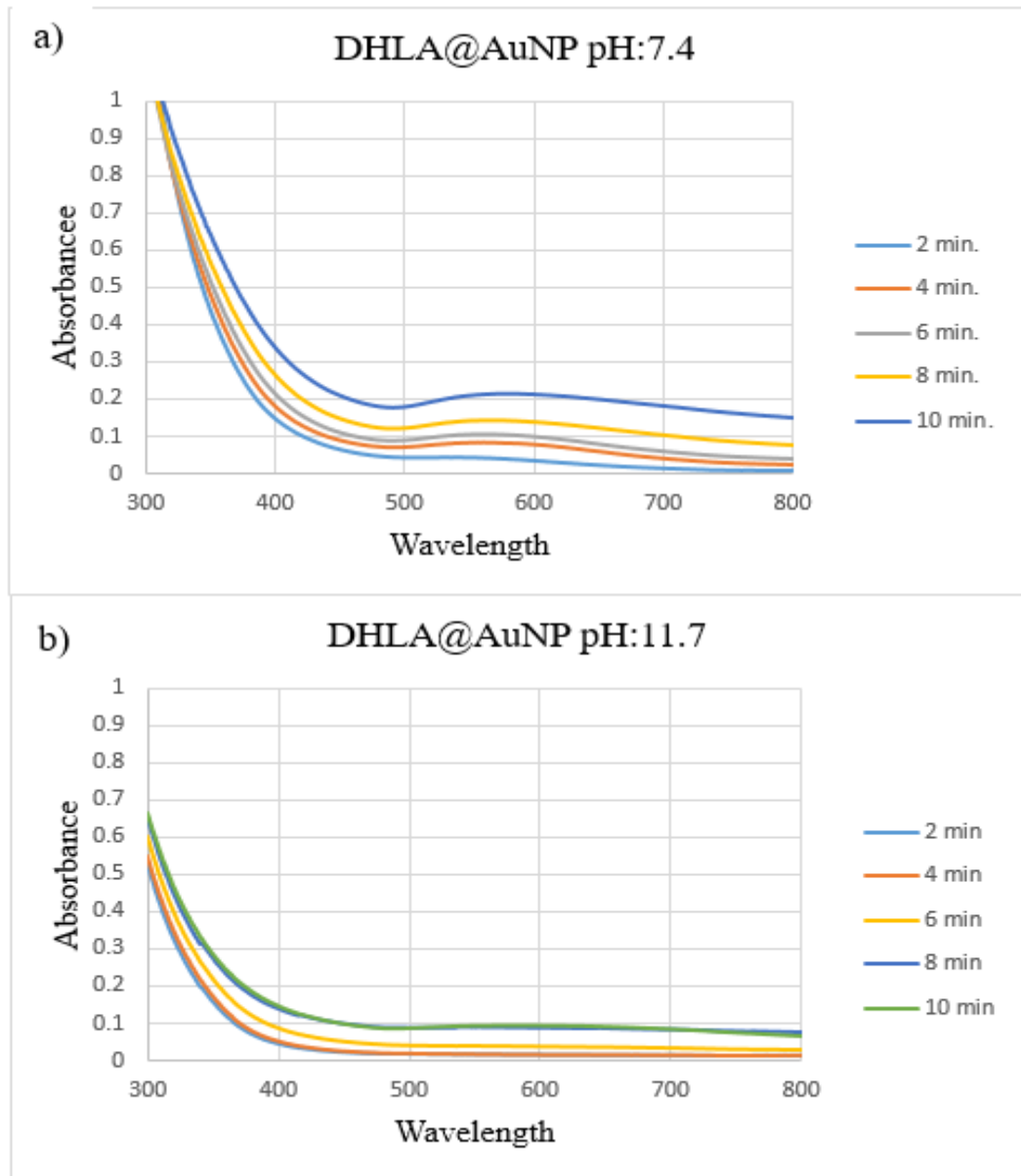
Şekil 12. DHLA-Ala@Au NP'lerin farklı sıcaklıklarda UV ışığı ile sentezlerinde UV-vis analizleri; a) 40°C b) 60°C c) 80°C



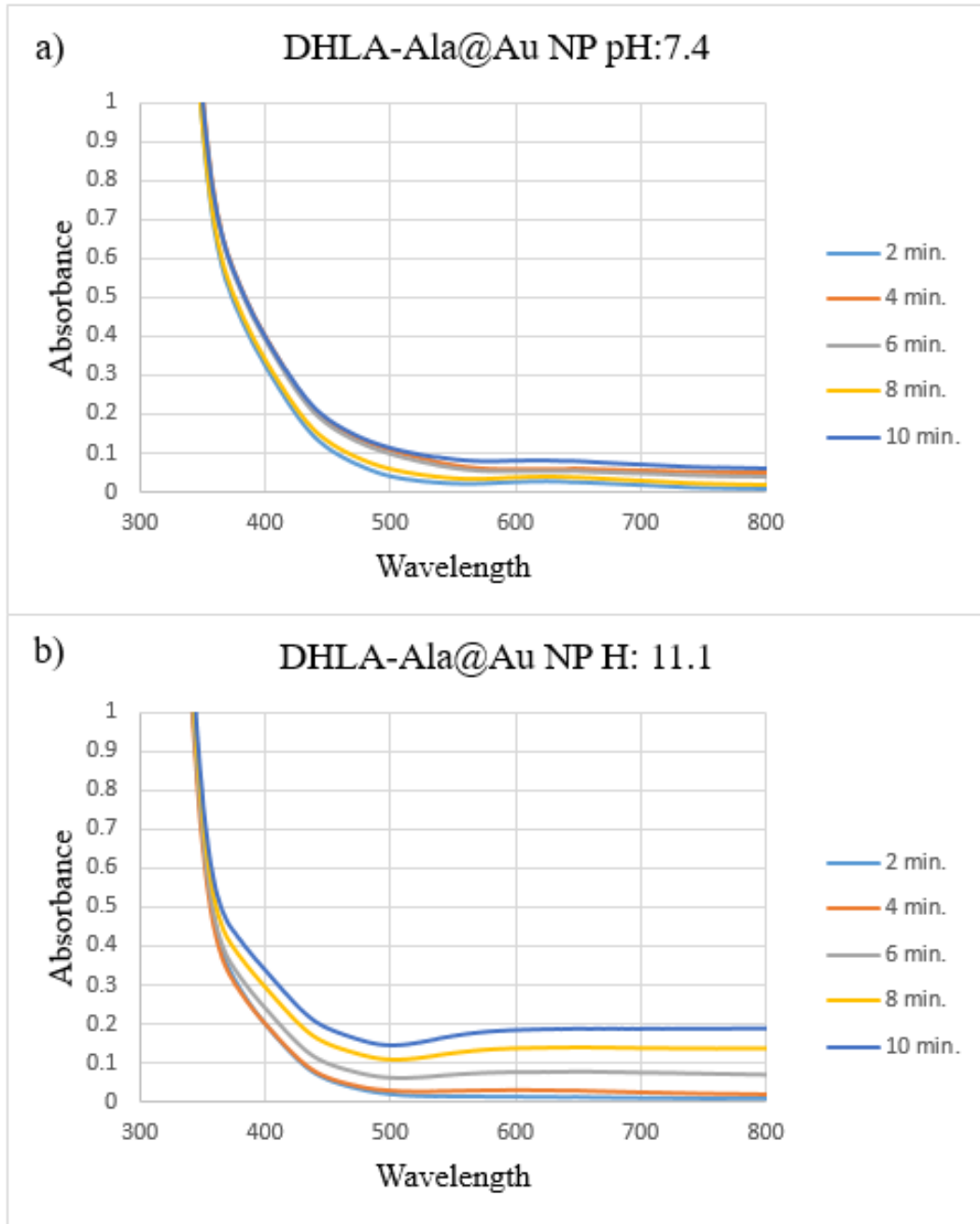
Şekil 13. DHLA-Asp@Au NP'lerin farklı sıcaklıklarda UV ışığı ile sentezlerinde UV-vis analizleri; a) 40°C b) 60°C c) 80°C

3.1.2.2. pH Deneyleri

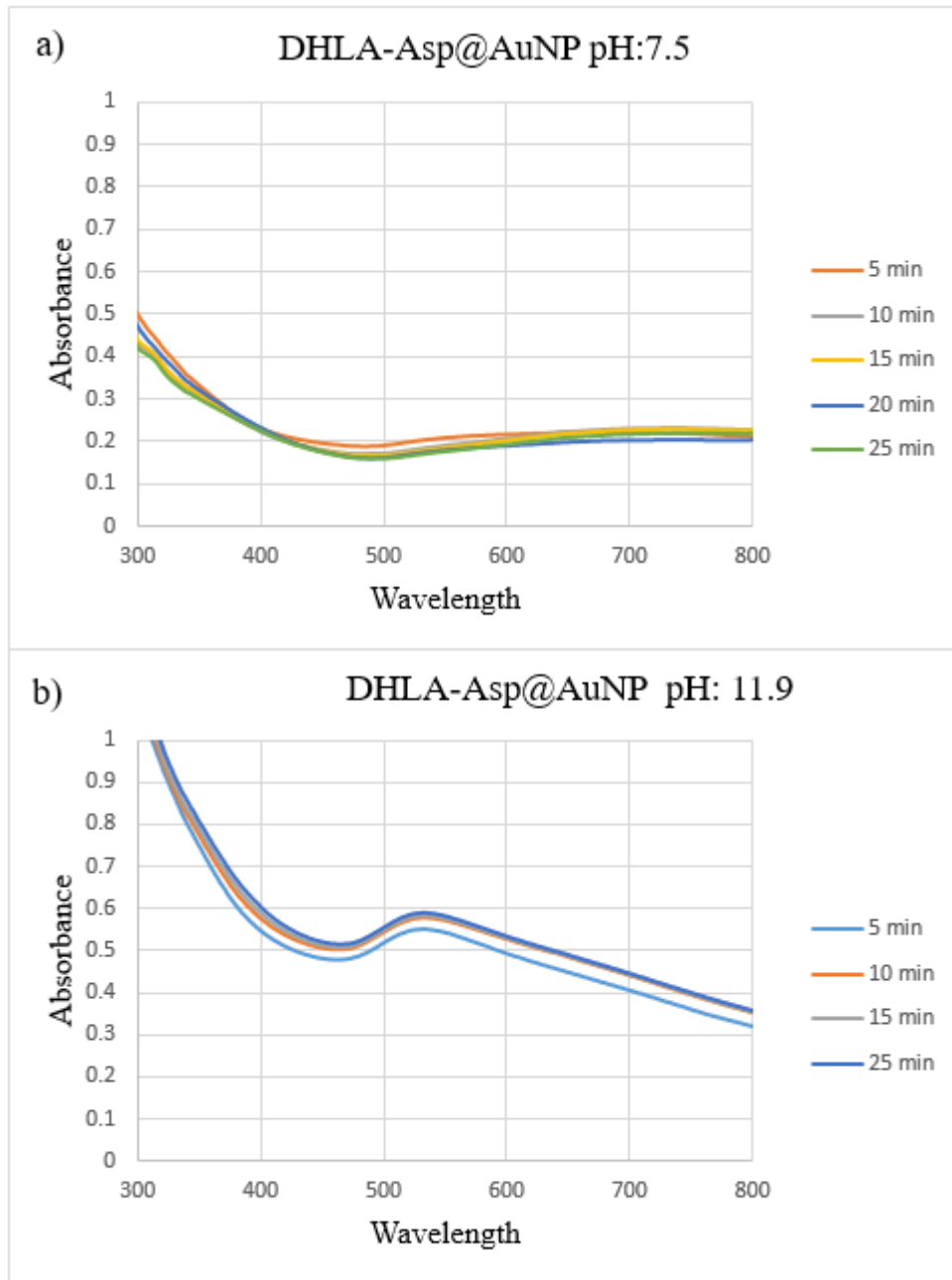
Sentezlenene Au NP'ler ortamda bulunan Au^{+3} iyon çözeltisi ve ligand çözeltilerinin pH değerleri 2-3 arasında asidik skalada olduğu ölçülmüştür. Sentezlerin optimum koşullarını belirlemek için farklı pH ayarlamaları yaparak sentez koşulları değerlendirilmiştir.



Şekil 14. DHLA@Au NP'lerin farklı pH sentezlerinde UV-vis analizleri; a) 7 pH
b) 11 pH



Şekil 15. DHLA-Ala@Au NP'lerin farklı pH sentezlerinde UV-vis analizleri; a) 6-7 pH
b) 11-12 pH

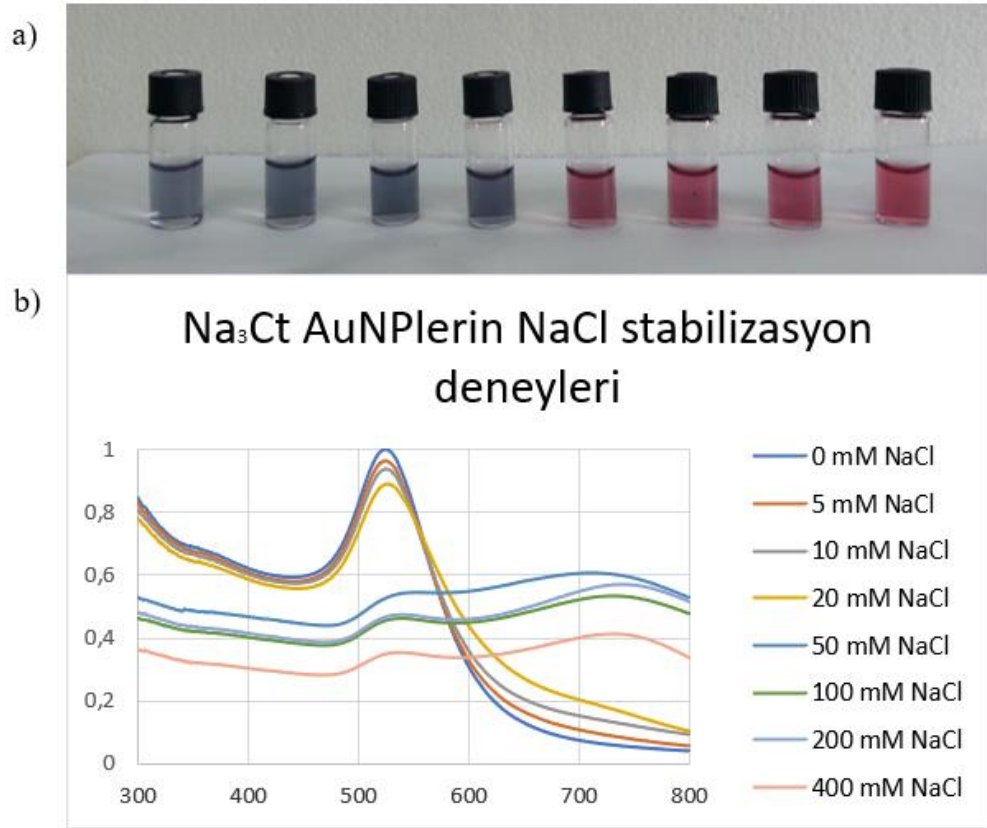


Şekil 16. DHLA-Asp@Au NP'lerin farklı pH sentezlerinde UV-vis analizleri; a) 6-7 pH
b) 11-12 pH

3.1.3. Stabilizasyon Deneyleri

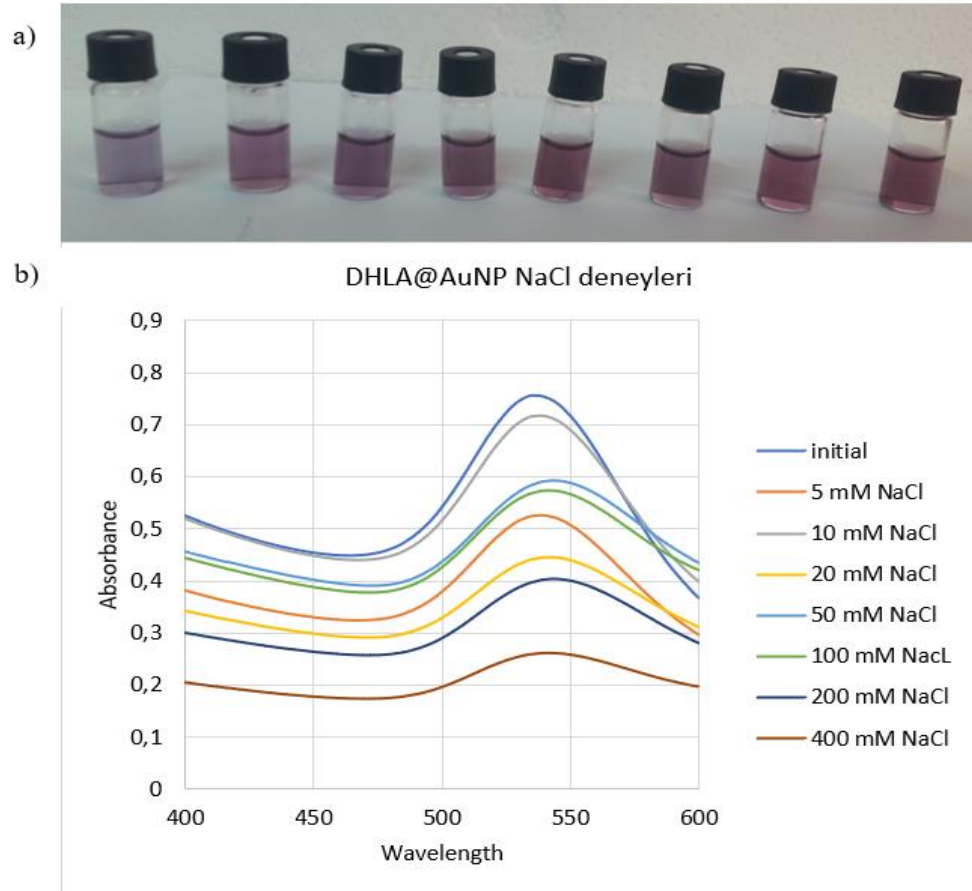
Geniş kullanıma sahip Au NP'lerin en büyük sorunu uzun süreli stabilize olamamaları ve biyomedikal uygulamalardaki kullanımlarda yüksek tuz konsantrasyonlarına karşı stabil kalmamalarıdır. Çalışmamızda sentezlemiş olduğumuz Au NP'ler ve yaygın

kullanıma sahip geleneksel bir yöntem olan Turkevich Yöntemi ile sentezlenen Au NP'ler, çeşitli tuz (NaCl) konsantrasyonuna karşı verdiği stabilite analizleri yapılmıştır. NP'lerin stabilizasyonları UV-vis spektrofotometre ile gözlemlenmiştir.



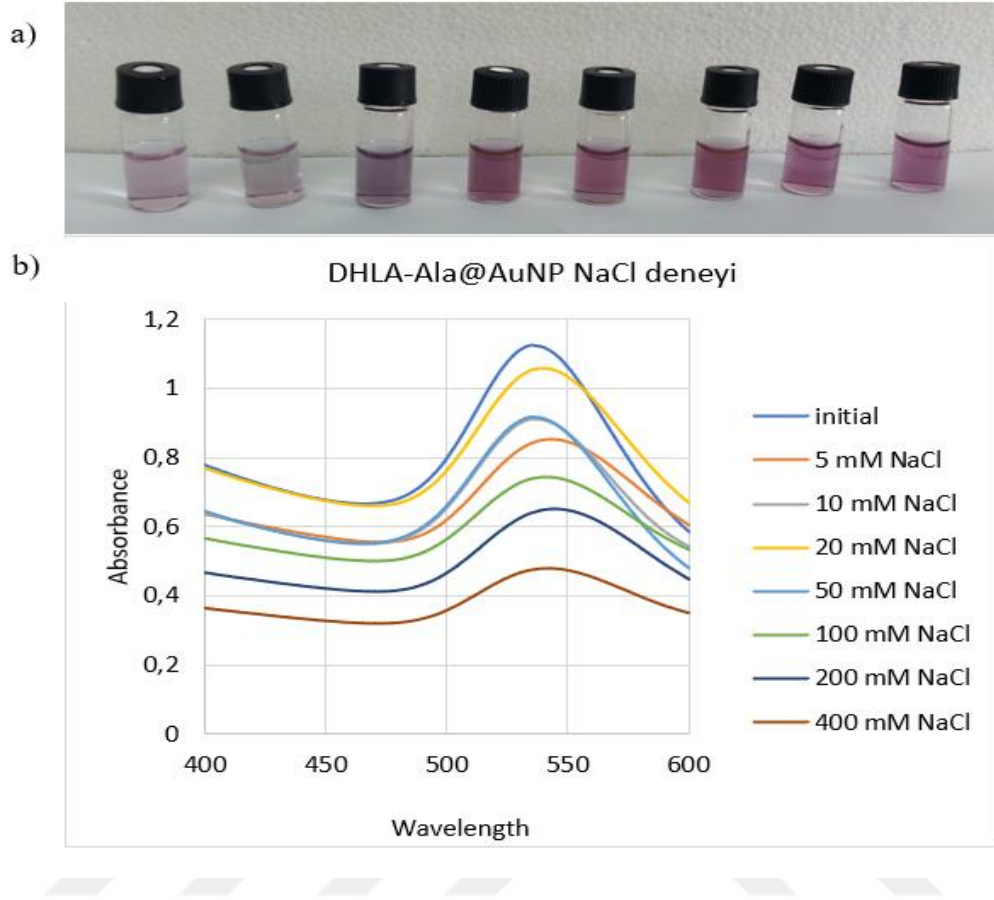
Şekil 17. Na₃Ct@Au NP'lerin farklı konsantrasyonlarda NaCl'ye karşı stabilizasyonları; a) çözelti görüntüleri b) UV-vis absorbans analizleri.

Şekil 17'de Na₃Ct@AuNP'lerin NaCl'ye karşı, 50mM NaCl konsantrasyonundan sonra stabil kalamayıp agregasyona uğradığı çözelti renklerinin görselleri ve UV-vis absorbans analizi ile kanıtlanmıştır.



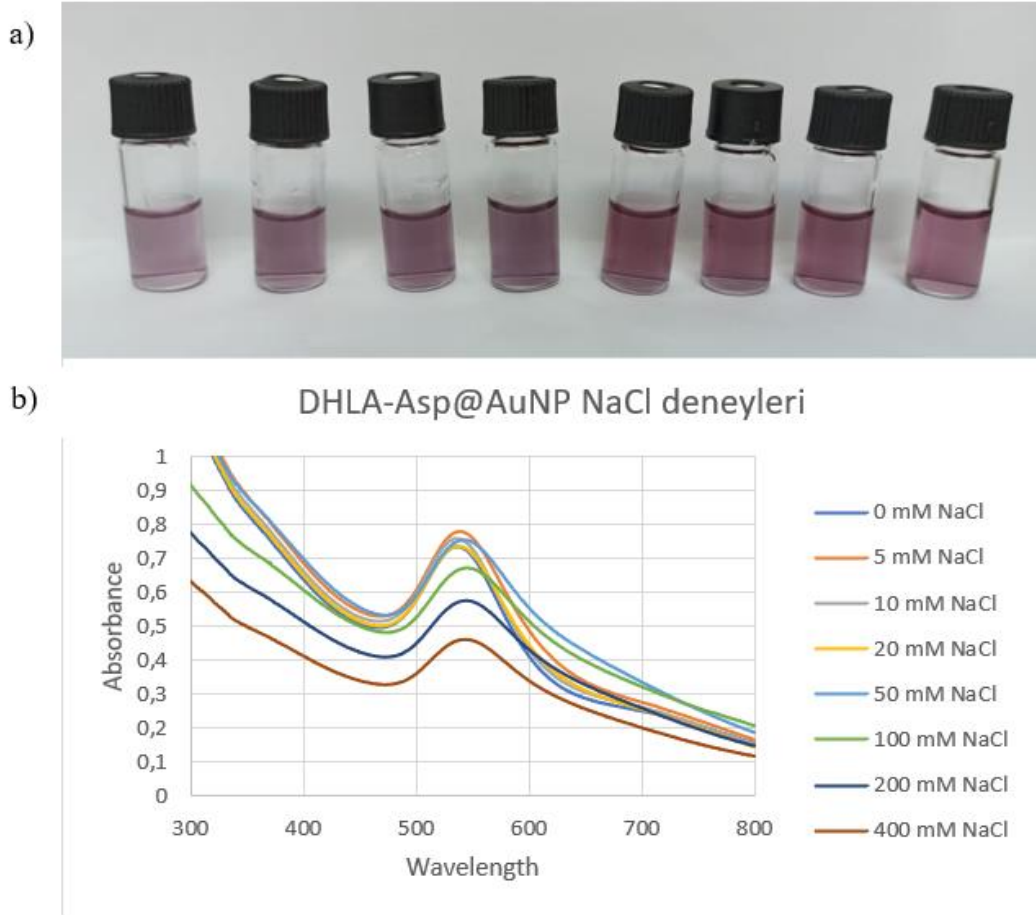
Şekil 18. DHLA@Au NP'lerin farklı konsantrasyonlarda NaCl'ye karşı stabilizasyonları; a) çözelti görüntüleri b) UV-vis absorbans analizleri.

Şekil 18'de DHLA@Au NP'lerin NaCl'ye karşı, 400 mM NaCl konsantrasyonda bile oldukça stabil olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 19. DHLA-Ala@Au NP'lerin farklı konsantrasyonlarda NaCl'ye karşı stabilizasyonları; a) çözelti görüntüleri b) UV-vis absorbans analizleri.

Şekil 19'da DHLA-Ala@Au NP'lerin NaCl'ye karşı, oldukça stabil olduğu 400 mM NaCl konsantrasyonda bile agregasyona uğramadığı gözlemlenmiştir.

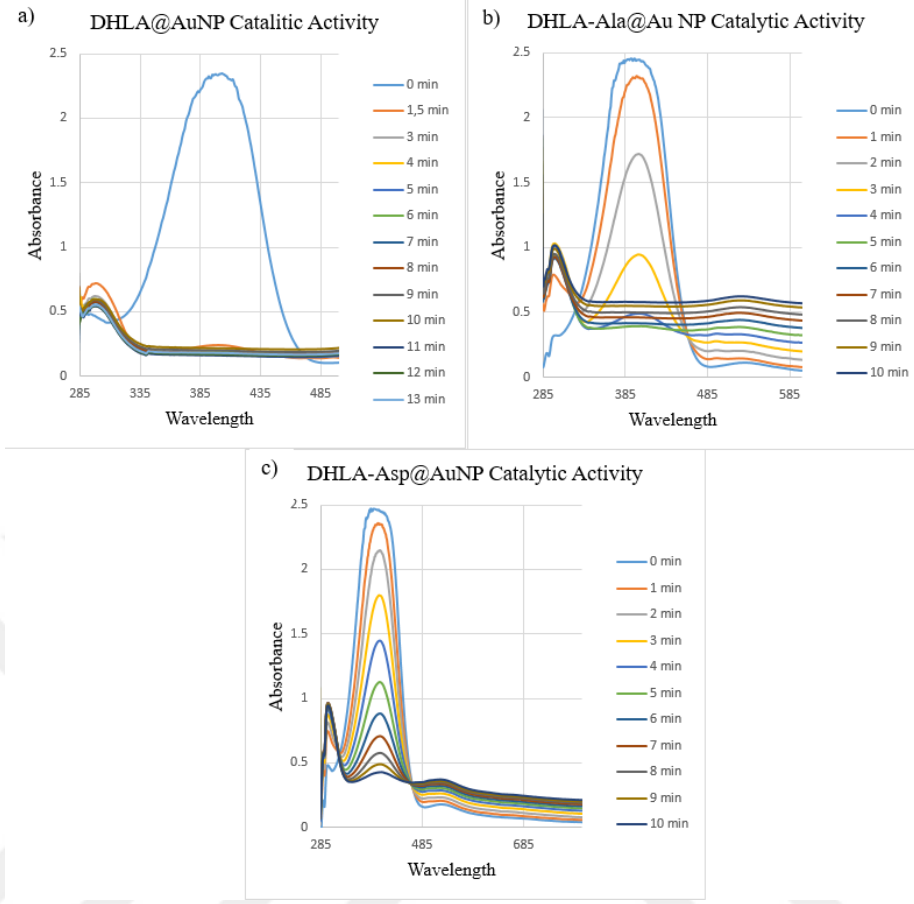


Şekil 20. DHLA-Asp@Au NP'lerin farklı konsantrasyonlarda NaCl'ye karşı stabilizasyonları; a) çözelti görüntüleri b) UV-vis absorbans analizleri.

Şekil 20'de DHLA-Asp@Au NP'lerin NaCl'ye karşı, oldukça stabil olduğu, 400 mM NaCl konsantrasyonda herhangi bir agregasyon oluşmadığı gözlemlenmiştir.

3.1.4. Katalitik Aktivite

DhLA@Au NP, DHLA-Ala@Au NP ve DHLA-Aspmt@AuNP'lerin kataliz olarak kullanılabilmesini gösteren 4-NP'nin 4-AP'ye indirgemesi gösterilmiştir. 400 nm'de spesifik absorbans piki veren 4-NP ortamda NaBH₄ ve Au NP varlığında 300 nm'de spesifik absorbans piki veren 4-AP'ye dönüşmesi UV-vis spektrofotometre ile zamana bağlı olarak izlenmiştir.

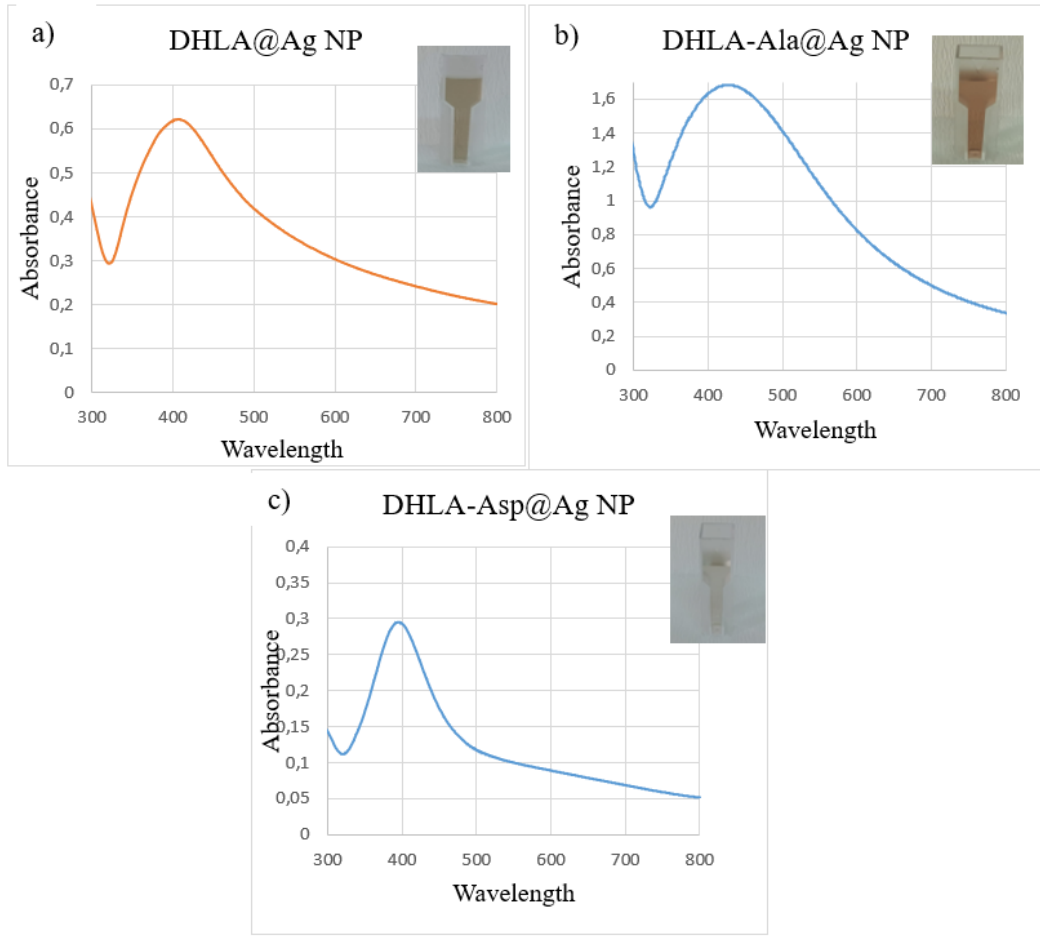


Şekil 21. Katalitik aktivite UV-vis absorbans analizleri; a) DHLA@Au NP b) DHLA-Ala@Au NP ve c) DHLA-Asp@Au NP.

Şekil 21’de sentezlene Au NP’lerin, 4-NP’nin 4-AP’ye hızlı bir şekilde indirgenmesi ile kataliz özelliklerinin oldukça iyi olduğu kanıtlanmıştır.

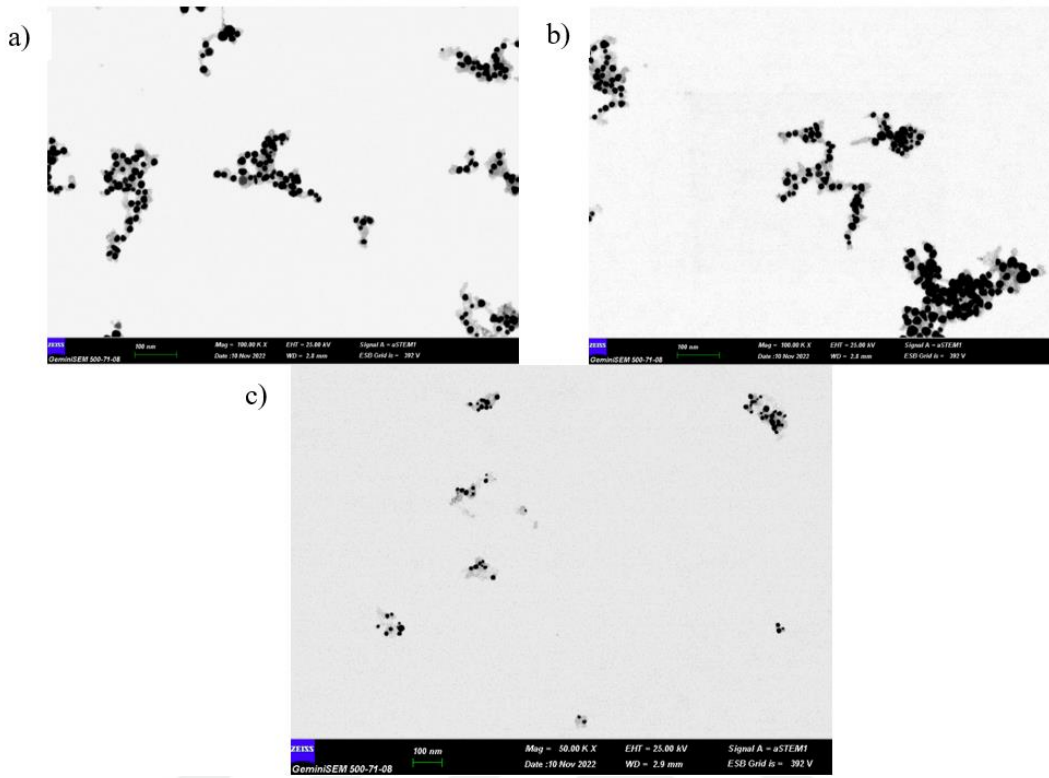
3.2 Gümüş Nanopartikül Sentezlerinin Karakterizasyonları

Ag^{+2} iyonları ve ligandlar ile UV ışığı altında kompleks oluşturarak Ag NP’lerin oluşumu sağlanmıştır. Oluşan NP yapıları UV-vis spektrofotometre, STEM, Zeta potansiyeli, DLS ve FTIR gibi çeşitli karakterizasyon yöntemleri ile analiz edilmiştir.



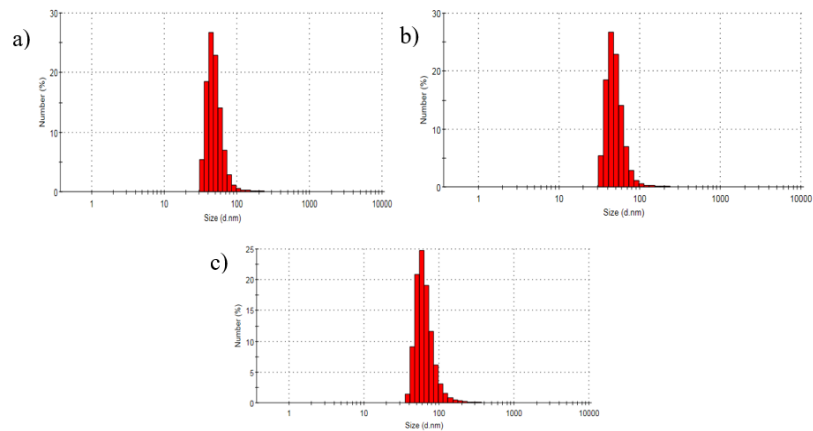
Şekil 22. Ag NP'lerin UV-vis Spektrofotometre grafikleri; a) DHLA@Ag NP b) DHLA-Ala@Ag NP ve c) DHLA-Aspmt@Ag NP (nihai çözelti renkleri grafik içlerinde gösterilmiştir).

Şekil 22'de verilen sonuçlarda sentezlenen Ag NP'lerin çözelti renkleri ve yaklaşık 400 nm'de spesifik pik vermesi ile Ag NP'lerin oluşumunu kanıtlamaktadır.



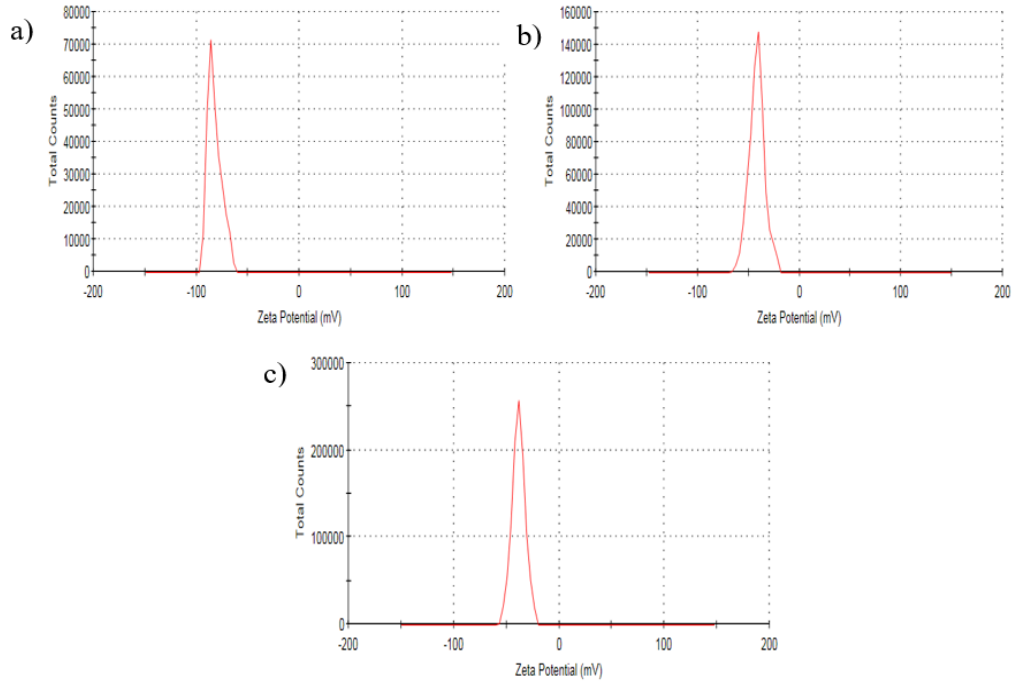
Şekil 23. Sentezlenen NP'lerin STEM görüntüleri; a) DHLA@Ag NP b) DHLA-Ala@Ag NP ve c) DHLA-Aspmt@Ag NP.

Şekil 23'te sentezlenen Ag NP'lerin STEM analizi ile boyut ve morfolojileri gözlemlenmiştir. Elde edilen NP'ler küresel şekle sahip olup ortalama 10 nm civarında olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak sentezlenen NP'lerin istenilen şekilde ve uniform dağılımlı olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 24. Sentezlenen NP'lerin DLS Analizleri; a) DHLA@Ag NP b) DHLA-Ala@Ag NP ve c) DHLA-Asp@Ag NP.

DHLA, DHLA-Ala ve DHLA-Aspmt ligandları ile sentezlenen Ag NP'lerin DLS boyut dağılım grafikleri Şekil 24'te verilmiştir. Şekil 25 a'da DHLA@Ag NP'lerin etkin çaplarının 64 nm, Şekil 24 b'de DHLA-Ala@Ag NP'lerin etkin çaplarının 72 nm ve Şekil 24 c'de DHLA-Aspmt@Ag NP'lerin etkin çaplarının 84 nm olduğu gözlemlenmiştir.



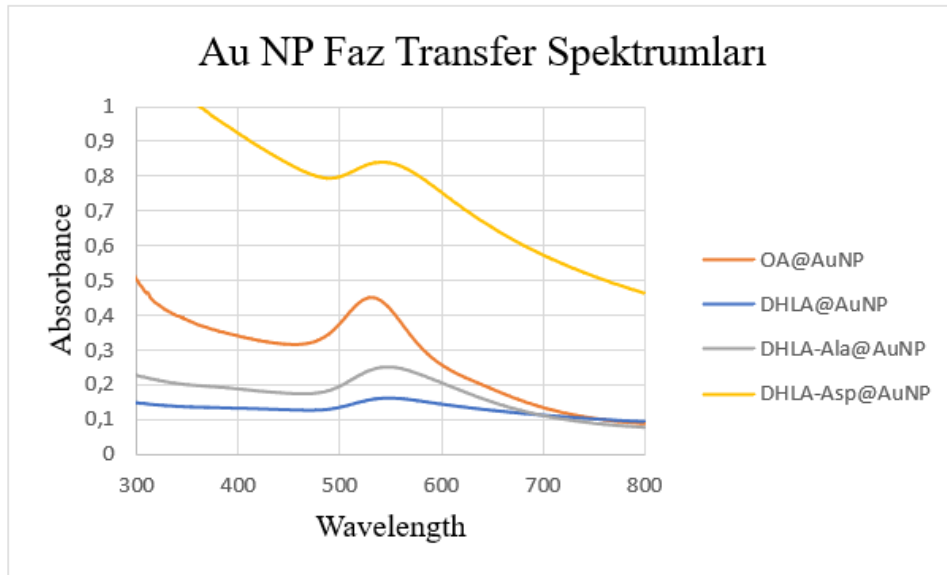
Şekil 25. Zeta Potansiyel Analizi; a) DHLA@Ag NP b) DHLA-Ala@Ag NP ve c) DHLA-Asp@Ag NP.

Şekil 25 a'da verilen Zeta Potansiyel analizlerinde, DHLA@Ag NP'lerin -81,2 mV yüzey yüklü, Şekil 25 b'de DHLA-Ala@Ag NP'lerin -52,1 mV yüzey yüklü ve Şekil 25 c'de DHLA-Aspmt@Ag NP'lerin -40,7 mV yüzey yüklü olduğu gözlemlenmiştir. Elde edilen NP'lerin yüzey yüklerinin negatifliğinin yüksek olması, NP'lerin çözeltideki stabilitelerinin uzun süreli olduğunu göstermektedir.

3.3. Faz Transfer Çalışmaları

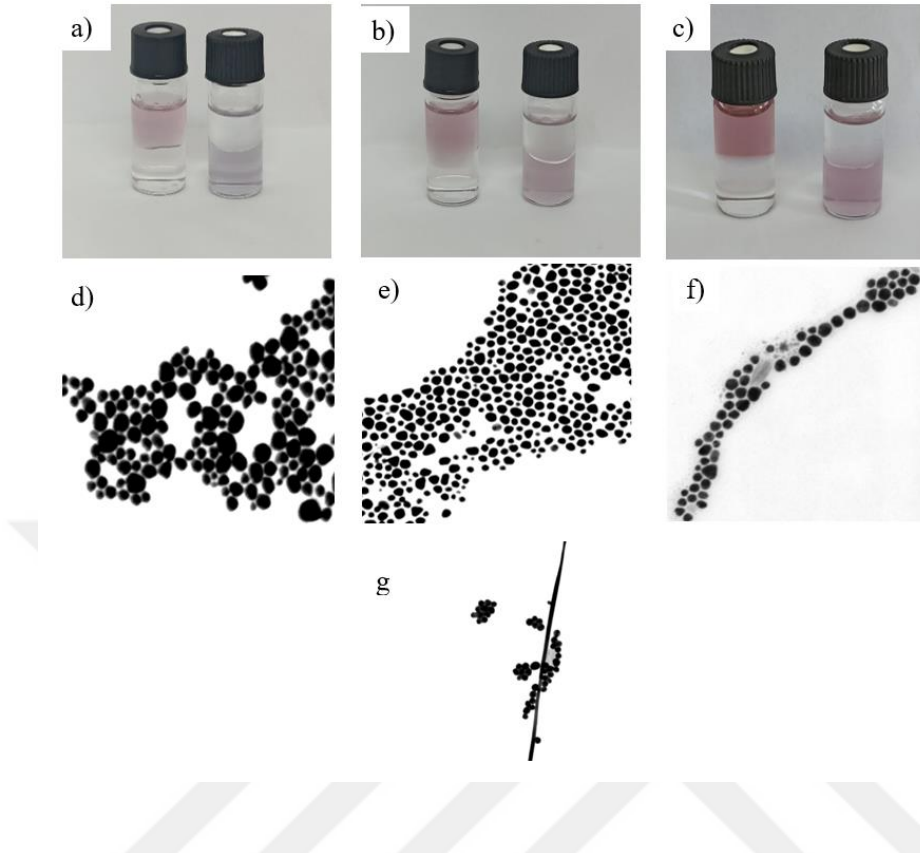
3.3.1 Altın Nanopartiküllerin Faz Transferi

Küçük partikül boyutu ve monodispersiteye sahip, organik çözücüler içerisinde sentezlenen Au NP'ler biyomedikal uygulamalar için uygun olmadığından sulu faza transfer yöntemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Çalışmamızda tek kapta karıştırılan OA@Au NP ve ligand çözeltileri UV ışığına maruz bırakılarak oldukça pratik ve hızlı bir yöntem kullanılmıştır. Çözeltiler sadece 10 dk UV ışığı altında inkübe edildikten sonra santrifüjlendikten sonra su içerisinde dağıtılmıştır. Transferleri gerçekleştirilen NP'lerin UV-vis spektrofotometre, STEM, Zeta Potansiyeli, DLS analizleri ve FTIR ile karakterize edilmiştir.



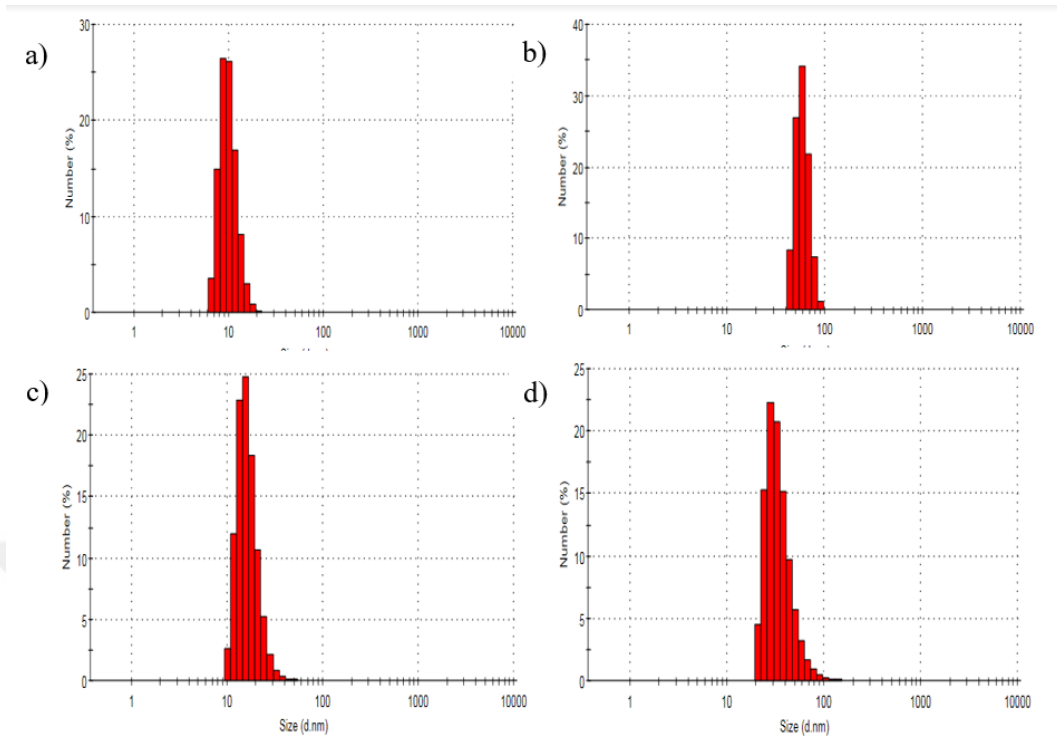
Şekil 26. UV-vis spektrofotometre karşılaştırmalı grafikleri; OA@Au NP, DHLA@Au NP, DHLA-Ala@Au NP, DHLA-Asp@Au NP.

Şekil 26'da verilen grafikte organik fazda olan OA@Au NP'nin 535 nm'de pik vererek çözeltide Au NP olduğu kanıtlanmıştır. Ligandlar ile karıştırılan çözelti UV maruziyetinden sonra ligand değişim spektrumu karşılaştırılmıştır. Her bir ligandda Au NP'lerin başarılı şekilde transfer edildiği gösterilmiştir.



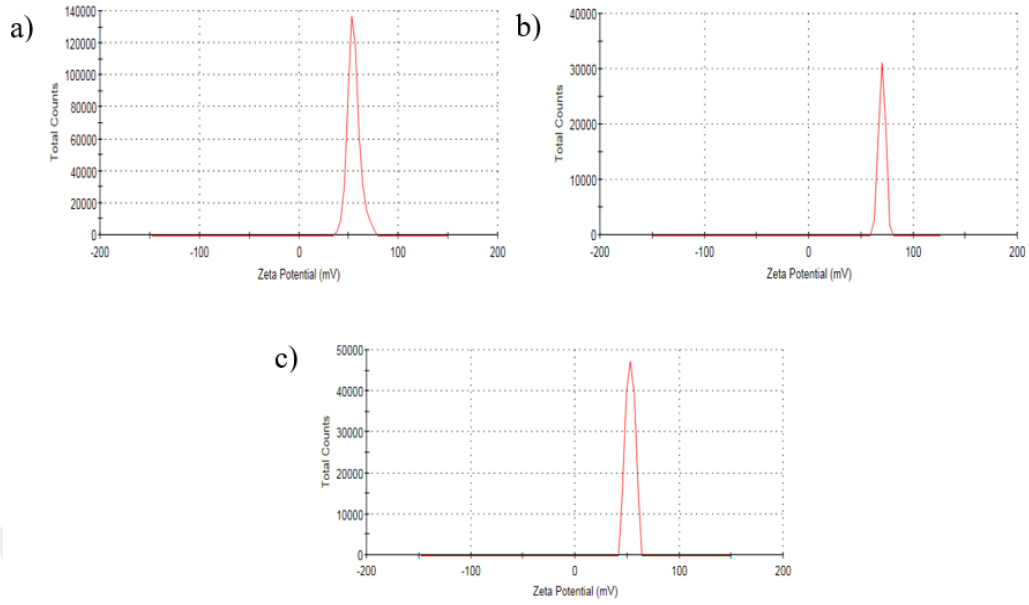
Şekil 27. Au NP'lerin transfer öncesi ve sonrası çözelti görüntüleri ve STEM görüntüleri; a-d) DHLA@Au NP, b-e) DHLA-Ala@Au NP, c-f) DHLA-Asp@Au NP ve g) OA@Au NP.

Şekil 27 a,b,c'de OA@Au NP'ler hekzan içerisinde dağılırken (soldaki çözeltiler) transfer sonrası (sağdaki çözeltiler) suda çözünmüşlerdir. Şekil 27 d,e,f'de transfer edilen Au NP'lerin STEM görüntüleri verilmiştir. Elde edilen mikroskop görüntüleri transfer edilen NP'lerin stabilitesini koruduğu gösterilmiştir.



Şekil 28. DLS analizleri; a) OA@Au NP, b) DHLA@Au NP, c) DHLA-Ala@Au NP, d) DHLA-Asp@Au NP.

DHLA türevleri ile modifiye edilen Au NP'ler ve OA@Au NP'lerin DLS analizleri Şekil 28'de verilmiştir. OA@Au NP'lerin 10 nm, DHLA@Au NP'lerin 76 nm, DHLA-Ala@Au NP'lerin 67 nm ve DHLA-Asp@Au NP'lerin 72 nm'de olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar doğrultusunda transfer sonrası daha uzun zincirli ligandların Au NP yapısına bağlanması ile artan boyutları transferi kanıtlamaktadır.

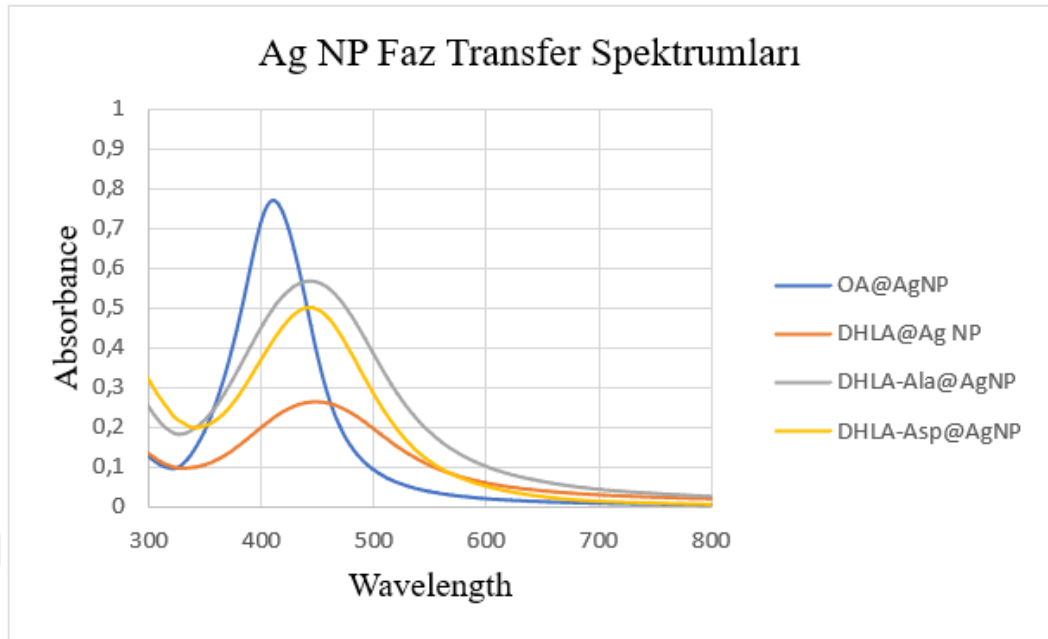


Şekil 29. Zeta Potansiyel Analizleri; a) DHLA@Au NP, b) DHLA-Ala@Au NP, c) DHLA-Asp@Au NP.

Şekil 29’da verilen Zeta Potansiyel sonuçlarında, DHLA@Au NP’ler 54,8 mV, DHLA-Ala@Au NP’ler 69,9 mV ve DHLA-Asp@Au NP’ler 52,9 mV yüzey yüklerine sahip oldukları görülmüştür. Yüzey yüklerinde yüksek pozitiflik sergilemeleri ile uzun vadeli stabiliteye sahip oldukları kanıtlanmıştır.

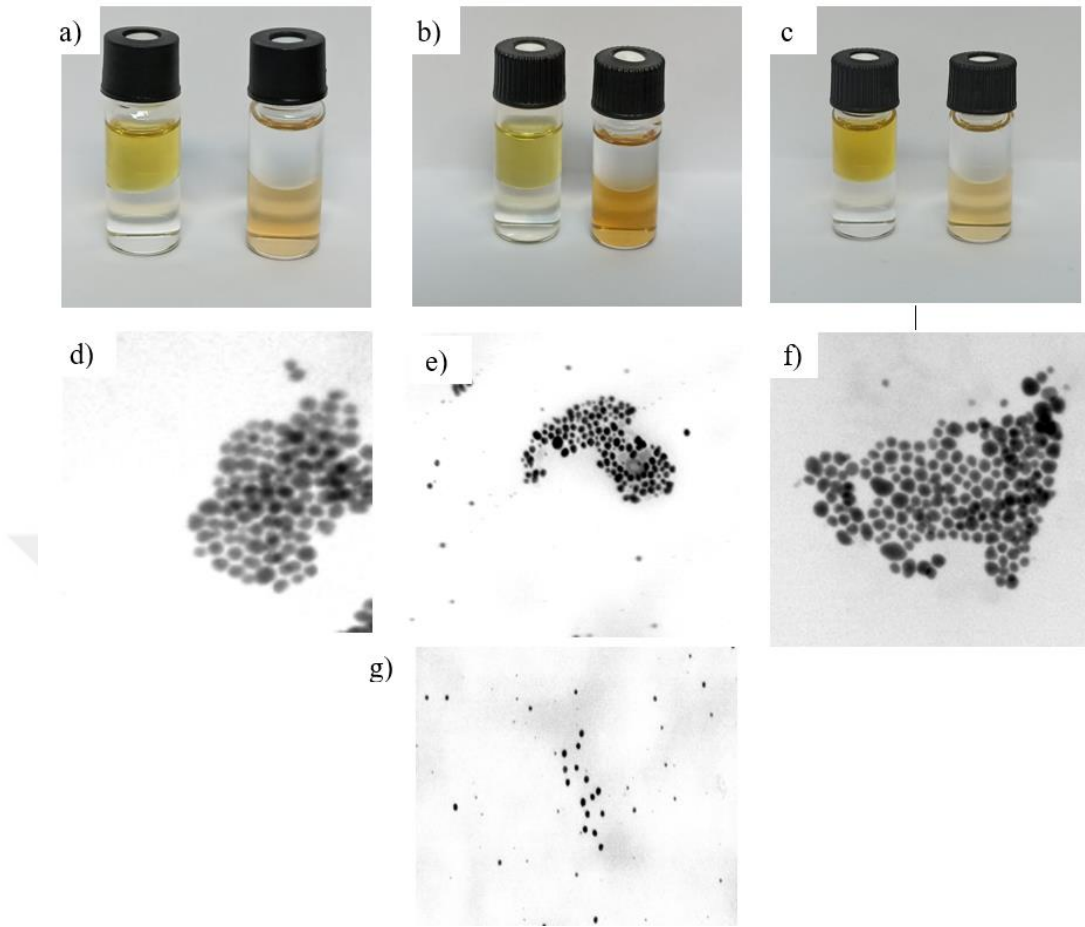
3.3.2 Gümüş Nanopartiküllerin Faz Transferi

Organik fazda sentezlene Oleylamin ile kaplı Ag NP’ler DHLA, DHLA-Ala, ve DHLA-Aspmt ile modifiye edilmiştir. Transfer sonrası elde edilen Ag NP’ler UV-vis spektrofotometre, STEM, Zeta Potansiyeli, DLS analizleri ve FTIR ile karakterize edilmiştir.



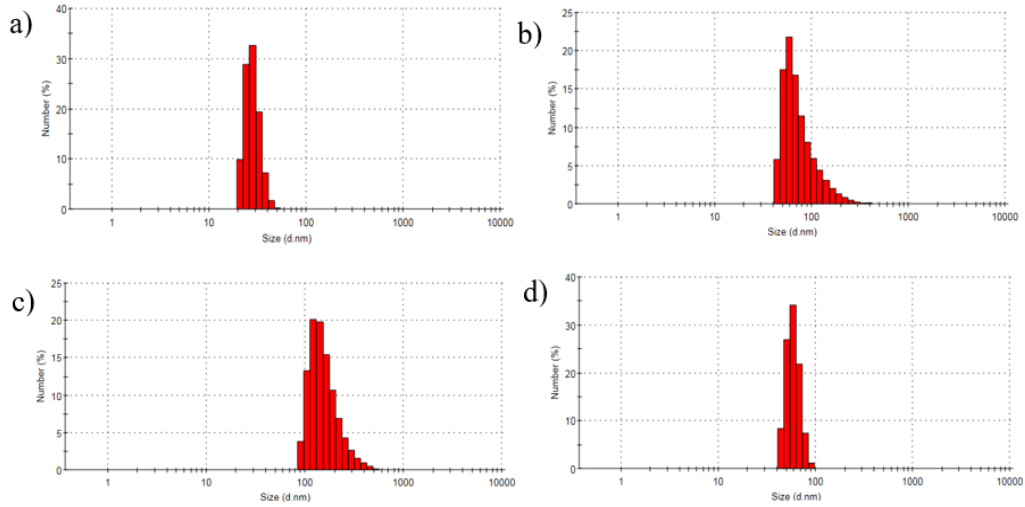
Şekil 30. UV-vis spektrofotometre karşılaştırmalı grafikleri; OA@Au NP, DHLA@Ag NP, DHLA-Ala@Ag NP, DHLA-Asp@Ag NP.

Şekil 30’da verilen grafikte organik fazda olan OA@Ag NP’nin 420 nm’de pik vererek çözeltide Ag NP olduğu kanıtlanmıştır. Ligandlar ile karıştırılan çözelti UV maruziyetinden sonra ligand değişim spektrumu karşılaştırılmıştır. Her bir ligandda Ag NP’lerin başarılı şekilde transfer edildiği gösterilmiştir.



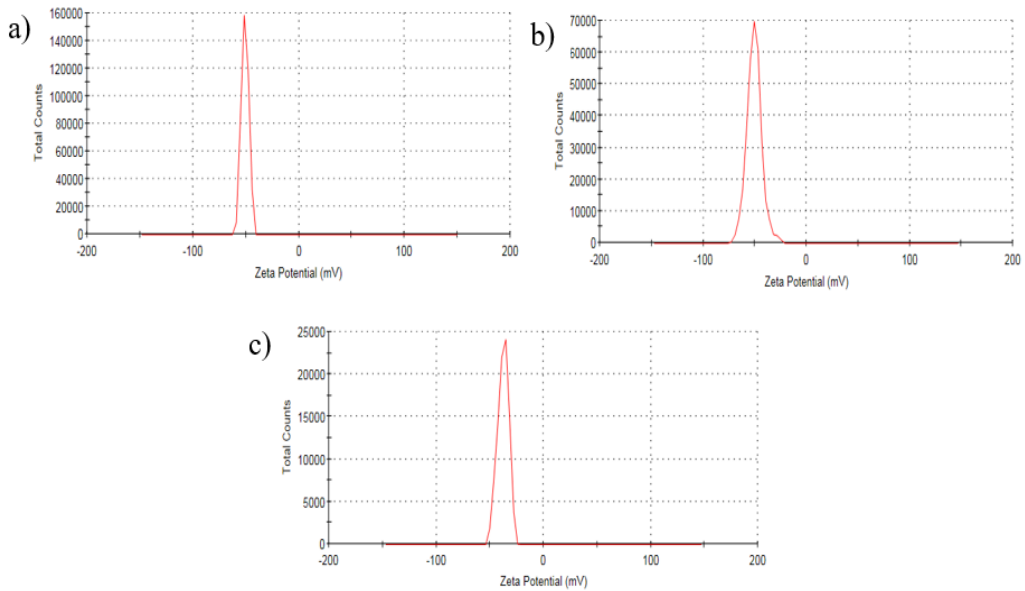
Şekil 31. Ag NP'lerin transfer öncesi ve sonrası çözelti görüntüleri ve STEM görüntüleri; a-d) DHLA@Ag NP, b-e) DHLA-Ala@Ag NP, c-f) DHLA-Asp@Ag, g) OA@Ag NP.

Şekil 31 a,b,c'de OA@Ag NP'ler (a,b,c soldaki çözeltiler) hekzan içerisinde dağılırken transfer sonrası (sağdaki çözeltiler) suda çözünmüşlerdir. Şekil 31 d,e,f'de transfer edilen Ag NP'lerin STEM görüntüleri verilmiştir. Elde edilen STEM görüntüleri transfer edilen NP'lerin stabilitesini koruduğu gösterilmiştir.



Şekil 32. DLS analizleri; a)OA@Ag NP, b)DHLA@Ag NP, c) DHLA-Ala@Ag NP, d) DHLA-Asp@Ag NP.

Şekil 32’de DHLA türevleri ile modifiye edilen Ag NP’ler ve OA@Au NP’lerin DLS analizleri verilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda transfer sonrası daha uzun zincirli ligandların Ag NP yapısına bağlanması ile artan boyutları transferi kanıtlamaktadır.



Şekil 33. Zeta Potansiyel Analizleri; a) DHLA@Ag NP, b) DHLA-Ala@Ag NP, c) DHLA-Asp@Ag NP.

Şekil 33’de verilen Zeta Potansiyel sonuçlarında, DHLA@Ag NP’ler -50,7 mV, DHLA-Ala@Ag NP’ler -50,4 mV ve DHLA-Asp@Ag NP’ler -37,6 mV yüzey yüklerine sahip oldukları görülmüştür. Yüzey yüklerinde yüksek negatiflik sergilemeleri ile uzun vadeli stabiliteye sahip oldukları kanıtlanmıştır.

3.3.2.1. Faz Transferi Sonrası Gümüş Nanopartiküllerin Antimikrobiyal aktiviteleri

DHLA, DHLA-Ala ve DHLA-Asp ligandları ile UV ışığında 45 dk inkübe edilerek sentezlenen AG NP’lerin bakteri ve fungusa karşı inhibe edici aktiviteleri MİK testleri yapılarak hesaplanmıştır. Testte Ag NP’lerin 3 farklı seri dilüsyon ile oluşturulan konsantrasyonları çalışılmıştır. Birinci konsantrasyon olarak 0.006 nM kullanılan Ag NP’ler *E. Coli* için ~%98, *S. Aureus* için ~%99 ve *C. Albicans* için ~%97 oranlarında organizmaları inhibe ettiği belirlenmiştir. İkinci olarak çalışılan 0.003 nM Ag NP konsantrasyonunda *E. Coli* için ~%98, *S. Aureus* için ~%99 ve *C. Albicans* için ~%94 oranlarında organizmaları inhibe ettiği ve son olarak üçüncü 0.0015 nM konsantrasyondaki Ag NP’ler için *E. Coli* için ~%98, *S. Aureus* için ~%99 ve *C. Albicans* için ~%92 oranlarında organizmaları inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Ayrıca sentez aşamasında kullanılan 1 mM AgNO₃ çözeltisinin inhibe özelliği tespit edilmiştir. Burada *E. Coli* için ~%71, *S. Aureus* için ~%47 ve *C. Albicans* için ~%81 oranlarında organizmaları inhibe ettiği gözlemlenmiştir. 3 tekrar ile çalışılan sonuçlarda Liganlar ile sentezlenen Ag NP’lerin bakteri ve fungusları inhibe edebildiği görülmektedir. Tablo 1’de kullanılan NP çeşitine göre konsantrasyonlara karşılık gelen inhibe yüzde değerleri verilmiştir.

Tablo 1. Ag NP'lerin bakteri ve fungusa karşı antimikrobiyal aktivitelerinin MIC değerleri.

Konsantrasyon/organizma	<i>S. Aureus</i>	<i>E. Coli</i>	<i>C. Albicans</i>
DHLA@AgNP (0.006 nM-0.003 nM- 0.0015 nM)	%99,27 %99,17 %99,10	%98,87 %98,73 %98,80	%97,85 %97,44 %97,06
DHLA-Ala@AgNP (0.006 nM-0.003 nM- 0.0015 nM)	%99,32 %99,20 %99,30	%98,63 %98,67 %98,54	%97,13 %97,20 %97,03
DHLA-Asp@AgNP (0.006 nM-0.003 nM- 0.0015 nM)	%99,31 %99,15 %99,10	%98,77 %98,32 %98,41	%97,32 %97,15 %97,07
1 mM AgNO ₃	%47,51	%71,46	%81,09

4. BÖLÜM

TARTIŞMA-SONUÇ ve ÖNERİLER

4.1.Tartışma

Bu çalışmada yeni nesil ileri fonksiyonel NP'lerin UV ışığı ile sentezlenmesi, stabilize edilmesi ve organik fazda NP'lerin transfer edilmesi amaçlanmıştır.

Au NP'ler kolay yüzey modifikasyonu ile ilaç salınımı, biyogörüntüleme alanlarında önem arz etmektedir. Ancak yüksek toksisiteye sahip NaBH_4 gibi kimyasal indirgeyici ve stabilize edici ajanların kullanılması kullanımlarını kısıtlamaktadır [Rahme ve ark., 2015]. Ayrıca kanserojen etkisinden dolayı laboratuvarında çalışanların sağlığını tehdit etmektedir. Yaygın olarak kullanılan bir diğer NP ise $\text{Na}_3\text{Ct}@Au$ NP'ler olup stabilize sorunu teşkil etmektedir [Unal ve ark., 2020]. Uzun vadeli stabilizasyon sağlamamakta ve tuz ile muamele edildiğinde agregasyona uğramaktadırlar. Tüm bu istenmeyen nedenlerden dolayı stabil, fonksiyonel, hızlı ve kolay sentezlenebilen, doğa dostu ve ucuz maliyetli NP sentezleri gerçekleştirilmesi istenmektedir. Tek boyut dağılımına sahip, uzun süre stabil olabilen organik fazlı sentezler ise birçok uygulamada kullanıma elverişli değildir [Michalet ve ark., 2005]. Uygun morfolojide sentezlenen organik fazda NP'lerin sulu faza transfer edilmesi ihtiyaç haline gelmektedir. Burada OA kaplı organik NP'leri UV ışığı kullanarak kolay, düşük maliyetle, hızlı bir şekilde sulu faza transferi gerçekleştirilerek biyomedikal uygulamalarda kullanıma açık hale getirilmiştir.

4.2.Sonuç ve Öneriler

Bu Yüksek Lisans tez çalışmasında, UV ışığı ile indirgeme yöntemi ile DHLA, DHLA-Ala ve DHLA-Aspmt ligandları kullanılarak plazmonik NP'ler sentezlenmesi ve stabilizasyonu hedeflenmiştir. Ayrıca organik fazda sentezlenen tek boyut dağılımına sahip, küçük boyutlu plazmonik NP'lerin biyomedikal uygulamalarda kullanılabilir hale getirilmesi için faz transferi amaçlanmıştır.

Ligandların varlığında UV ışık enerjisi ile Au^{+3} iyonları Au^0 'a ve Ag^+ iyonlarının Ag^0 'a indirgenerek Au NP ve Ag NP oluşumu gözlemlenmiştir. Sentez yönteminde UV indirgeme yöntemi kullanılması ile NP sentezleri hızlı, kolay ve steril sentez şartları oluşturulmuştur. Au NP ve Ag NP sentezlerinde altın, gümüş ve ligand çözelti konsantrasyonları, UV ışık maruziyet süresi, farklı sıcaklık (40-60-80) ve farklı pH (2-3, 7-8, 11-12) değerleri incelenerek optimum sentez parametreleri oluşturulmuştur. Sentezlenen NP'ler fiziksel ve kimyasal özelliklerini incelemek için çeşitli yöntemler ile karakterize edilmiştir.

Au NP'lerin oluşumunu gösteren ilk analiz çözeltilerde inkübasyon sonrası oluşan mor renk oluşumudur. Ag NP'ler ise spesifik sarı-kahverengi oluşmaktadır. UV-vis spektrofotometre ile spesifik Au NP ve Ag NP pikleri tespit edilmiştir. Au NP'ler ~535 nm'de. Ag NP'ler ise ~430 nm'de pik veren spektrumlar gözlemlenmiştir. Sentezlenen NP'lerin STEM görüntüleme ile morfolojik analizler gerçekleştirilmiş ve küresel NP yapılarının oluşumları gözlemlenmiştir. NP'lerin etkin çaplarının ölçülmesi ve boyut dağılımlarını belirlemek için DLS analizleri gerçekleştirilmiştir. Zeta potansiyel analizler ile sentezlenen NP'lerin yüzey yükü belirlenmiştir. Yüksek negatif yüzey yüküne sahip NP'lerin stabilitesinin oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca sentez ortamında bulunan Au ve Ag iyonlarının ligandlarda bulunan tiyol grupları ile etkileşimini gözlemlemek için FTIR analizleri alınmıştır.

Uygun morfolojide optimum sentezlenen Au NP'ler farklı konsantrasyonlarda NaCl ile muamele edilerek stabilitesi UV-visible spektrofotometre ile ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar yüksek NaCl konsantrasyonlarında bile Au NP'lerin stabilitesini koruduğu gösterilmiştir.

Sentezlenen NP'lerin ilerleyen uygulamalarda katalizör olarak kullanılabileceğini gösteren katalitik aktivite deneyleri gerçekleştirilmiştir. $NaBH_4$ varlığında 4-NP'nin NP katalizörlüğünde 4-AP'ye indirgenmesi UV-vis spektrofotometre ile izlenmiştir. Sentezlenen NP'lerin hızlı bir şekilde indirgemesi, katalitik aktivitenin yüksek olduğunu göstermektedir.

Tez çalışması kapsamında organik fazda sentezlenen OA@Au NP OA@Ag NP'lerine faz transfer deneyleri yapılmıştır. Kullanılan UV ışığı ile transfer yönteminin oldukça hızlı, pratik ve kolay olduğu görülmüştür. Organik NP'lerin üzerine ligandlar eklenerek sadece 10 dk UV ışığına maruz bırakılmış ve ardından santrifüj edilerek suda çözdürülmüştür. Suda çözünen NP'ler UV-visible absorbans spektrumları ile

karakterize edilerek NP yapısının korunduğu tespit edilmiştir. Transfer öncesi ve sonrası STEM görüntüleri alınarak morfolojiler analiz edilmiştir. Ligand değişimden kaynaklanan etkin çap büyümesini göstermek için DLS analizleri izlenmiştir. Faz transfer sonrası elde edilen NP'lerin yüzey yük analizleri gerçekleştirilmiş elde edilen Au NP'lerin yüksek pozitif yüke sahip oldukları görülmüştür. Transfer edilen Ag NP'ler ise yüksek negatif yüzey yüküne sahip olduğu belirlenmiştir. Bu analiz ile elde edilen NP'lerin yüksek stabiliteye sahip oldukları açıklanmıştır. Organik fazda AuNP'lerin Oleylaminlerden ayrılık yerine tiyol gruplarının bağlandığını FTIR analizleri ile doğrulanmıştır.

Faz transfer sonrası elde edilen Ag NP'lerin anti mikrobiyal aktiviteleri Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile yapılmıştır. Ag NP'lerin ... konsantrasyonlarda ~ %99 oranlarında mikroorganizmaları inhibe ettiği tespit edilmiştir.

Sonuç olarak DHLA, DHLA-Ala ve DHLA-Aspmt ligandları ile UV ışığı altında hızlı ve insitu sentezle ile ileri fonksiyonel plazmonik NP'ler sentezlenmiştir. UV ışığı ile sentez yöntemi hızlı, steril ve kolay bir yöntem olması NP sentezinde oldukça avantaj sağlamaktadır. İleri fonksiyonel NP'lerin düşük maliyetle, hızlı ve insitu sentezlenmesi sağlanan yenilikçi bir çalışmadır. Kullanılan DHLA ve amino asit türevleri olan DHLA-Ala, DHLA-Aspmt ligandlarının kimyasal yapısı ile NP'lere fonksiyonel özellikler kazandırılmıştır. Sentezlenen NP'lerin sergiledikleri yüksek katalitik aktivite ile ilerleyen çalışmalarda katalizör olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir. A gösterilen NaCl stabilizasyon deneylerinde gösterdikleri yüksek stabilizasyonu biyomedikal uygulamalarda kullanıma elverişli olduğu görülmektedir.

Tiyol gruplarına sahip ligandlar ile uniform dağılımlı, küçük boyutlu NP'lerin yapısına zarar vermeden faz transferi gerçekleştirilmiştir. Faz transferi UV ışığı ile muamele sonucu gerçekleştirilmiş olup, yenilikçi bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Biyomedikal uygulamalarda kullanıma elverişli olmayan organik fazlı NP'ler sulu faza aktarılabilir kullanım alanlarının önü açılmıştır. Faz transfer sonrası elde edilen Au NP'ler ilerleyen çalışmalarda biyosensörler ve bakteri tespiti gibi birçok kullanılabileceği öngörülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Abid, N., Khan, A. M., Shujait, S., Chaudhary, K., Ikram, M., Imran, M., ... & Maqbool, M., 2022. Synthesis of nanomaterials using various top-down and bottom-up approaches, influencing factors, advantages, and disadvantages: A review. **Advances in Colloid and Interface Science**, **300**, 102597.
2. Aditya T, Pal A, Pal T., 2015. Nitroarene reduction: a trusted model reaction to test nanoparticle catalysts. **Chem Commun** **51**:9410–9431.
3. Agrawal, N., Zhang, B., Saha, C., Kumar, C., Kaushik, B. K., & Kumar, S., 2019. Development of dopamine sensor using silver nanoparticles and PEG-functionalized tapered optical fiber structure. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, **67(6)**, 1542-1547.
4. Ajnai, G., Chiu, A., Kan, T., Cheng, C. C., Tsai, T. H., & Chang, J., 2014. Trends of gold nanoparticle-based drug delivery system in cancer therapy. **Journal of Experimental & Clinical Medicine**, **6(6)**, 172-178.
5. Aloraij, Y., Alsheikh, A., Alyousef, R. A., Alhamlan, F., Suaifan, G. A., Muthana, S., ... & Zourob, M., 2022. Development of a Rapid Immuno-Based Screening Assay for the Detection of Adenovirus in Eye Infections. **ACS omega**, **7(21)**, 17555-17562.
6. Ankamwar, B., 2012. Size and shape effect on biomedical applications of nanomaterials. **Biomedical Engineering-Technical Applications in Medicine**, **1**.
7. Azharuddin, M., Zhu, G. H., Das, D., Ozgur, E., Uzun, L., Turner, A. P., & Patra, H. K., 2019. A repertoire of biomedical applications of noble metal nanoparticles. **Chemical Communications**, **55(49)**, 6964-6996.
8. Bai, Z., Nagy, M. W., Zhao, B., & Lodge, T. P., 2014. Thermoreversible Partitioning of Poly (ethylene oxide) s between Water and a Hydrophobic Ionic Liquid. **Langmuir**, **30(27)**, 8201-8208.
9. Baig, N., Kammakakam, I., & Falath, W., 2021. Nanomaterials: A review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges. **Materials Advances**, **2(6)**, 1821-1871.

10. Baldemir, A., Köse, N. B., Ildız, N., İlgün, S., Yusufbeyoğlu, S., Yılmaz, V., & Ocsoy, I., 2017. Synthesis and characterization of green tea (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) extract and its major components-based nanoflowers: a new strategy to enhance antimicrobial activity. **RSC advances**, **7**(70), 44303-44308.
11. Bourlinos, A.; Bakandritsos, A., 2002, Georgakilas, V. Petridis, D. **Chemistry of Materials**, **14**, 3226–3228
12. Brust, M., Fink, J., Bethell, D., Schiffrin, D. J., & Kiely, C., 1995. Synthesis and reactions of functionalised gold nanoparticles. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **(16)**, 1655-1656
13. Brust, M., Walker, M., Bethell, D., Schiffrin, D. J., & Whyman, R., 1994. Synthesis of thiol-derivatised gold nanoparticles in a two-phase liquid–liquid system. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **(7)**, 801-802.
14. Castaneda, M. T., Merkoçi, A., Pumera, M., & Alegret, S., 2007. Electrochemical genosensors for biomedical applications based on gold nanoparticles. **Biosensors and Bioelectronics**, **22**(9-10), 1961-1967.
15. Chen, L., Zhu, X., Yan, D., Chen, Y., Chen, Q., & Yao, Y., 2006. Controlling polymer architecture through host–guest interactions. **Angewandte Chemie**, **118**(1), 93-96.
16. Chhipa, H., 2017. Nanofertilizers and nanopesticides for agriculture. **Environmental chemistry letters**, **15**, 15-22.
17. Chong W. X., Lai Y. X., Choudhury M., Amalraj F. D., 2021. Efficacy of incorporating silver nanoparticles into maxillofacial silicone against *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, and polymicrobial biofilms, **The Journal of Prosthetic Dentistry**, 0022-3913
18. Connor, D. M., & Broome, A. M., 2018. Gold nanoparticles for the delivery of cancer therapeutics. **Advances in Cancer Research**, **139**, 163-184.
19. Courrol, L. C., de Oliveira Silva, F. R., & Gomes, L., 2007. A simple method to synthesize silver nanoparticles by photo-reduction. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, **305**(1-3), 54-57.
20. Daniel, M. C., & Astruc, D., 2004. Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward

- biology, catalysis, and nanotechnology. **Chemical reviews**, **104(1)**, 293-346.
21. Daniel, M. C., Astruc, D., 2004. Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology. **Chemical reviews**, **104(1)**: 293-346.
 22. Daniel, M., ve Astruc, D., 2004. Gold Nanoparticles : Assembly, Supramolecular Chemistry, Quantum-Size-Related Properties, and Applications toward Biology, Catalysis, and Nanotechnology, **Chem. Rev.**, **104**: 293–346.
 23. Dipak, S. C., & Srirama, D. I. N. E. S. H., 2015. A review of stabilization of expansive soils by using nanomaterials. **In Proceedings of the 50th Indian Geotech. Conference, Maharashtra, India** (pp. 17-19).
 24. Dreaden, E. C., Mackey, M. A., Huang, X., Kang, B., & El-Sayed, M. A., 2011. Beating cancer in multiple ways using nanogold. **Chemical Society Reviews**, **40(7)**, 3391-3404.
 25. Dykman, L., & Khlebtsov, N., 2012. Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives. **Chemical Society Reviews**, **41(6)**, 2256-2282.
 26. Filip, J., Zboril, R., Schneeweiss, O., Zeman, J., Cernik, M., Kvapil, P., Otyepka, M., 2007. Environmental applications of chemically pure natural ferrihydrite. **Environmental Science & Technology**, **41(12)**: 4367-4374
 27. Frens, G., 1973. Controlled nucleation for the regulation of the particle size in monodisperse gold suspensions. **Nature physical science**, **241(105)**, 20.
 28. Gawande, M. B., Shelke, S. N., Zboril, R., & Varma, R. S., 2014. Microwave-assisted chemistry: synthetic applications for rapid assembly of nanomaterials and organics. **Accounts of chemical research**, **47(4)**, 1338-1348.
 29. Gibała, A., Żeliszewska, P., Gosiewski, T., Krawczyk, A., Duraczyńska, D., Szaleniec, J., ... & Oćwieja, M., 2021. Antibacterial and antifungal properties of silver nanoparticles—effect of a surface-stabilizing agent. **Biomolecules**, **11(10)**, 1481.
 30. Grancha, T., Carné-Sánchez, A., Hernández-López, L., Albalad, J., Imaz, I., Juanhuix, J., & Maspoch, D., 2019. Phase transfer of rhodium (II)-based

- metal–organic polyhedra bearing coordinatively bound cargo enables molecular separation. **Journal of the American Chemical Society**, **141(45)**, 18349-18355.
31. Grancha, T., Carné-Sánchez, A., Hernández-López, L., Albalad, J., Imaz, I., Juanhuix, J., & Maspoch, D., 2019. Phase transfer of rhodium (II)-based metal–organic polyhedra bearing coordinatively bound cargo enables molecular separation. **Journal of the American Chemical Society**, **141(45)**, 18349-18355.
 32. Guerrini, L., Alvarez-Puebla, R. A., & Pazos-Perez, N., 2018. Surface modifications of nanoparticles for stability in biological fluids. **Materials**, **11(7)**, 1154.
 33. Guo, Z., Chen, Y., Wang, Y., Jiang, H., & Wang, X., 2020. Advances and challenges in metallic nanomaterial synthesis and antibacterial applications. **Journal of Materials Chemistry B**, **8 (22)**, 4764-4777.
 34. Haider, A., & Kang, I. K., 2015. Preparation of silver nanoparticles and their industrial and biomedical applications: a comprehensive review. **Advances in materials science and engineering**, 1-16.
 35. Haque, S., Norbert, C. C., Acharyya, R., Mukherjee, S., Kathirvel, M., & Patra, C. R., 2021. Biosynthesized silver nanoparticles for cancer therapy and in vivo bioimaging. **Cancers**, **13(23)**, 6114.
 36. Hassinen, J., Liljeström, V., Kostianen, M. A., & Ras, R. H., 2015. Rapid cationization of gold nanoparticles by two- step phase transfer. **Angewandte Chemie**, **127(27)**, 8101-8104.
 37. Hauser, E. A., 1952. Aurum potabile. **Journal of Chemical Education**, **29(9)**, 456.
 38. He, X., Li, J., An, S., & Jiang, C., 2013. pH sensitive drug delivery systems for tumor targeting. **Therapeutic delivery**, **4 (12)**, 1499-1510.
 39. Hejazi, M., Arshadi, S., Amini, M., Baradaran, B., Shahbazi-Derakhshi, P., Sameti, P., ... & Tavangar, S. M., 2023. Hyaluronic acid-functionalized gold nanoparticles as a cancer diagnostic probe for targeted bioimaging applications. **Microchemical Journal**, **193**, 108953.

40. Herves, P., Perez-Lorenzo, M., Liz-Marzan, LM., Dzubielia, J., Lu, Y., Ballauff, M., 2012. Catalysis by metallic nanoparticles in aqueous solution: model reactions. **Chem Soc Rev** **41**: 5577–5587.
41. Hostetler, M. J., Green, S. J., Stokes, J. J., & Murray, R.W., 1996. Monolayers in three dimensions: synthesis and electrochemistry of ω -functionalized alkanethiolate-stabilized gold cluster compounds. **Journal of the American Chemical Society**, **118**(17), 4212-4213.
42. Hubbell, JA and Chilkoti, A., 2012. Nanomaterials for drug administration. **Science**, **337** (6092), 303-305.
43. Hulla, J. E., Sahu, S. C., ve Hayes, A. W., 2015. Nanotechnology : History and future, **Hum. Exp. Toxicol.**, **34**(12): 1318–1321.
44. Ildız N., Korkmaz F., Yusufbeyoglu S., Kilic A.B., Ocsoy I., 2021. Silver Nanoparticles biosynthesized from vaccinium myrtillus L. against multiple antibiotic resistance and biofilm forming Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa. **indian journal of pharmaceutical education and research**
45. Jain, P.K., Al-Sayed, I.H., and Al-Sayed, M.A., 2007. Au nanoparticles target cancer. **nano today**, **2** (1), 18-29.
46. Jain, S., & Hirst, D. G., 2012. O'Sullivan JM. Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy. **Br J Radiol**, **85**(1010), 101-113.
47. Jamkhande, P. G., Ghule, N. W., Bamer, A. H., & Kalaskar, M. G., 2019. Metal nanoparticles synthesis: An overview on methods of preparation, advantages and disadvantages, and applications. **Journal of drug delivery science and technology**, **53**, 101174.
48. Jang, JW, Kim, H., Kim, I., Lee, SW, Jung, HG, Hwang, KS, ... and Yoon, DS, (2022). Surface functionalization of enzyme-crowned gold nanoparticles with a erythrocyte membrane for highly selective glucose assays. **Analytical chemistry**, **94** (17), 6473-6481.
49. Jara, N., Milán, N. S., Rahman, A., Mouheb, L., Boffito, D. C., Jeffryes, C., & Dahoumane, S. A. 2021. Photochemical synthesis of gold and silver nanoparticles—A review. **Molecules**, **26** (15), 4585

50. Karaagac, Z., Onal, I., Ildiz, N., & Ocsoy, I., 2020. Simultaneous use of phenylboronic acid as a phase transfer agent and targeting ligand for gold nanoparticles. **Materials Letters**, **280**, 128561.
51. Karaagac, Z., Yusufbeyoglu, S., Ildiz, N., Sellami, H., & Ocsoy, I., 2021. A facile and one-pot aqueous phase transfer of oleylamine capped Au NP with aminophenylboronic acid used as transfer and targeting ligand. **Enzyme and Microbial Technology**, **148**, 109810.
52. Kastner C, Thunemann AF., 2016. Catalytic reduction of 4- nitrophenol using silver nanoparticles with adjustable activity. **Langmuir** **32**:7383–7391.
53. Khan, M. S., Vishakante, G. D., & Siddaramaiah, H., 2013. Gold nanoparticles: a paradigm shift in biomedical applications. **Advances in colloid and interface science**, **199**, 44-58.
54. Khristunova, Y., Korotkova, E., Kratochvil, B., Barek, J., Dorozhko, E., Vyskocil, V., ... & Sidelnikov, V., 2019. Preparation and investigation of silver nanoparticle–antibody bioconjugates for electrochemical immunoassay of tick-borne encephalitis. **Sensors**, **19**(9), 2103.
55. Kim, S. & Bawendi, M.G., 2003. Oligomeric ligands for luminescent and stable nanocrystal quantum dots. **J. Am. Chem. Soc.** **125**, 14 652–14 653.
56. Koelmel, J., Leland, T., Wang, H., Amarasiriwardena, D., & Xing, B., 2013. Investigation of gold nanoparticles uptake and their tissue level distribution in rice plants by laser ablation-inductively coupled-mass spectrometry. **Environmental pollution**, **174**, 222-228.
57. Kogan, M. J., Olmedo, I., Hosta, L., R Guerrero, A., Cruz, L. J., & Albericio, F. (2007). Peptides and metallic nanoparticles for biomedical applications.
58. Kolahalam, L. A., Viswanath, I. K., Diwakar, B. S., Govindh, B., Reddy, V., & Murthy, Y. L. N., 2019. Review on nanomaterials: Synthesis and applications. **Materials Today: Proceedings**, **18**, 2182-2190.
59. Kong, R. M., Zhang, X. B., Zhang, L. L., Jin, X. Y., Huan, S. Y., Shen, G. L., & Yu, R. Q., 2009. An ultrasensitive electrochemical “turn-on” label-free biosensor for Hg²⁺ with AuNP-functionalized reporter DNA as a signal amplifier. **Chemical communications**, **(37)**, 5633-5635.
60. Krzysztof, S., Gorzkiewicz, M. G., & Klajnert-Maculewicz, B., 2019. Gold Nanoparticles in Cancer Treatment. **Mol. Pharm**, **16**, 1-23.

61. Kunckels, J. ,1976. Nuetliche Observationes oder Anmerkungen von Auro und Argento Potabili. **G. Schultzens, Hamburg**, 1676.
62. Lee, S. H., & Jun, B. H., 2019. Silver nanoparticles: synthesis and application for nanomedicine. **International journal of molecular sciences**, **20** (4), 865.
63. Lim, HR, Khoo, KS, Chia, WY, Chew, KW, Ho, SH, and Show, PL, 2022. IoT and smart microalgae farming for sustainable agriculture. **Biotechnology Advances**, **57**, 107931.
64. Liu, B., & Liu, J., 2017. Methods for preparing DNA-functionalized gold nanoparticles, a key reagent of bioanalytical chemistry. **Analytical methods**, **9(18)**, 2633-2643.
65. Liu, D., Li, C., Zhou, F., Zhang, T., Zhang, H., Li, X., ... & Li, Y., 2015. Rapid synthesis of monodisperse Au nanospheres through laser irradiation-induced shape transformation, self-assembly and their electromagnetic coupling SERS enhancement. **Scientific reports**, **5** (1), 7686.
66. Manimegalai, T., Raguvaran, K., Kalpana, M., & Maheswaran, R., 2020. Green synthesis of silver nanoparticle using *Leonotis nepetifolia* and their toxicity against vector mosquitoes of *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* and agricultural pests of *Spodoptera litura* and *Helicoverpa armigera*. **Environmental Science and Pollution Research**, **27**, 43103-43116.
67. Matsuyama, K., Morotomi, K., Inoue, S., Nakashima, M., Nakashima, H., Okuyama, T., ... & Sugiyama, H., 2019. Antibacterial and antifungal properties of Ag nanoparticle-loaded cellulose nanofiber aerogels prepared by supercritical CO₂ drying. **The Journal of Supercritical Fluids**, **143**, 1-7.
68. Mattea, F., Vedelago, J., Malano, F., Gomez, C., Strumia, MC, and Valente, M., 2017. Silver nanoparticles in X-ray biomedical applications. *Radiation Physics and Chemistry*, **130**, 442-450.
69. Mayya, K. S., & Caruso, F., 2003. Phase transfer of surface-modified gold nanoparticles by hydrophobization with alkylamines. **Langmuir**, **19(17)**, 6987-6993.
70. Mazloomi- Rezvani, M., Salami- Kalajahi, M., Roghani- Mamaqani, H., & Pirayesh, A., 2018. Effect of surface modification with various thiol

compounds on colloidal stability of gold nanoparticles. **Applied Organometallic Chemistry**, **32**(2), e4079.

71. Meran, Z., Besinis, A., De Peralta, T., & Handy, R. D., 2018. Antifungal properties and biocompatibility of silver nanoparticle coatings on silicone maxillofacial prostheses in vitro. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, **106**(3), 1038-1051.
72. Michalet, X., Pinaud, F. F., Bentolila, L. A., Tsay, J. M., Doose, S. J. J. L., & Li, J.J., & Weiss, S., 2005. *Quantum dots for live cells, in vivo imaging, and diagnostics. science*, **307**(5709), 538-544.
73. Mousavi, S. R., & Rezaei, M., 2011. Nanotechnology in agriculture and food production. *J Appl Environ Biol Sci*, **1**(10), 414-419.
74. Nikam, A. V., Prasad, B. L. V., & Kulkarni, A. A., 2018. Wet chemical synthesis of metal oxide nanoparticles: a review. **CrystEngComm**, **20**(35), 5091-5107.
75. Ocsoy, I., Demirbas, A., McLamore, E. S., Altinsoy, B., Ildiz, N., & Baldemir, A., 2017. Green synthesis with incorporated hydrothermal approaches for silver nanoparticles formation and enhanced antimicrobial activity against bacterial and fungal pathogens. **Journal of Molecular Liquids**, **238**, 263-269.
76. Paiva L., Fidalgo T. K. S., Costa L. P., Maia L. C., Balan L., Anselme K., Ploux L., Thiré R.M.S.M., 2018. Antibacterial properties and compressive strength of new one-step preparation silver nanoparticles in glass ionomer cements (NanoAg-GIC), **Journal of Dentistry** **69**: 102-109
77. Pandey, S., Goswami, G. K., & Nanda, K.K., 2012. Green synthesis of biopolymer–silver nanoparticle nanocomposite: An optical sensor for ammonia detection. **International journal of biological macromolecules**, **51**(4), 583-589.
78. Pantidos, N., & Horsfall, L. E., 2014. Biological synthesis of metallic nanoparticles by bacteria, fungi and plants. **Journal of Nanomedicine & Nanotechnology**, **5**(5), 1
79. Park, J. A., Kim, H. K., Kim, J. H., Jeong, S. W., Jung, J. C., Lee, G. H., ... & Kim, T. J., 2010. Gold nanoparticles functionalized by gadolinium–DTPA

conjugate of cysteine as a multimodal bioimaging agent. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, **20**(7), 2287-2291.

80. Pearson, R. G., 1963. Hard and soft acids and bases, **Journal of the American Chemical Society**, **85**, 3533–3539
81. Peng, F., Su, Y., Zhong, Y., Fan, C., Lee, S. T., & He, Y., 2014. Silicon nanomaterials platform for bioimaging, biosensing, and cancer therapy. **Accounts of chemical research**, **47**(2), 612-623.
82. Perumal, J., Wang, Y., Attia, ABE, Dinish, US, and Olivo, M., 2021. Toward a point-of-care SERS sensor for biomedical and agrofood analysis applications: A review of recent developments. **Nanoscale**, **13** (2), 553-580.
83. Rafique, M., Sadaf, I., Rafique, M.S., & Tahir, M.B.A., 2017. review on green synthesis of silver nanoparticles and their applications. **Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology**, **45** (7), 1272-1291
84. Rahme, K., & Holmes, J.D., 2015. Gold nanoparticles: synthesis, characterization, and bioconjugation. **In Dekker Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology, Third Edition** (pp. 1-11). CRC Press, Taylor & Francis.
85. Riaz, U., Mehmood, T., Iqbal, S., Asad, M., Iqbal, R., Nisar, U., & Masood Akhtar, M., 2021. Historical background, development and preparation of nanomaterials. **Nanotechnology: Trends and Future Applications**, 1-13.
86. Rodrigues, A. G., Ping, L. Y., Marcato, P. D., Alves, O. L., Silva, M. C., Ruiz, R. C., ... & De Souza, A. O., 2013. Biogenic antimicrobial silver nanoparticles produced by fungi. **Applied microbiology and biotechnology**, **97**, 775-782.
87. Russell, P., Batchelor, D., & Thornton, J., 2001. SEM and AFM: complementary techniques for high resolution surface investigations. **Veeco Instruments Inc., AN46, Rev A**, **1**, 2004.
88. Sáenz-Trevizo, A., & Hodge, A. M., 2020. Nanomaterials by design: a review of nanoscale metallic multilayers. **Nanotechnology**, **31**(29), 292002.
89. Sakamoto, M., Fujistuka, M., & Majima, T. 2009. Light as a construction tool of metal nanoparticles: Synthesis and mechanism. **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews**, **10** (1), 33-56

90. Schmid, G., 1992. Large Clusters and Colloids . Metals in the Embryonic State, **Chem. Rev.**, **8**: 1709–1727
91. Schulz, F., Homolka, T., Bastús, N. G., Puentes, V., Weller, H., & Vossmeier, T., 2014. Little adjustments significantly improve the Turkevich synthesis of gold nanoparticles. **Langmuir**, **30**(35), 10779-10784.
92. Shahidi, S., Moazzenchi, B., & Ghoranneviss, M., 2015. A review-application of physical vapor deposition (PVD) and related methods in the textile industry. **The European Physical Journal Applied Physics**, **71**(3), 31302.
93. Shang, Y., Min, C., Hu, J., Wang, T., Liu, H., & Hu, Y., 2013. Synthesis of gold nanoparticles by reduction of HAuCl₄ under UV irradiation. **Solid state sciences**, **15**, 17-23.
94. Soliman, M. G., Pelaz, B., Parak, W. J., & Del Pino, P., 2015. Phase transfer and polymer coating methods toward improving the stability of metallic nanoparticles for biological applications. **Chemistry of Materials**, **27**(3), 990-997.
95. Sperling R.A., Parak W.J., 2010. Surface modification, functionalization and bioconjugation of colloidal inorganic nanoparticles., Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, **Physical and Engineering Sciences**. **368**(1915), 1333-1383.
96. Sugimoto, T., 2001. Monodispersed particles, 1st ed.; **Elsevier: Amsterdam, New York**. **826**/56-82.
97. Sztandera, K., Gorzkiewicz, M., & Klajnert-Maculewicz, B., 2018. Gold nanoparticles in cancer treatment. **Molecular pharmaceuticals**, **16**(1), 1-23.
98. Tan, L. H., Xing, H., Chen, H., & Lu, Y., 2013. Facile and efficient preparation of anisotropic DNA-functionalized gold nanoparticles and their regioselective assembly. **Journal of the American Chemical Society**, **135**(47), 17675-17678.
99. Thomas D. 2010. Design of multifunctional magnetic nanomaterials for biomedical applications, **Dipl.-Chem.** **18**, 65-66
100. Tiwari, P. M., Vig, K., Dennis, V. A., & Singh, S. R., 2011. Functionalized gold nanoparticles and their biomedical applications. **Nanomaterials**, **1**(1), 31-63.

101. Troupis, A., Hiskia, A., & Papaconstantinou, E., 2002. Synthesis of metal nanoparticles by using polyoxometalates as photocatalysts and stabilizers. **Angewandte Chemie International Edition**, **41**(11), 1911-1914.
102. Unal, I. S., Demirbas, A., Onal, I., Ildiz, N., & Ocsoy, I., 2020. One step preparation of stable gold nanoparticle using red cabbage extracts under UV light and its catalytic activity. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, **204**, 111800.
103. Unal, I. S., Demirbas, A., Onal, I., Ildiz, N., & Ocsoy, I., 2020. One step preparation of stable gold nanoparticle using red cabbage extracts under UV light and its catalytic activity. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, **204**, 111800.
104. Vreeland, E. C., Watt, J., Schober, G. B., Hance, B. G., Austin, M. J., Price, A. D., ... & Huber, D. L., 2015. Enhanced nanoparticle size control by extending LaMer's mechanism. **Chemistry of Materials**, **27**(17), 6059-6066.
105. Wang, C., Yin, H., Dai, S., Sun, S., 2010. A general approach to noble metal-metal oxide dumbbell nanoparticles and their catalytic application for CO oxidation. **Chemistry of Materials**, **22**(10): 3277-3282
106. Wang, F., Liu, X., Lu, C. H., & Willner, I., 2013. Cysteine-mediated aggregation of Au nanoparticles: the development of a H₂O₂ sensor and oxidase-based biosensors. **ACS nano**, **7**(8), 7278-7286.
107. Wang, J. B., Ren, Z., Hou, Y., Yan, X. L., Liu, P. Z., Zhang, H., ... & Guo, J. J., 2020. A review of graphene synthesis at low temperatures by CVD methods. **New Carbon Materials**, **35**(3), 193-208.
108. Warner, M. G.; Reed, S. M.; Hutchison, J. E., 2000. Small, Water-soluble, ligand-stabilized gold nanoparticles synthesized by interfacial ligand exchange reactions, **Chemistry of materials**, **12**, 3316-3320
109. Wei, G. T., Yang, Z., Lee, C. Y., Yang, H. Y., & Wang, C. C., 2004. Aqueous-organic phase transfer of gold nanoparticles and gold nanorods using an ionic liquid. **Journal of the American Chemical Society**, **126**(16), 5036-5037.

110. Xiong, R., Chen, M., Cui, X., Wang, Q., Liu, X., & Geng, B., 2019. Simultaneous and reversible triggering of the phase transfer and luminescence change of amidine-modified carbon dots by CO₂. **ACS applied materials & interfaces**, **11**(25), 22851-22857.
111. Xiong, R., Chen, M., Cui, X., Wang, Q., Liu, X., & Geng, B., 2019. Simultaneous and reversible triggering of the phase transfer and luminescence change of amidine-modified carbon dots by CO₂. **ACS applied materials & interfaces**, **11**(25), 22851-22857.
112. Yang, J., Lee, J. Y., Deivaraj, T. C., & Too, H. P., 2004. A highly efficient phase transfer method for preparing alkylamine-stabilized Ru, Pt, and Au nanoparticles. **Journal of colloid and interface science**, **277**(1), 95-99.
113. Yin, I. X., Zhang, J., Zhao, I. S., Mei, M. L., Li, Q., & Chu, C. H., 2020. The antibacterial mechanism of silver nanoparticles and its application in dentistry. **International journal of nanomedicine**, 2555-2562.
114. Yu, H., Chen, M., Rice, P. M., Wang, S. X., White, R. L., Sun, S., 2005. Dumbbelllike bifunctional Au–Fe₃O₄ nanoparticles. **Nano letters**, **5**(2): 379-382
115. Zhang, Y., Fang, F., Li, L., & Zhang, J., 2020. Self-assembled organic nanomaterials for drug delivery, bioimaging, and cancer therapy. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, **6**(9), 4816-4833.
116. Zhao, W., Li, A., Zhang, A., Zheng, Y., & Liu, J., 2018. Recent Advances in Functional- Polymer- Decorated Transition- Metal Nanomaterials for Bioimaging and Cancer Therapy. **ChemMedChem**, **13**(20), 2134-2149.
117. Zhou, S., Li, X., Zhu, M., Yu, H., Chu, R., Chen, W., ... & Feng, W., 2020. Hepatic impacts of gold nanoparticles with different surface coatings as revealed by assessing the hepatic drug-metabolizing enzyme and lipid homeostasis in mice. **NanoImpact**, **20**, 100259.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Nimet TEMÜR

Uyruğu: Türkiye (T.C)

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Erciyes Üniversitesi, Nanobilim ve Nanoteknoloji	2023
Lisans	Erciyes Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği	2019
Lise	Behice Yazgan Kız Anadolu Lisesi, Kayseri	2014

YABANCI DİL:

İngilizce

YAYINLAR

1. Dam, P., Altuntas, S., Mondal, R., Baudrit, J. R. V., Kati, A., Ghorai, S., ... T. N., Ertaş, Y. N., Mandal, K., & Ocsoy, I. (2022). Silk-based nano-biocom scaffolds for skin organogenesis. *Materials Letters*, 327, 133024.
2. Dadi, S., **Temur, N.**, Gul, O. T., Yilmaz, V., & Ocsoy, I. (2023). In Situ Synthesis of Horseradish Peroxidase Nanoflower@ Carbon Nanotube Hybrid Nanobiocatalysts with Greatly Enhanced Catalytic Activity. *Langmuir*
3. Sezgin, G. C., Tekin, Y. E., Calim, B., Celik, C., Alrifai, W., **Temur, N.**, ... & Ocsoy, I. (2023). Development of a Colorimetric Urease Test Based on Au NPS Capped with Anthocyanin for the Rapid Detection of *Helicobacter pylori* through Multiple Readouts. *ChemistrySelect*, 8(27), e202300637.