

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI



NANOTEL TABANLI NANOSENSÖRLERİN BİYOMEDİKAL
UYGULAMALARI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ALPTEKİN CİNBAT

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ferhat DEMİRAY

BOLU, HAZİRAN - 2024

KABUL VE ONAY SAYFASI

Alptekin CİNBAT tarafından hazırlanan “**NANOTEL TABANLI NANOSENSÖRLERİN BİYOMEDİKAL UYGULAMALARI**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği kabul edilmiştir. 7/06/2024

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç. Dr. Ferhat DEMİRAY
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Doç. Dr. Mustafa Alper AKKAŞ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Doç. Dr. Muhammed Enes BAYRAKDAR
Düzce Üniversitesi

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

.....

ALPTEKİN CİNBAT

ÖZET

**NANOTEL TABANLI NANOSENSÖRLERİN BİYOMEDİKAL
UYGULAMALARI
YÜKSEK LİSANS TEZİ
ALPTEKİN CİNBAT
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. FERHAT DEMİRAY)**

**BOLU, HAZİRAN - 2024
(XV + 98)**

Bu tez çalışmasında öncelikle nanomateryaller açıklanmış, kullanım alanları ve önemlerinden bahsedilmiş, nanomateryallerin boyutlarına göre sınıflandırılması yapıp en boy oranlarına bağlı çeşitli morfolojileri ve nano boyutta klasik fizikten ayrılan elektriksel, manyetik, yüzey, termal, optik özellikleri incelenmiştir. Nanomateryal ve nanotellerin inceleme ve değerlendirilmesinin yapılmasında kullanılan TEM ve SEM yöntemleri anlatılmıştır. Sonrasındaysa nanotellerin lazer ablasyon, termal buharlaşma, oksit destekli büyüme (OAG), moleküler ışın epitaksisi (MBE), kimyasal ışın epitaksisi (CBE) gibi metotlarla üretim yöntemleri açıklanıp, üretilen nanotellerin dizi oluşturacak şekilde hizalanmalarının Langmuir-Blodgett (LB) hizalaması, kabarcık (BB) hizalaması, akım destekli hizalama, elektrik alan hizalaması gibi metotlarla nasıl yapıldığı araştırılmıştır. Hizalanan nanotellerin, nanotel FET olarak kullanımı incelenip, geliştirilen yarıiletken silikon nanotel FET'lerle geleneksel FET'lerin karşılaştırılması yapılmıştır. Bir sensör arayüzü olarak nanotel FET'lerin nanobiyosensörler olarak kullanımları araştırılmış, hedef analitlerle etkileşim sağlanabilmesi için nanotel yüzeylerinde gerçekleştirilen işlevselleştirilmeler incelenmiştir. Nanotel nanobiyosensörlerle DNA, mikroRNA, protein, tekli virüs ve enzim gibi biyolojik moleküllerin yüksek hassasiyetli tespiti elde edilen iletkenlik değişimlerinin analiziyle yapıp deneylerin TEM, SEM görüntüleri ve iletkenlik değişim grafikleri verilmiştir. Bu uygulamalar arasından koronavirüsün nanotel FET'lerle tespitin yapılması ayrıca incelenmiştir. Elde edilen tespit verilerinin veri merkezlerine iletimiyse nano nesnelerin interneti kavramıyla açıklanmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: Nanomateryal, Nanotel, Nanotel sentezi, Nanotel FET, Nanobiyosensör

ABSTRACT

**BIOMEDICAL APPLICATIONS OF NANOWIRE-BASED
NANOSENSORS
MSC THESIS
ALPTEKİN CİNBAT
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY
INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES
DEPARTMENT OF COMPUTER ENGINEERING
(SUPERVISOR: ASSOC. DOC. FERHAT DEMIRAY)**

**BOLU, JUNE 2024
(XV + 98)**

In this thesis, nanomaterials, their fields of use, and importance in various applications are explained. Classification based on dimensionality and the variety of morphologies resulting from varying aspect ratios is reviewed. Nanomaterial properties such as electrical, magnetic, surface, thermal, and optical properties, which classical physics cannot be applied to due to sizes down to the nanoscale, are further examined. TEM and SEM microscopy methods used in the examination and evaluation of nanomaterials and nanowires are briefly demonstrated. Then, the synthesis of nanowires using methods such as laser ablation, thermal evaporation, chemical beam epitaxy (CBE), molecular beam epitaxy (MBE), and oxide-assisted growth (OAG) is followed by the alignment of produced nanowires through Langmuir-Blodgett (LB) alignment, bubble-blown (BB) alignment, electric field, and current-assisted alignment, which are further reviewed. Nanowire FETs produced using aligned nanowires are compared with conventional FETs. Silica nanowire FETs as sensor interfaces and their usage as nanobiosensors are thoroughly researched. Various surface functionalization methods done on nanowire surfaces to interact with target analytes are explained. Precise and highly sensitive detection of biological analytes such as DNA, microRNA, proteins, single viruses, and enzymes with nanowire nanobiosensors is achieved by analyzing obtained conductivity change data. Corresponding TEM, SEM images, and conductivity graphs of the related experiments are also presented. Among these wide varieties of applications, detection of coronavirus with nanowire FETs and the concept of the internet of nano things to provide a means of transferring the obtained data to data centers are further explained.

KEYWORDS: Nanomaterial, Nanowire, Nanowire synthesis, Nanowire FET, Nanobiosensor

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ	xii
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xiii
TEŞEKKÜR	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. NANOTEKNOLOJİ	5
2.1 Nanomateryallerin Sınıflandırılması	6
2.1.1 Sıfır-Boyutlu (0-D) Nanomateryaller	6
2.1.2 Kuantum Noktaları (Nanokristaller).....	7
2.1.3 Fulleren.....	8
2.1.4 Tek Boyutlu (1-D) Nanomateryaller	8
2.1.5 Karbon Nanotüpler	9
2.1.6 İki Boyutlu (2-D) Nanomateryaller	10
2.1.7 Grafen	10
2.1.8 Üç Boyutlu (3-D) Nanomateryaller	11
2.1.9 Nanokompozitler	11
2.2 Nanomateryallerin Özellikleri	12
2.2.1 Kuantum Sınırlama Etkisi	13
2.2.2 Manyetik Özellikler.....	13
2.2.3 Optiksel Özellikler.....	15
2.2.4 Elektriksel Özellikler.....	18
2.2.5 Yüzey Özellikleri.....	19
2.2.6 Termal Özellikler.....	20
2.3 Morfoloji.....	21
2.4 Nanomateryal Karakterizasyonunda Elektron Mikroskopları	24
2.4.1 Tarama Elektron Mikroskopu (SEM).....	24
2.4.2 İletim Elektron Mikroskopu (TEM)	25
3. NANOTEL TABANLI NANOSENSÖRLER.....	27
3.1 Nanotel Sentezi.....	29
3.1.1 Aşağıdan Yukarıya Yaklaşımıyla Nanotel Sentezi	30
3.1.2 Lazer Ablasyon.....	35
3.1.3 Termal Buharlaştırma.....	37
3.1.4 Oksit Destekli Büyüme (OAG)	38
3.1.5 Moleküler Işın Epitaksisi (MBE)	40

3.1.6 Kimyasal Işın Epitaksisi (CBE).....	43
3.1.7 Çözelti Bazlı Metotlar	43
3.2 Nanotel Alan Etkili Transistörler (FET).....	44
3.3 Nanotellerin Birleştirilmesi	48
3.3.1 Langmuir-Blodgett (LB) Hizalaması	49
3.3.2 Kabarcık (BB) Hizalaması	51
3.3.3 Akım Destekli Hizalama	52
3.3.4 Elektrik Alan Hizalaması.....	53
4. NANOBIYOSENSÖRLER.....	58
4.1 DNA ve DNA Enzimatik Süreçlerinin Tespiti	59
4.2 Proteinlerin Çoğullanmış Gerçek Zamanlı Tespiti	63
4.3 Tekli Virüslerin Tespiti.....	68
4.4 Mikro RNA Tespiti.....	72
4.5 Entegre Mikrosistemlerle Kan Numulerinden Protein Analizi	74
4.6 Koronavirüs Tespiti	77
4.7 Nanobiyosensörle Nano Nesnelerin İnterneti.....	78
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	80
6. KAYNAKLAR.....	84

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Nanoteknoloji ve nanobilimin bilim ve mühendislikteki rolü (21). ...	5
Şekil 2.2. C_{60} ve C_{70} molekül yapıları (26,45).	8
Şekil 2.3. FeC_2O_4 nanotellerin (a ve b) SEM görüntüsü. (c ve d) TEM Görüntüsü (26,51).	9
Şekil 2.4. (a) SWCNT'lerin TEM görüntüsü. (b) Tek duvarlı karbon nanotüp. (c) Çok duvarlı karbon nanotüp (26,57,58).	10
Şekil 2.5. Grafendeki karbon atomlarının İki boyutlu pal peteğine benzer yapısı ve yüksek çözünürlüklü TEM görüntüsü (26,70).	11
Şekil 2.6. Grafen kullanım alanları. (a) Dokunma ekranı gibi elektronikler. (b) Havacılık alanı. (c) Güneş panelleri. (d) Bataryalar. (e) Aktüatörler. (f) İletken mürekkep. (g) Gaz sensörleri. (h) Biyosensörler (26,76)...	12
Şekil 2.7. Nano düzeyde boyuta bağlı değişen özellikler (26).	13
Şekil 2.8. Nanopartiküllerin Zorlayıcılık-Boyut ilişkisinin şematığı (7,83).	14
Şekil 2.9. (a,b,c,d) Setiltrimetilamonyum Bromür ($C_{19}H_{42}BrN$) ile kaplanmış Au nanopartiküllerinin farklı en boy oranlarındaki TEM görüntüleri. (e) UV-Vis-NIR emilim spektrumu. (f) LPM (Boyuna Plazmonik Maksimum) ve hesaplanmış en boy oranları arasındaki ilişki (88,89).	16
Şekil 2.10. (a) CdSe kuantum noktaları boyutunda floresanlık spektrum çeşitliliği (91). (b) Görece partikül boyutlarını gösterimi (91). (c) Kuantum noktalarıyla tümör görüntülenmesinin yapılması. Canlı farenin sağ tarafına kuantum noktalarıyla işaretlenmiş kanser hücrelerinin enjekte edilmesiyle turuncu parlama gözlemlenmesi (91) (d,e,f) Kuantum noktalarının TEM görüntüsü (88,92,93).	17
Şekil 2.11. (a) İki dönüşlü Au nanohelisin boyut şematığı. (b) Au nanohelis çözeltilerinin kayro-optik tepkisi olarak sol ve sağ el yönelimli helislerin normalleştirilmiş dairesel dikroizm spektrası (88,94).	18
Şekil 2.12. Katı metal nanopartiküllerde atomların boyuta bağlı olarak yüzey ve iç bölgelere dağılımı (88,100).	19
Şekil 2.13. GaN küresel nanopartiküllerinin farklı boyutlardaki erime noktaları (26,107).	21
Şekil 2.14. En boy oranlarına göre nanomateryal morfolojileri (88,120).	22
Şekil 2.15. Silika nanopartiküllerin farklı morfolojilerinin (a,b,c) TEM ve (b,d,f) SEM görüntüleri. (a,b) Küresel nanopartiküller. (c,d) Çubuk şeklindeki nanopartiküller. (e,f) Uzun çubuk şeklindeki nanopartiküller (88,121).	23
Şekil 2.16. $BaTiO_3$ süperkafeslerin; (a) SEM görüntüsü. (b) TEM görüntüsü. (c) Konsept gösterimi (88,123).	23
Şekil 2.17. Tarama Elektron Mikroskopu (SEM) çalışma prensibi (125).	24
Şekil 2.18. TEM çalışma prensibi (125).	25
Şekil 3.1. Nanotel, nanokemer ve nanopartiküller için yüzey alanı/hacim oranının boyutla karşılaştırılması (134).	28
Şekil 3.2. Aşağıdan yukarıya ve yukarıdan aşağıya nanomateryal sentez şematığı (144).	31
Şekil 3.3. Silikon nanotellerin VLS büyümesinin şematığı (139).	31

Şekil 3.4. Si nanotellerin lazer ablasyonla sentezinin deneysel kurulumu (157).	36
Şekil 3.5. (a) Si nanotel ürünü. (b) Sıvı kümelerden Si nanotel oluşumu. (c) Metal damlacıklar tarafından katalize edilmiş Si nanotellerin TEM görüntüsü (157).	36
Şekil 3.6. ZnO nanotellerin termal buharlaşma metoduyla üretiminin deneysel kurulumu. Kaynak materyal ZnO veya ZnO ve karbon karışımıdır. Farklı sıcaklık bölgelerinde farklı tür nanoyapılar üretilir (157).	38
Şekil 3.7. (a) Oksit destekli büyüme yöntemiyle sentezlenmiş Si nanoteller. (b) Si nanotel üretiminin hedefteki SiO ₂ oranıyla karşılaştırılması (157).	40
Şekil 3.8. MBE büyüme mekanizması (157).	41
Şekil 3.9. Substrat üzerindeki arayüz yapılarının TEM görüntüsü. (a) Yüksek büyüme sıcaklığında substrat yüzeyinde kaynak materyal birikiminin olmaması (b) Düşük büyüme sıcaklığında substrat üzerindeki kaynak materyal birikimi (157).	42
Şekil 3.10. Nanotel ve standart FET yapı farklılıklarının şematığı (14).	45
Şekil 3.11. Nanotel sensörlerin çalışma prensibinin gösterimi. Reseptörlerin yüklü molekülleri yakalamasıyla nanotel iletkenliğinde oluşan değişim (14).	46
Şekil 3.12. Nanotel FET'lerin pH tespiti amacıyla nanosensörlere dönüşüm şematığı (134).	48
Şekil 3.13. LB hizalamasıyla nanotel hizalanmasının yapılmasının işlem akışı şematığı (206).	50
Şekil 3.14. LB metoduyla paralel olarak hizalanan nanotellerin SEM görüntüsü (206).	51
Şekil 3.15. (a) Solüsyon fazda nanotellerin BB metoduyla hizalanmasının aşamalarıyla Gösterimi. (b) BB metoduyla hizalanan nanotellerin skala çubuğu 10 µm olmak üzere karanlık alan optik görüntüsü (206).	52
Şekil 3.16. Akım destekli hizalama kullanılarak nanotellerin hizalanması (198,206).	53
Şekil 3.17. Dielektroforez kullanılarak elektrot bölgelerinde nanotellerin birleştirilmesi (206).	54
Şekil 3.18. Tekli nanotellerin birleştirilmesinin optiksel alan görüntüleri. (i) 8 elektrot dizisi. (ii) Tek elektrot dizisi. (iii) Elektrot sitesindeki tek nanotelin derin UV görüntüsü (206).	55
Şekil 3.19. Tekli nanotel dizilerinin birleştirilmesinin süreç akış diyagramı (206).	56
Şekil 4.1. PNA reseptörleriyle işlevselleştirilmiş silikon nanotel sensörlerin hedef DNA ile dubleks oluşumundan öncesi ve sonrası (217).	59
Şekil 4.2. Silikon nanotellerle DNA tespiti. 60 fM tamamlayıcı DNA örneği okla gösterilirken iç grafik 100 fM mutant DNA'sı eklenmesinden sonraki cihaz iletkenliğini gösterir (217).	60
Şekil 4.3. İki bağımsız cihaz için iletkenlik/DNA konsantrasyonu (217).	61
Şekil 4.4. Telomeraz bağlanması ve aktivitesinin tahlil şematığı (217).	62
Şekil 4.5. Oligonükleotid primerlerle modifiye edilmiş p-tip nanotel cihazların zamana karşı iletkenlik verileri (217).	63
Şekil 4.6. (a) Nanotel dizi fabrikasyonu gösterimi. (b) Nanotel dizisinin bir kısmının optik görüntüsü; mavi kutucuk bağımsız olarak adreslenebilir elementlerden bir satırı, kırmızı kutucuk tek bir cihazı gösterir (222).	64

Şekil 4.7. 2 adet p-tip silikon nanotel cihazdan kaydedilen eş zamanlı veriler (222).	65
Şekil 4.8. P-tip nanotel 1 ve n-tip nanotel 2 cihazlarıyla tamamlayıcı PSA tespiti (222).	66
Şekil 4.9. Çoklu proteinlerin dizisel tespitinin şematığı (222).	67
Şekil 4.10. PSA, CEA ve Müsin-1 yapılarının uygun antikorlarla işlevselleştirilmiş nanotel 1, nanotel 2 ve nanotel 3 ile eş zamanlı tespiti (222).	67
Şekil 4.11. Eşek serumu numunesinin PSA tespitinde iletkenlik zamana karşı değişimi (222).	68
Şekil 4.12. Tekli virüs partiküllerinin antikor reseptörleriyle modifiye edilmiş silikon nanotel cihaz yüzeylerine bağlanma ve çözülmesinin şematığı. Her aşama için iletkenlikteki zamana bağlı değişim verilmiştir (222).	69
Şekil 4.13. İnfluenza A çözümlerinin eklenmesinden sonra silikon nanotellerden eş zamanlı kaydedilen iletkenlik ve optik verileri (222).	70
Şekil 4.14. Çoğullamalı tek virüs tespitinin şematığı (222).	71
Şekil 4.15. PNA ile işlevselleştirilmiş silikon nanotellerle MiRNA tespitinin konsept şematığı (233).	72
Şekil 4.16. PSA ile işlevselleştirilmiş silikon nanotel biyosensörlerin tamamlayıcı, tek faz uyumsuz ve tamamlayıcı olmayan mikro RNA dizilimleriyle etkileşimiyle hibridizasyon özgülüğünün gösterimi (233).	73
Şekil 4.17. PNA ile işlevselleştirilmiş silikon nanotel biyosensörlerin tamamlayıcı MikroRNA'lara farklı konsantrasyonlardaki tepkileri (233).	74
Şekil 4.18. Entegre çipin dizaynı. (a) Silikon nanotel sensör çipin optik görüntüsü. (b) 5 bağımsız nanotelden oluşan silikon nanotel kümesinin SEM görüntüsü. (c) Plazmanın kandan ayırımında kullanılan filtreleme çipinin optik görüntüsü. (d) Filtreleme çipiyle plazmanın kandan ayırılma işleminin çalışma prensibinin şematığı (233).	75
Şekil 4.19. (a) Kanda bulunan protein biyoizlerin tespit ve ayırımının yapılabildiğinin gösterimiyle nanotel çip özgülüğünün kanıtlanması. (b) Nanotel çipin kana eklenen 3 protein örneğine verdiği tepkiler (233).	76
Şekil 4.20. In_2O_3 tabanlı nanotel FET nanobiyosensörlerle SARS-CoV tespitinin şematığı (243).	78
Şekil 4.21. Biyosensörlerin Nesnelerin İnternetiyle Etkileşiminin Konsept Şematığı.	79

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1. Yarıiletken Nanotel Üretiminde Kullanılan Sentetik Metotlar. 33



KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

AC	: Alternatif Akım
APTES	: Aminopropiltrietoksisilan
BB	: Kabarcık Hizalaması
BSA	: Bovin Serum Albümin
CBE	: Kimyasal Işın Epitaksisi
CMOS	: Tamamlayıcı Metal Oksit Yarıiletken
CNT	: Karbon Nanotüpler
CoV	: Koronavirüs
CVD	: Kimyasal Buhar Biriktirme
cTnT	: Kardiyak Troponin T
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
dNTP	: Deoksinükleotit Trifosfat
ELISA	: Enzim Bağlı İmmünosorbent Deneyi
FET	: Alan Etkili Transistör
HeLa	: HeLa Hücre Hattı
LPM	: Boyuna Plazmonik Maksimum
LB	: Langmuir-Blodgett Hizalaması
MBE	: Moleküler Işın Epitaksisi
MOCVD	: Metal Organik Kimyasal Buhar Biriktirme
MRAM	: Manyetorezistif Rastgele Erişim Hafızası
miRNA	: Mikro RNA
N	: Nükleokapsit
Nd:YAG	: Neodim ile Katkılanmış İtriyum Alüminyum Granat
NWCNT	: Çok Duvarlı Karbon Nanotüpler
OAG	: Oksit Destekli Büyüme
PNA	: Peptit Nükleik Asit
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PDMS	: Polidimetilsiloksan
PSA	: Prostat-Belirleyici Antikor
p-SiNW	: P-tipi Silisyum Nanoteller
QD	: Kuantum Noktaları
RNA	: Ribonükleik Asit

RHEED	: Yansımali Yüksek Enerjili Elektron Kırınımı
SEM	: Tarama Elektron Mikroskobu
SFLS	: Süperkritik Akışkan-Sıvı-Katı
SLS	: Çözelti-Sıvı-Katı
SPR	: Yüzey Plazmon Rezonansı
SQUID	: Süperiletken Kuantum Arayüz Cihazı
SWCNT	: Silindirik Yapılı Tek Duvarlı Karbon Nanotüpler
TEM	: İletim Elektron Mikroskobu
UV-Vis-NIR	: Ultraviyole-Görünür-Yakın Kızılötesi Spektroskopi
VLS	: Buhar-Sıvı-Katı
VS	: Buhar-Katı



TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında bana destek olan herkese en içten teşekkürlerimi sunarım.

Öncelikle, bilgi birikimi, tecrübesi ve rehberliği ile bu tezi mümkün kılan sayın danışmanım Doç. Dr. Ferhat Demiray’a teşekkür etmek isterim. Akademik yolculuğumda bana yol gösterdiği, tez çalışmam sırasında karşılaştığım zorluklarda bana destek olduğu ve bilimsel düşünce yeteneğimi geliştirmeme yardımcı olduğu için minnettarım.

Saygıdeğer hocam Doç. Dr. Mustafa Alper AKKAŞ’a tez çalışmama yönelik bulunduğu katkılardan, ilgi ve alakasından dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Aynı zamanda, bu süreçte bana sonsuz destek olan ve her zaman yanımda olan aileme teşekkür etmek istiyorum. Anlayışları, sabırları ve motivasyonları olmasaydı, bu akademik yolculuğu tamamlamam mümkün olmazdı.

1. GİRİŞ

Nanomateriyaller, metrenin milyarda bir ölçeğine denk gelen, nano boyutta 100 nanometreden az olmak şartıyla en az bir boyut bulunduran ve bundan dolayı özgül kimyasal ve fiziksel özellikler kazanan materyallere denir. Nanoteller, nanotüpler, nanokablolar, nano incelikteki filmler, kuantum noktaları, kompozit materyaller gibi yapılar, nanomateriyallerin yaygın kullanılan türleridir. 1-100 nm arası özgül nano skalasında bulunduklarından ötürü makro nesnelerden ve mikroskobik atom ve moleküllerden daha farklı fiziksel, kimyasal, elektriksel ve manyetik özelliklere sahiptirler (1). Makro boyuttaki materyallerin boyutu küçüldükçe özellikler ciddi bir derecede değişmeye başlar. Örneğin bakır ve gümüş gibi elektriksel ve termal iletkenliğe sahip metaller, boyutları nano skalaya indirgendiğinde orijinal yapılarını kaybederek iletken ve termal olmayan hale dönüşürler (2). Materyal boyutu nano skalaya yaklaştıkça materyalin yüzey alanı/hacim oranı artmaya başlar ve materyaldeki atomların büyük kısmı materyal yüzeyinde toplanmaya başlar (3,4).

Nanomateriyallerin özgül özellikleri yüksek yüzey alanı/hacim oranından dolayı oluşur. Erime ve faz değişim noktaları, optik adsorpsiyon gibi fiziksel özellikler nano skaladaki boyut değişimlerine göre değişiklik gösterir. Nanomateriyaller, atomların yüzeyde toplanmasından ötürü artan yüzey enerjisinden dolayı, kimyasal reaksiyonlara karşı yüksek katalitik aktivite gösterir (5). Çok ince tane yapılı nanokristal yapılı materyaller, geleneksel mikro yapılara kıyasla, sertlik, dayanıklılık gibi çok daha farklı mekanik özelliklere sahiptir (1). Nanopartiküllerin, çok küçük boyutlarından, çözünabilirliklerinden, yüzey yapıları ve yüklerinden dolayı biyomolekül ve hücrelerle olan etkileşimlerde kullanımı uygundur. Tasarlanarak üretilen nanomateriyallerin, ilaç, protein, siRNA, enzim ve biyomoleküllerin hücrelere iletiminde yüksek verimli taşıyıcılar olarak kullanılabildiği görülmüştür (6). Özellikle son yüzyıl içerisinde, eşsiz özellikleriyle nanomateriyaller kimya, fizik, biyoloji ve mühendislik alanlarında kullanılmaya başlanmıştır (7).

Nanotel, nanofiber, nanotüp gibi tek boyutlu nanomateriyallerin öne çıkan en önemli özelliklerinden biri, klasik fizikte olduğunun aksine, çapları azaldıkça dirençlerinin yükselmemesidir. Nanotellerin mükemmel yüzey alanı/hacim oranı,

düşük kusur yoğunluğu, yüksek optik çıkışı ve kontrol edilebilir n-tip iletkenlikleri tespit uygulamalarında kullanımlarına yüksek hassasiyet sağlayacak şekilde olanak sağlar. Nanoteller küçük boyutlu, düşük ağırlıklı ve toplu üretim için düşük maliyetli olmalarının yanı sıra, büyük ölçekli devre tasarımlarında kullanılan fabrikasyon süreçleriyle de uyumludur (8).

Cui ve ekibinin yaptığı ilk gösterimden sonra, nanotellerin birçok türünden biri olan silikon nanoteller, biyomedikal uygulamaların temel yapı taşlarından biri olmuştur (9). Silikon nanoteller, proteinlere denk çapları (10), yüksek yüzey alanı/hacim oranı (11), özelleştirilebilir silikon oksit yüzey özellikleri (12) nedeniyle özgül yapısal ve kimyasal özelliklere sahiptir. Yüzeyleri peptit nükleik asit (PNA) ve antikor gibi çeşitli biyolojik reseptörlerle işlevselleştirilebildikleri için biyolojik analit ve hücrelerle seçici bir şekilde bağlanabilmektedir (13). Bu özellikler yarı iletken silikon nanotellerin yüksek performanslı alan etkili transistör (FET) olarak kullanımına imkan sağlayarak biyomoleküllerin eş zamanlı ve yüksek hassasiyetli tespitinin etiketlenmeye gerek duyulmadan yapılabilmesini sağlamıştır (14–18). Nanotellerle elektriksel tespitin temel prensibi, nanotel yüzeyiyle biyolojik moleküllerin bağlanmasından dolayı yüzeyde oluşan yük ve elektrik potansiyelindeki ufak değişimlerin nanotel içindeki yük taşıyıcıların (n-tip yarı iletkenler için elektronlar, p-tip için delikler) yoğunluğunun ve dolayısıyla iletkenliğin değiştirmesidir. Bu prensip geleneksel FET'leri açık veya kapalı konuma zorlayan elektrik alan geçidi konseptine benzerdir (19). Dolayısıyla silikon nanotel gibi yarı iletken nanomateriyaller, alan etkili transistörler olarak yeniden yapılandırılarak, DNA, RNA, virüs, protein gibi biyomoleküllerin etiketsiz, eş zamanlı, yüksek hassasiyetli tespitinin iletkenlik değişimlerine bağlı olarak yapılmasında nanobiyosensör olarak kullanılabilirler.

Birinci bölümde, nanomateriyallerin tanımlaması yapıp, kullanım alanı ve öneminden bahsedilmiştir. Nanomateriyaller, sıfır (0-D, kuantum noktaları, nanopartiküller, fulleren), tek (1-D, nanotüp, nanofiberler, nanoteller, nanoçubuklar, karbon nanotüpler), çift (2-D, ince filmler, grafen) ve üç (3-D, nanokompozitler) boyutlu nanomateriyaller olarak sınıflandırılmıştır. Kuantum noktaları, fulleren, karbon nanotüpler, grafen gibi bilimsel araştırmalarda sıklıkla kullanılan nanomateriyal türleri ayrıca açıklanmıştır. Sonrasındaysa nanomateriyallerin ufak boyutlarından dolayı klasik fizikten ayrılan özellikleri

incelenmiştir. Elektrik, manyetik, optik, yüzey, termal gibi özelliklerin nano boyutta farklılaşmasının biyosensörler üzerindeki avantajları ve dezavantajlarından bahsedilmiştir. Nanomateryallerin en boy oranlarına göre sahip oldukları farklı morfolojiler açıklanmıştır. Genel itibariyle, birinci bölümde, çalışmanın geri kalan kısmında kullanılacak nanoteller ve nanotel nanobiyosensörleri açıklayan temel bilgiler verilmiştir.

İkinci bölümde, birinci bölümde yapılan araştırmalar doğrultusunda, sensör uygulamaları için nanomateryaller arasından nanotellerin kullanımının tercihi yapılmıştır. Tez çalışmasında verilen çalışmalar için en uygun nanotel üretim materyalinin silikon olduğu gösterilmiştir. Nanotellerin, aşağıdan yukarıya ve yukarıdan aşağıya konseptleriyle, lazer ablasyon, termal buharlaşma, oksit destekli büyüme, moleküler ışın epitaksisi, kimyasal ışın epitaksisi, çözelti bazlı büyüme gibi metotlarla üretimleri incelenmiştir. Üretilen nanotellerin, nano sensör cihazlarında kullanımını sağlayacak şekilde, Langmuir-Blodgett hizalaması (LB), kabarcık hizalaması (BB), akım destekli hizalama, elektrik alan hizalaması yöntemleriyle dizisel olarak bir araya getirilmeleri ve hizalanmaları açıklanmıştır. Sonrasındaysa, klasik alan etkili transistörlerden (FET) bahsedilmiş, üretimi ve hizalanması yapılan silikon nanotellerle, nanotel FET'lerin üretimi yapılmıştır. Nanotel FET'lerle, geleneksel FET'lerin karşılaştırılması verilmiş, iletkenlik değişim verileri aracılığıyla yüksek hassasiyet ve seçicilikle sensör uygulamalarında kullanılabilecekleri kanıtlanmıştır.

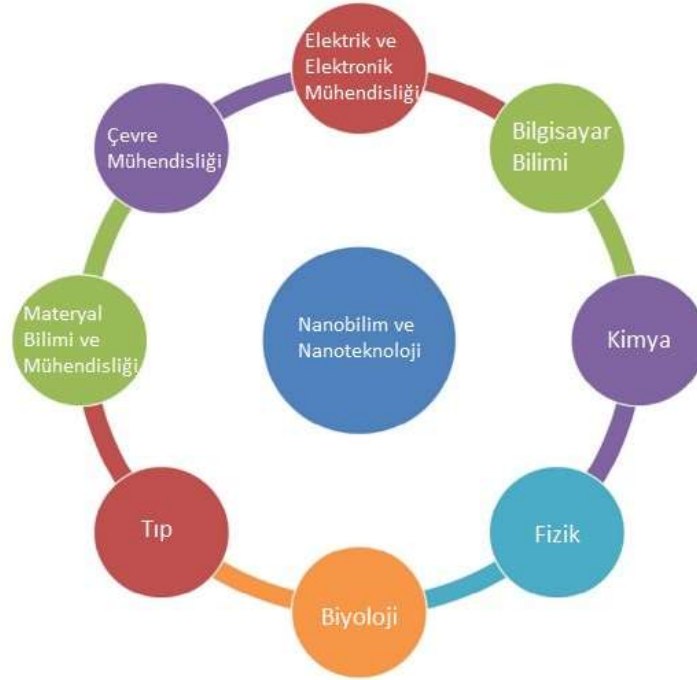
Üçüncü bölümde, tez çalışmasının ana konusu olarak, üretilen silikon nanotel FET'lerle biyolojik analitlerin tespiti yapılmış ve nanotellerin nanobiyosensör olarak kullanımları incelenmiştir. Nanotellerin yüzeylerinin hedef analitleri yakalayabilmesini sağlayacak şekilde işlevselleştirilmesi açıklanmıştır. Bu sayede nanotel FET'lerin kapı bölgesinin reseptör olarak işlevselleştirilmesiyle, DNA, enzimatik DNA, mikro RNA, protein ve virüs gibi biyolojik moleküllerin tespiti yüksek hassasiyet ve seçicilikle yapılmıştır. Yapılan tespitler iletkenlik değişim verilerinin analiziyle sağlanmıştır. İletkenlik değişimlerinin verisel grafikleri, her uygulama için aşamalı olarak verilmiştir. Her uygulamanın konsept şematigi eklenmiş, yakınlştırılmış görüntülerin sağlanması için SEM ve TEM teknikleri kullanılmıştır.

Son olarak, son yılların popüler konularından biri olan koronavirüs tespitinin nanotel FET’lerle yapılmasını incelenmiştir. İletkenlik değişimlerinin analiziyle elde edilen tespit verilerinin sağlık merkezlerine iletimi ve değerlendirilmesi nano nesnelerin interneti kavramıyla açıklanmıştır.



2. NANOTEKNOLOJİ

Son yüzyıl boyunca nanoteknoloji dalı ciddi derecede gelişmeye başlamıştır. Günümüzde birçok araştırma doğrudan veya dolaylı olarak nanoteknolojiyle bağlantılı olarak yapılır. Nanoteknoloji, materyallerin boyutu ve şeklinin nano boyutta değiştirilmesiyle gelişimi, sentezi, karakterize edilmesi ve uygulanması olarak tanımlanabilir. Nano kelimesi, Yunancadan *nanos* veya Latince'den cüce anlamına gelen *nanus* kelimelerinden türetilmiştir. Nanoteknoloji fizik, kimya, materyal bilimi, katı hal ve biyobilimlerin bir arada kullanıldığı bir alandır. Dolayısıyla nanoteknoloji üzerine çalışırken sadece tek alan üzerine yoğunlaşılması yeterli olmayacağından fizik, kimya, materyal bilimi, katı hal ve biyobilimlerinin tamamı üzerine çalışılmalıdır. Nanoteknoloji uygulamaları neredeyse tüm bilim ve teknoloji dallarına dağılmıştır. Nanobilim ve nanoteknoloji arasındaki fark, nanobilim nano skalada atomların pozisyonlarını ve temel özelliklerini incelerken, nanoteknoloji farklı özelliklerdeki nanomateryallerin atomik seviyedeki sentezinin kontrolünde kullanılır (20).



Şekil 2.1. Nanoteknoloji ve nanobilimin bilim ve mühendislikteki rolü (21).

Şekil 2.1’te gösterildiği gibi nanoteknoloji, ilaç, mühendislik, çevre, elektronik, savunma ve güvenlik gibi neredeyse tüm mühendislik dallarında yoğun olarak kullanılır. Nanoteknoloji üzerine çok fazla çalışma yapılmasına rağmen

farklı alanlarda hala yeni nanomateriyallerin geliştirilmesi için yer vardır. Araştırmacılar nanomateriyallerin boyut, kapasite ve kullanım alanlarındaki bilgi birikimini arttırmaya devam etmektedir. Tıp ve elektronik alanlarında kullanımları için cihazların ekonomik olarak minyatürleştirilmesi konusuna özel ilgi vardır. İlerleyen dönemlerde nanoteknolojinin çalışma ve haberleşme alanlarına daha da dahil olarak insan hayatına girmesi beklenmektedir. Bu da nanoteknoloji çalışmalarını ilgi çekici kılarak nanoteknolojinin temel ve genel konularını incelemeye teşvik eder (21).

Nanoteknolojideki en temel yapıtaşı nanomateriyallerdir. Nanomateriyaller, herhangi bir boyutu 100 nanometre ölçüsünden az olan materyallere denir. Mikro skalaya kıyasla çok daha az boyutlara sahiptirler. Metrenin milyarda biri anlamına gelen 10^{-9} m boyutlarındadırlar. Nanomateriyaller, doğası gereği boyut ve şekillere bağlı olan makro materyallerden farklı fizikokimyasal özellikler gösterirler. Nano skalada boyut ve şekillerinin değiştirilmesiyle eşsiz özellik ve kapasite sergilerler. Nanomateriyaller nanoçubuklar, nanopartiküller, nanotabakalar gibi farklı şekillerde boyutlarına göre sınıflandırılabilirler. Nanopartiküller sıfır boyutlu, nanoçubuk veya nanotüpler tek boyutlu, tek boyutlu yapıların film ve tabakalı halleri çift boyutludur. Bu genel sınıflandırma izole edilmiş tekli nanomateriyaller için geçerli olup, iki ya da daha fazla partikülün etkileşime girmesiyle farklı fiziksel özellikler elde edilebilir. Bu tarz yapılaraysa üç boyutlu nanomateriyaller denir (21).

2.1 Nanomateriyallerin Sınıflandırılması

Nanomateriyaller çeşitli kriterlere bağlı olarak farklı gruplar halinde sınıflandırılabilirler. Bu sınıflandırma genel olarak nanomateriyallerin boyutlarına, morfolojisine, durumuna veya kimyasal bileşenlerine göre yapılır (22).

2.1.1 Sıfır-Boyutlu (0-D) Nanomateriyaller

Birkaç yüzden birkaç bine kadar atomlardan oluşan 2-100 nanometre boyutlarındaki kristal kümeleridir (23). Nanopartiküller antik Roma ve Mezopotamya dönemlerinden beri cam yapımında kullanılsa bile özellikle üretimlerinin yapılmasına yeni başlanmıştır. Genel olarak nanopartiküllerin tesadüfi ve tasarlanmış olarak iki çeşidi bulunur. Çapı 100 nanometreden az olan tesadüfi nanopartiküller havada asılı halde bulunurlar. Öte yandan tasarlanmış nanopartiküller ise üretilmiş materyallerdir. Çevreye zararı bulunabilecek maddeler

olduğundan bu konuda artan bir endişe mevcuttur (24). Tasarlanmış nanopartiküller geniş bir bileşik yapısına sahiptir. Elementsel metaller, metal oksitler, metal tuzları ve aliminyumsilikatlar gibi inorganik, fulleren, poliüretan parçacıkları ve dendrimerler gibi organik bileşiklerden oluşturulabilir (25,26).

Tasarlanmış nanopartiküllerin materyal bilimi, biyomedikal araştırmalar, gıda endüstrisi, elektronik cihazlar gibi birçok alanda sıklıkla kullanılan uygulamaları mevcuttur. Biyomedikal alanda nanopartiküller teşhis ve tedavi konularında kullanılırlar. Tıp ve ilaç alanında kullanılan nano ürünlerin, gıda endüstrisine kıyasla her sene 17% daha artacağı tahmin edilmektedir (27,28). Metal nanopartiküller genel olarak ilaç taşıma sistemlerinde kullanılır. Bu metallere gümüş AgNP, altın AuNP, titanyum dioksit TiO₂ ve silika SiO₂ dahildir (26).

Nanopartikül sentezi için yukardan aşağı ve aşağıdan yukarı yaklaşımlar dahil olmak üzere birçok teknik geliştirilmiştir. Nanopartikül sentezinin en geleneksel yöntemi gen-sol metodudur (29,30). Bu metot, eklenmek istenen tüm dağıtıcıların tek sentetik aşamayla ilavesine olanak sağlar. Sprey kurutma tekniğiyle, homojen öncü çözelti ve ilgi katkı maddeleri çözücünün kaynama sıcaklıklarında bulunan özel tasarlanmış odalara sıkılır ve metalik nanopartiküllerin hızlı oluşumu sağlanır. Katı bir kaynağın dalgalı lazerle ablasyonu da nanopartikül oluşturulmasında kullanılabilir ancak bu metotla oluşum mekanizması tam anlaşılır değildir. Mikro boyutlu aerosol damlacıklarla, çözünen içeren damlacıkların buharlaşmasıyla nanopartikül elde edilebilir. Damlacık üretiminde elektro sprej sistemleri, diğer sprej metotlarına kıyasla, tek dağılımlı çok ufak damlacıklar üretebildikleri için sıklıkla kullanılırlar (31). Son zamanlar bitki ve mikroorganizmalar yardımıyla metalik nanopartiküllerin yeşil ve biyolojik sentezi üzerine çalışılmaktadır (26,32,33).

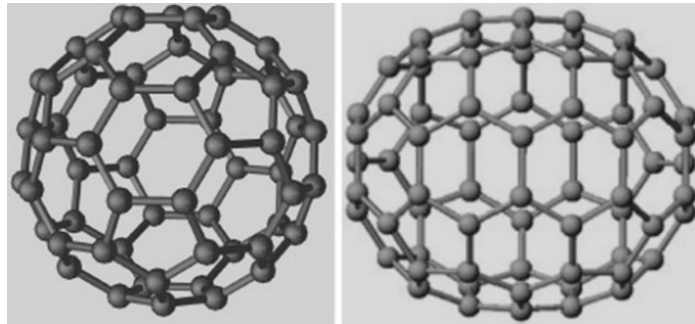
2.1.2 Kuantum Noktaları (Nanokristaller)

Kuantum noktaları veya kısaltmasıyla QD, nanokristaller olarak da bilinen yarıiletken nanomateryal çeşitlerinden biridir. 2-10 nanometre (yaklaşık 10-50 atom) çapa sahiptirler (34). Nanokristaller, optiksel özellikler boyut ve yüzey kimyasına göre tanımlandığı için makro katılardan oldukça farklı özelliklere sahiptirler (35). 10 nanometre boyutundan az atom kümelerinden meydana gelen aynı elementin kuantum noktaları belirli partikül boyutlarına göre farklı renkler

yayar (36). Kuantum noktaları yapısal olarak metaloit kristal çekirdek ve bu çekirdeği koruyan kabuktan oluşur. QD çekirdekleri yarıiletkenler, asil metaller, manyetik geçiş metalleri gibi metal iletkenlerle elde edilebilirler (37). Kabuklarda çeşitli materyallerle üretilebilir. Dolayısıyla her kuantum noktası aynı değildir ve tek tip madde grubu olarak varsayılmazlar (38). Kuantum noktaları çok düşük boyutlara sahip olduklarından makro materyallerden farklı özellikler ve dolayısıyla ayarlanabilirlik gösterirler. Örneğin, kuantum noktalarının sayısı ve atom sayılarının değiştirilmesiyle ışığın farklı dalga boylarının hassasiyeti değiştirilebilir. QDler genellikle CdSe, ZnS ve CdTe bileşiklerinden oluşturulur (34). Kuantum noktaları LED, katı-hal aydınlatması, görüntü sistemleri, transistörler, kuantum hesaplamaları, medikal görüntüleme, biyosensörler gibi birçok alanda kullanılırlar (26,39).

2.1.3 Fulleren

İlk keşfedilen sıfır boyutlu (0-D) grafit allotropudur. İsmi mimarlığa jeodezik yapıları kazandıran R. Buckminster Fuller isimli Amerikan mimardan almıştır (40). Fulleren veya C_{60} , 1 nm çaplı, 20 altıgen ve 12 beşgen halkadan oluşan, ikosahedral simetriye sahip kapalı kafes bir yapıdır. Fullerenlerde karbon atomları sp^2 hibritleşmesine sahip olmalarına rağmen grafitte olduğu gibi düzlem üzerinde hizalanmamışlardır (41,42). Bu nanoyapılar, eşsiz morfolojilerinden ötürü büyük yüzey alanı/hacim oranına sahiptir ve dolayısıyla birçok uygulamada kullanımları avantajlıdır (43). C_{70} , C_{76} , C_{78} , C_{84} , C_{90} , C_{94} ve türevleri dahil olmak üzere 30'dan fazla yüksek seviyeli fullerenler C_{60} ile beraber sentezlenir (26,44).

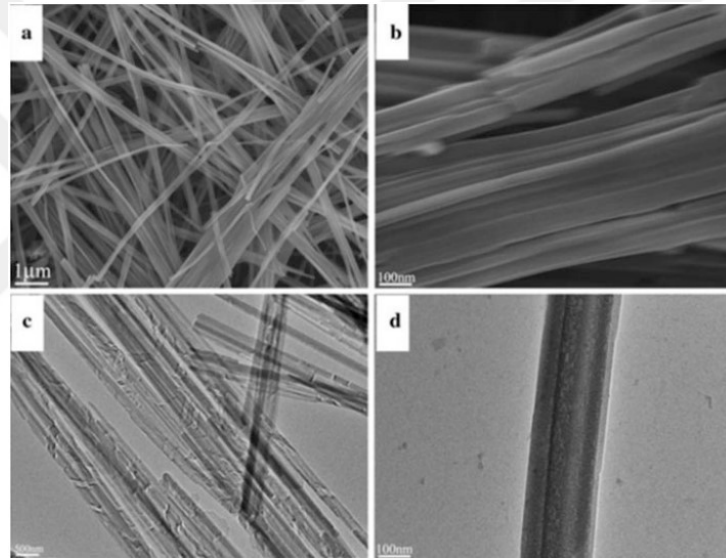


Şekil 2.2. C_{60} ve C_{70} molekül yapıları (26,45).

2.1.4 Tek Boyutlu (1-D) Nanomateryaller

1-D nanomateryaller, tek boyut hariç, diğer boyutları eşit olan yapılardır (46). Nanotel veya nanolifler gibi tek boyutlu nanomateryaller, sensörlerin ilk

aşaması olarak kullanılabildikleri için oldukça ilgi çekicidirler. Bu nanomateriyaller, makro materyallere ve ince-film düzlemsel cihazlara kıyasla daha avantajlıdır (47). Nanoliflerin çapları tipik nanomateriyal tanımlarında verilen değerlerden daha yüksek olsa da çıplak gözle görüntülenemezler. 50 ile 300 nanometre arasında çapa sahip olan bu nanomateriyaller, inorganik nanolifler ve karbon nanotüplerin katalitik sentezi için elektroatım/elektroçekim yöntemiyle elde edilirler. Nanolifler elektrostatik veya biyokimyasal olarak hizalanabilirler (48). Nanoliflere benzer olarak nanotel yapılar da mevcuttur. Bu sistemlerde bir boyut, diğer iki boyuttan, nano skala korunacak şekilde en az bir üstel kuvvet daha büyüktür (49). Bu tür nanomateriyaller nanofotonik, lazer, nanoelektronik, güneş hücreleri, rezonatör ve yüksek hassasiyetli sensörlerde kullanılabılırler (26,50).

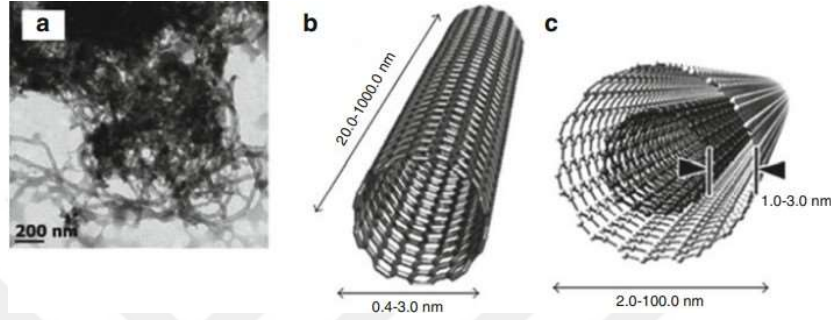


Şekil 2.3. FeC₂O₄ nanotellerin (a ve b) SEM görüntüsü. (c ve d) TEM Görüntüsü (26,51).

2.1.5 Karbon Nanotüpler

Karbon nanotüplerin keşfi 1991 yılında Iijima tarafından Nature dergisinde duyurulmuştur (52). Karbon nanotüpler (CNT), nanometre çapında, mikrometre ve hatta milimetre uzunluğundaki, uzatılmış silindirik fullerenerlerdir (53). Karbon nanotüplerin, silindirik yapılı tek duvarlı karbon nanotüpler (SWCNT) ve grafitteki iç katmanlar arası mesafeye yakın uzunluktaki dış katman mesafeleriyle aralanmış koaksiyel silindirlerden oluşturulan çok duvarlı karbon nanotüpler (NWCNT) olmak üzere iki tipi vardır (54). Karbon atomlarının altıgen kafesleri şeklinde tasarlanan duvarlar, fullerene benzeyen yapılarla örtülür (55). Grafen tabakasının

katlanma şekline bağlı olarak SWCNT'lerin elektriksel iletkenlikleri metalikten yarı iletkenliğe kadar değişiklik gösterebilir. Metalik SWCNT'lerin iletkenliği, gümüş ve altının iletkenliğinden 1000 kat daha fazla olacak şekilde ayarlanabilir. Karbon nanotüplerin elektronik uygulamalarından biri de FET (Alan etkili transistör) tasarımlarında kullanılabilmeleridir. CNT'lerin ayarlanabilir iletkenliğine ek olarak, karbon nanotüpler bilinen en sert ve gergin malzemelerden biridir (26,56).



Şekil 2.4. (a) SWCNT'lerin TEM görüntüsü. (b) Tek duvarlı karbon nanotüp. (c) Çok duvarlı karbon nanotüp (26,57,58).

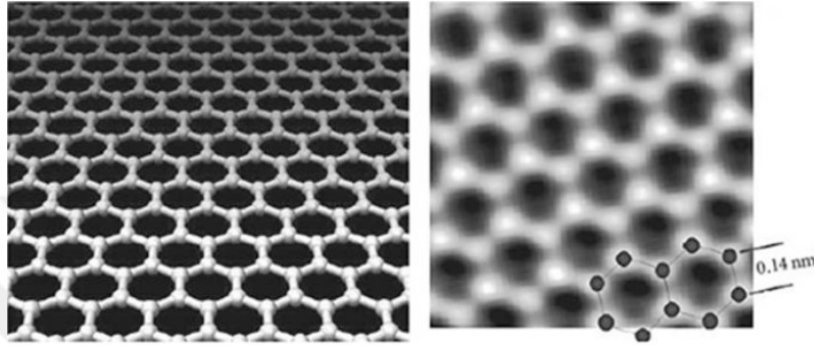
2.1.6 İki Boyutlu (2-D) Nanomateryaller

İki boyutun, nano skala içinde kalacak şekilde üçüncü boyuttan 10 kat daha büyük olduğu iki boyutlu materyallerdir (49). İki boyutlu nanomateryeller plaka benzeri şekillerde bulunurlar (59). Üretimleri yüzey kaplama, ince tabakalar, arayüzler gibi metotlarla basit bir şekilde gerçekleştirilebilir. Makro materyallerin aşınma direnci, korozyon direnci, sürtünme katsayısı gibi istenen yüzey özelliklerinin, materyalin makro özelliklerinin değiştirilmeden iyileştirilmesi için makro yapılara eklenirler (60). Nanofilm, nanometreden birkaç mikrometreye kadar kalınlığa sahip ince katmanlı yapılardır (26).

2.1.7 Grafen

Grafen çok boyutlu karbon nanomateryal ailesinin 2 boyutlu bir üyesidir (61). 2004 yılında Geim ve Novoselov tarafından keşfedilmiştir. Bireysel atomik düzlemlere ulaşılan kadar grafit kristalinin gittikçe incelerek kesilmesiyle elde edilmiştir. Grafenin keşfiyle ilgili yaptıkları bu çalışmayla 2010 Nobel Fizik ödülünü almalarıyla konu akademik anlamda daha da ilgi çekici bir hale gelmiş, grafen üzerine yapılan araştırmalar artmıştır (62,63). Grafen, kavramsal olarak düzlemsel aromatik makromoleküllere benzer bir şekilde π -konjuge edilmiş 6

atomlu katmanlardan oluşur (64). Grafen katmanının kalınlığının 0.35-1 nm arasında olabileceği bildirilmiştir (65). Grafen nitrojen ve bor gibi hetero atomlarla katkılanmaya hazır halde olduğu gibi, polimer gibi organik moleküllerle veya inorganik bileşiklerle modifiye edilebilir (66–68). Tek katmanlı grafen, çift katmanlı grafen, çok katmanlı grafen, grafen oksit, indirgenmiş grafen oksit ve kimyasal olarak modifiye edilmiş grafenler, grafen nanomateriyaller arasından en çok kullanılan türlerdir (26,69).



Şekil 2.5. Grafendeki karbon atomlarının İki boyutlu pal peteğine benzer yapısı ve yüksek çözünürlüklü TEM görüntüsü (26,70).

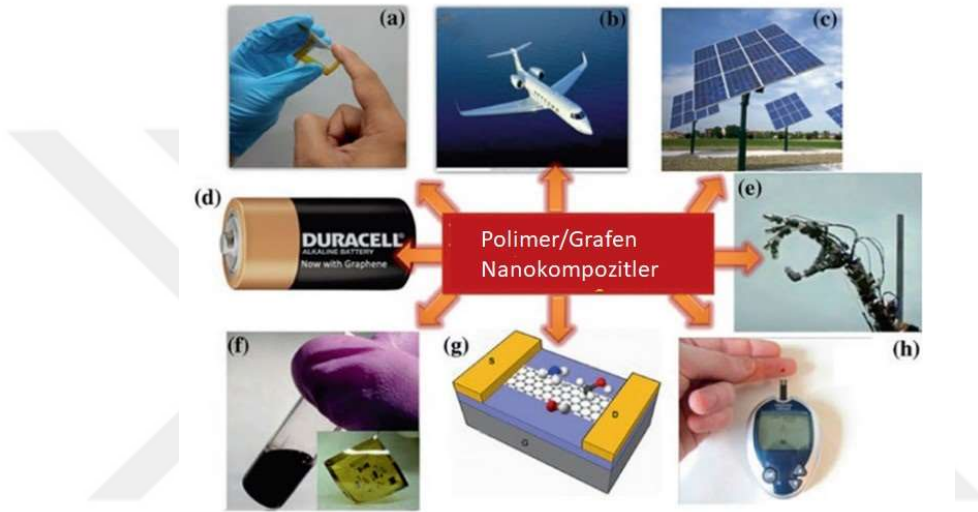
2.1.8 Üç Boyutlu (3-D) Nanomateriyaller

Üç boyutlu (3-D) yapılar nano skalanın ötesinde üç rasgele boyut bulunduran materyallerdir (71). Ancak bu materyaller ya nano kristal yapısına ya da manyetik tünel bağlantıları, heteroyapılar gibi nano skala özelliklerine sahiptirler, dolayısıyla dış boyutta nano boyutta bulunmamalarına rağmen, iç boyutta nano özellikler gösterirler (72). Nano boyuttaki kristallerin farklı oryantasyonlarla bir araya getirilmesiyle elde edilirler. Buna nanokompozitler ve nano yapılı materyaller dahildir (26).

2.1.9 Nanokompozitler

Nanokompozitler, fazlarından en az birinin en az bir nano ölçekli dış boyuta sahip olduğu, çok fazlı katı materyallerdir (73). Nanokompozit terimi genellikle, bir makro matrisi içinde dağılmış nanodolgu maddelerini tanımlamak için kullanılır. Bu nanodolgular 0D, 1D veya 2D nanomateriyaller arasından seçilir. Matrisler polimer, seramik veya metal olabilir. Materyalin son hali ise bir fiber, bir film veya bir hacim gibi 1D, 2D veya 3D olabilir. Kemikler, kolajen matrise dağılmış halde bulunan kalsiyum hidroksiapatit nanokristallerden dolayı doğal nanokompozitlere örnek olarak verilebilir. Nanokompozit ve kompozit materyaller

arasındaki fark, nanodolguların çok yüksek yüzey alanı/hacim oranlarına bağlıdır. Nanodolgu ve matris arayüzü, matrisin özelliklerinden farklı olarak, başlı başına üçüncü bir faz gibi davranır (74). Bu arayüz, istenen özelliklerin elde edilebilmesini sağlayacak şekilde kimyasal işlevselleştirme ve çekirdek-kabuk yapılanması gibi yöntemlerle elde edilir (75). Nanokompozitlerin, seramik matris, metal matris ve polimer matris nanokompozitler olmak üzere üç ana türü vardır. Örneğin polimer-matris nanokompozitler, yapısal materyallerin güçlendirilmesi ve korumanın artırılması amacıyla birçok uygulamada kullanılır (26,74).



Şekil 2.6. Grafen kullanım alanları. (a) Dokunma ekranı gibi elektronikler. (b) Havacılık alanı. (c) Güneş panelleri. (d) Bataryalar. (e) Aktüatörler. (f) İletken mürekkep. (g) Gaz sensörleri. (h) Biyosensörler (26,76).

2.2 Nanomateryallerin Özellikleri

Maddenin temel özelliklerinin nano boyutta değişmesi nanomateryallerin özelliklerini daha da ilgi çekici ve yararlı hale getirir. Nanopartiküllerin fiziksel ve kimyasal özellikleri aynı maddenin daha büyük parçacıklarına göre oldukça farklı özellikler gösterebilir. Makro materyal değil de atom ve molekül boyutlarında olmaları nedeniyle kuantum mekaniğiyle incelenmeleri gerekir (48). Kuantum mekaniği atom ve elektronların hareket ve enerjilerini açıklamakta kullanılır. Nano boyutta değişiklik gösteren özelliklerden bir kısmı, renk, çözülebilirlik, materyal kuvveti, elektriksel iletkenlik, manyetik davranış, hareketlilik, kimyasal reaktivite, biyolojik aktivite olarak verilebilir (26).

2.2.1 Kuantum Sınırlama Etkisi

Boyutsal kuantum etkileri nano boyut aralığındaki maddelerin boyutluluğuna bağlı oluşur (77). Kuantum etkileri, parçacık dalgası ikiliği ve kuantum mekaniğinin birer sonucudur. Bu durum, sistemin boyutunun, sistemin içinde ilerleyen elektron, foton ve eksitonların de-Broglie dalga boylarıyla yakın olduğu noktalarda gerçekleşir (78). Elektronlar hem partikül hem de dalga olarak davranırlar. Dalga olarak, içinde serbestçe ilerleyebildikleri hacim içinde dolaşırlar. Nano taneler içinde belirli özelliğin var olup olmadığı kesin olmayan kutulara benzerler. Kritik bir boyutun altında, özellikler doğrudan tane boyutuna bağlıdır. Buna sınırlama etkisi denir (79). Elektronik yapı ve yük taşıma mekanizmaları gibi fiziksel ve kimyasal özelliklerin belirlenmesinde boyutsal kuantum etkilerinin önemi büyüktür. Bu boyutlardaki sistemlerin incelenmesi için optik ve elektron-tünelleme spektroskopilerinin kullanımı gerekir (26).

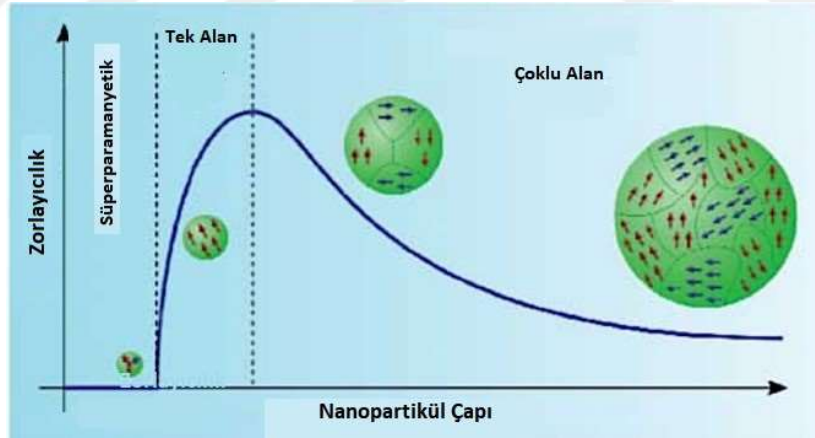


Şekil 2.7. Nano düzeyde boyuta bağlı değişen özellikler (26).

2.2.2 Manyetik Özellikler

Nanomanyetizma modern katı hal manyetizması ve nanoteknolojinin oldukça ilgi çekici bir dalıdır (80). Ferromanyetik nanomateriyaller, yumuşak mıknatıslar, sert mıknatıslar, manyetik kayıt gibi birçok uygulamada mevcut yöntemlere kıyasla avantaj sağlama potansiyeline sahiptir (81). Nanomateriyaller, makro materyallere kıyasla, yüzey veya arayüz etkilerinden dolayı simetri kırılması, elektronik ortam, yük transferi ve manyetik etkileşimler gibi sıra dışı manyetik davranışlar sergilerler. Buna ek olarak nanomateriyaller büyük yüzey alanı/hacim oranına sahip olduklarından, kurucu atomlar komşu atomlarla makro materyallerle olduğundan daha farklı şekillerde manyetik bağlantı kurarlar (82).

İnce parçacık manyetizması ise ferromanyetik materyallerin manyetik alan yapısına bağlıdır. Kritik boyuttan küçük olan ferromanyetik partiküller tek-alanlı partiküller olarak tanımlanır ve değişmeyen manyetizma gösterir. Öte yandan çok alanlı daha büyük partiküller değişen manyetizmaya sahiptir (83). Tek alanın kritik boyutu, manyetik saturasyon, kristal anizotropisinin kuvveti, yüzey veya alan duvarının enerjisi, partiküllerin şekli gibi birçok faktörden etkilenir. Uygulanan alan üzerindeki ferromanyetik materyallerin reaksiyonu kalıcılık ve zorlayıcılık olmak üzere iki ana parametreyle tanımlanır. Bunların arasından manyetik materyallerin zorlayıcılığı partikül boyutuna son derece bağlıdır. Şekil 2.8’te gösterildiği gibi partikül boyutu azaldıkça zorlayıcılık artarak tek alan boyutunda maksimuma ulaşır, sonrasında çok düşük partikül boyutlarında termal etkilerden dolayı azalmaya başlayarak süperparamanyetik partikül boyutunda sıfıra ulaşır. Bundan dolayı, makro halde manyetik olmayan materyaller, nano halde süperparamanyetik durumda bulunabilirler. Örneğin, makro Fe_3O_4 ’ler ferromanyetik olmasına rağmen Fe_3O_4 partiküller süperparamanyetik davranış gösterirler. Bu sıra dışı davranışın sebebi Fe_3O_4 nanopartiküllerinin spin elektronlarının çevrilmiş konumları ve sahip oldukları yüksek yüzey enerjisidir (7,84).



Şekil 2.8. Nanopartiküllerin Zorlayıcılık-Boyut ilişkisinin şematiği (7,83).

Süperparamanyetik nanopartiküller manyetik alanın sıfır olduğu durumlarda manyetik olmamalarına rağmen dış manyetik alan etkisiyle hızlıca manyetik hale gelirler. Süperparamanyetik çapın altındayken, dış manyetik alanın kaldırılmasıyla hızlıca manyetik olmayan duruma geri dönebilirler. Oda sıcaklığında 20 Oe zorlayıcılığa sahip yumuşak bir manyetik materyal olan demir, zorlayıcılığı 540 Oe değerine ulaştığında sertleşir (81). Ferromanyetik özellik

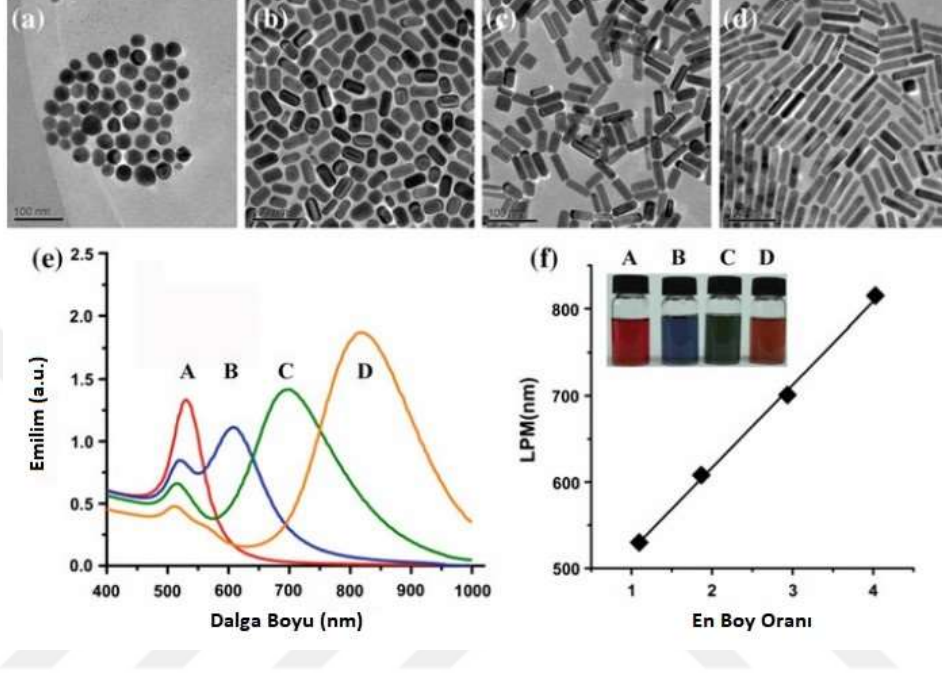
gösteren Fe, Co, Ni gibi birçok kristal yapılı materyal vardır. Bunların arasından Fe_3O_4 biyolojik uygulamalarda en çok kullanılan süperparamanyetik nanopartiküllerdendir (7,85).

2.2.3 Optiksel Özellikler

Nanopartiküllerin optiksel özellikleri kompozisyonları, morfolojileri ve boyutlarına göre değişiklik gösterir (86). Bu özellikler nanopartiküllerin ışıkla etkileşime giriş şekliyle alakalıdır. Madde ışıkla etkileşime girdiğinde, ışığın emilimi, gelen ışının frekansı ile aynı frekansta olacak şekilde ışığın dağılması (Rayleigh dağılması), adsorbe edilen ışının tekrar dağılması (floresans), gelen ışığın yerel elektromanyetik alanının ve dolayısıyla materyal yüzeyindeki moleküllerden alınan spektroskopik sinyallerin iyileştirilmesi gibi çeşitli işlemler gerçekleşir (87). Au nanoparçacıklar, nanopartiküllerin serbest elektronları ve ışık arasındaki özgül etkileşimden dolayı bu bahsedilen işlemlerin tamamıyla iyileştirilir (87). Altın nanopartiküller dış optik alana maruz bırakıldığında, ışığın elektriksel komponenti iletim bandındaki elektronların yer değiştirmesine neden olarak nanopartikül yüzeyinde eşleşmeyen yüklerin oluşmasına sebep olur (86,87). Kutuplaşma nanopartikül yüzeylerinde gerçekleştiği için bu salınımlara yüzey plazmonları denir. Plazmonlar, metallerde iletken elektronların toplu uyarılması olarak tanımlanır (87). Makro plazmon (veya 3 boyutlu plazma), yüzeyde ilerleyen plazmonlar (2 boyutlu filmlerde) ve yüzey lokalize plazmonlar (nanopartiküllerde) gibi türleri vardır (88).

Yüzey plazmonların belirgin rezonans frekansları vardır. Nanopartikül elektronlarının elektromanyetik alanla rezonansından oluşan birbiriyle uyumlu salınımlara yüzey plazmon rezonansı (SPR) denir. Au nanokürelerin yüzey plazmon rezonansları 520 nm dalga boyutlarındayken görünür spektrumda bulunur ve bundan dolayı küresel Au parçacıklarının çözeltileri kırmızı rengini alır (87,89). Altın nanoçubukların rezonansı hem kısa hem de uzun eksenlerin salınımlarıyla oluştuğundan, yakın-kızılötesi bölgesinde daha güçlü, görünür bölgede ise daha zayıf bant oluşumu gözlenir. Bu özelliklerinden dolayı Au biyomedikal uygulamalarda sıklıkla kullanılır (87). Örneğin lazerlerin monokromatik ışınları altında Au nanopartiküllerin yüzey plazmon rezonans dağılımının gözlemlenmesiyle altın nanopartiküllerle işaretlenmiş biyolojik dokuların görüntülenmesi sağlanır. Au nanopartiküllerden saçılan ışıklar floresan

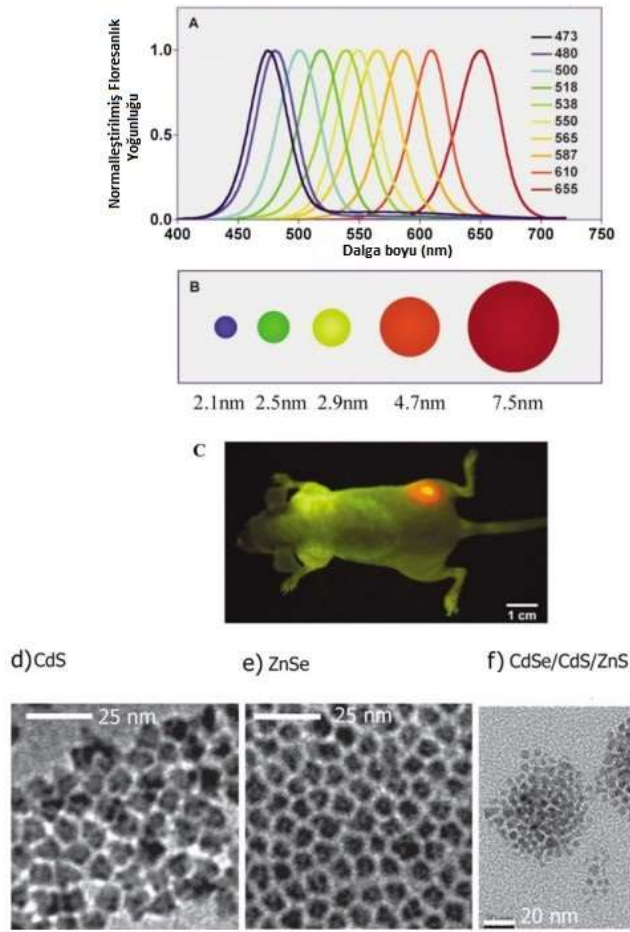
moleküllerden yayılan ışıklardan 10^5 kat daha kuvvetli olabildiklerinden floresan izleyici olarak kullanılabilirler (87). Au nanoçubukların floresanlığının makro Au'lerden 6-7 kat daha yüksek olması boyuna plazmonların uyarılmasına bağlanmaktadır (87). 200 nm'den büyük Au nanoçubukların floresanlığı çıplak gözle görülebilir (88).



Şekil 2.9. (a,b,c,d) Setiltrimetilamonyum Bromür ($C_{19}H_{42}BrN$) ile kaplanmış Au nanopartiküllerinin farklı en boy oranlarındaki TEM görüntüleri. **(e)** UV-Vis-NIR emilim spektrumu. **(f)** LPM (Boyuna Plazmonik Maksimum) ve hesaplanmış en boy oranları arasındaki ilişki (88,89).

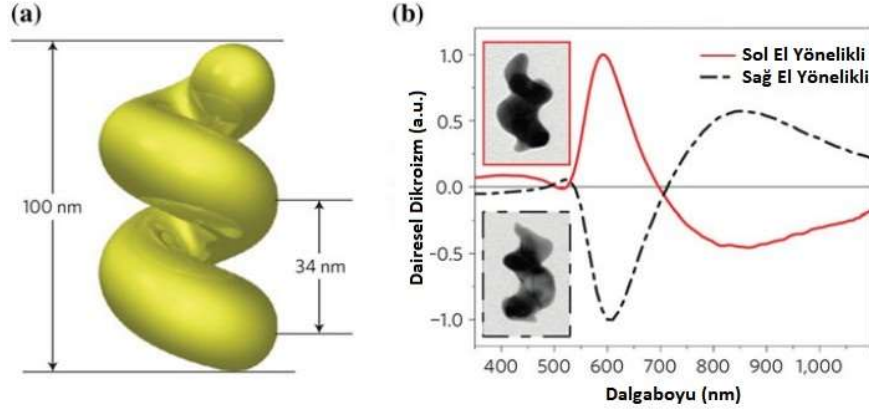
2 ila 8 nm arası çapa, 200 ile 10000 arası atomlara, küre şeklindeki yarı iletken nano kristal olan kuantum noktaları fotoluminesans özelliklerinden dolayı kullanılabilir (90). Partikül çapının kontrolüyle kuantum noktalarının fotoluminesanslığı belirli dalga boylarına göre ayarlanabilir. Makro yarıiletkenlerde valans elektronları, bir üst enerji iletim bandına uyarılabilirler. Bantlar arası bu enerji farkına yarıiletkenin bant aralığı enerjisi denir (91). Fotonların bant aralığı enerjisine denk enerjiyle dağılmasından sonra uyarılan elektronlar eski konumlarına geri dönerler. Yarıiletken nanopartiküllerin bant aralığı arttıkça artacak şekilde nanopartikülün boyutuna bağlıdır (91). Sonuç olarak yayılan ışığın dalga boyu daha kısa olur. Kuantum noktalarının biyolojik uygulamaları, kuantum noktalarının ayarlanabilir boyutlarının, protein ve nükleik

asit gibi biyolojik moleküllerin boyutlarına yakın boyutlarda olabilmesine bağlıdır (88).



Şekil 2.10. (a) CdSe kuantum noktaları boyutunda floresanlık spektrum çeşitliliği (91). **(b)** Görece partikül boyutlarını gösterimi (91). **(c)** Kuantum noktalarıyla tümör görüntülenmesinin yapılması. Canlı farenin sağ tarafına kuantum noktalarıyla işaretlenmiş kanser hücrelerinin enjekte edilmesiyle turuncu parlama gözlemlenmesi (91) **(d,e,f)** Kuantum noktalarının TEM görüntüsü (88,92,93).

Nanopartiküllerin optik özellikleri kiralite ve el yöneliklerine bağlı olarak modifiye edilebilir (94). Şekil 2.11’te nanopartikül morfolojisindeki değişimle kayro-optik tepkinin ayarlanması gösterilmiştir. Nanohelislerin sağ el yönelimli olanlarının uzun dalga boyu dairesel dikroizm spektraları pozitif elipslik gösterirken, sol el yönelimli olanlar için negatif bir elipslik sergiler. Spektral tepe konumu helis yarıçapının bir fonksiyonudur.



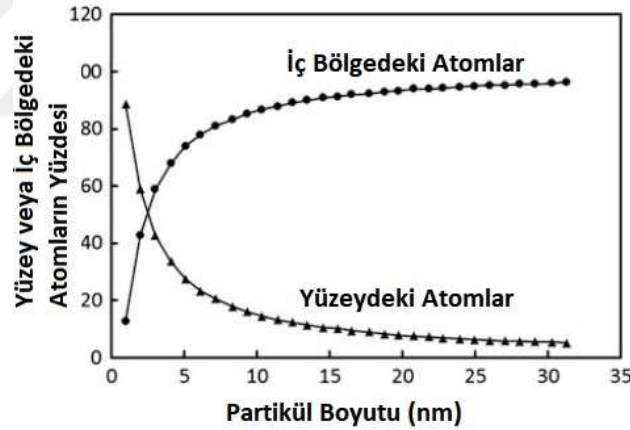
Şekil 2.11. (a) İki dönüşlü Au nanohelisin boyut şematigi. **(b)** Au nanohelis çözeltilerinin kayro-optik tepkisi olarak sol ve sağ el yönelimli helislerin normalleştirilmiş dairesel dikroizm spektrası (88,94).

2.2.4 Elektriksel Özellikler

Metal ve yarıiletken nanomateriyallerin nano boyuttaki elektriksel özellikleri, madde boyutlarının elektronların serbest yol uzunluğundan daha küçük olmasından etkilenir (95). Nano maddelerin yüzeyleriyle olan çarpışmalar materyal direncini yükseltir. Buna ek olarak, enerji seviyelerinin sınırlaması bizmut gibi metallerin yarı iletken, silikon gibi yarı iletkenlerinse yalıtkan gibi davranmasına sebep olabilir. Bu konsept, daha küçük, hafif, esnek ve enerji tasarruflu elektronik komponent, entegre devre ve elektronik cihazların üretimi için son derece önemlidir. İki iletken, nano boyuttaki yalıtkanın iki ucuna yerleştirildiğinde, elektron dalga fonksiyonları tünel iletimine neden olabilir. Bu konsept tarama tünel mikroskoplarının temelidir ve yüksek verimleri MRAM'lerin (Manyetorezistif Rastgele Erişim Hafızası) üretiminde kullanılır. İki iletkenin süperiletkenlerle değiştirilmesiyle SQUID (süperiletken kuantum arayüz cihazı) yüksek performanslı manyetik alan detektörü ve en etkili foton detektörlerinden birinin ana bileşeni elde edilir (96). Karbon nanotüp ve tel şeklindeki nanomateriyaller, balistik iletim denilen ilginç bir elektriksel özelliğe sahiptirler (97). Dağılımından ötürü oluşan direnç yok sayılabilecek seviyeye düştüğü için çok büyük akımların iletkenin yanma riski olmadan taşınması sağlanır. Elektron sınırlamadan ötürü nanotellerin direnci boyutlarına bağlı olarak değişmez. Ek olarak, nanotüp geometrisinin kontrolüyle elektriksel özellikler ayarlanabilir. Metaller için elektriksel bağlantılar, yarıiletkenler için elektronik bağlantılar, nanotüpler içinse düz ekranlar uygulama alanlarından bazılarıdır (74).

2.2.5 Yüzey Özellikleri

Yüzeydeki atomlar, iç kısımdaki atomlara kıyasla daha az atomla komşudurlar. Bundan dolayı oluşan düşük koordinasyon (bağlı olan komşu atomların sayısı) ve kurulamayan bağlar nedeniyle yüzey atomları makro atomlara kıyasla daha az stabildir (98). Partikül küçüldükçe, yüzey alanları hacimlerine kıyasla artacağı için Şekil 2.12’de gösterildiği gibi yüzeydeki atomların oranı artar ve atom başı ortalama bağlanma enerjisi yükselir. Bağlanma enerjisi atomların komşu atomlardan ayrılmalrı için gerekli olan enerji miktarı olduğundan, bu enerjinin artması atomların birbirleriyle daha kuvvetli bağlandığı anlamına gelir. Yüzey alanı/hacim oranı ters boyutlarda da işlemeye devam ettiğinden bu orana bağlı birçok özellik vardır. Partikül içindeki atomlardan kenar ve köşede bulunanların koordinasyonu daha da düşüktür ve dolayısıyla yabancı atom ve moleküllerle daha sıkı bağlanırlar. Dar gözenekli yapılarda, yüzey atomlarına benzer olarak koordinasyon sayısı sınırlıdır ve bu materyalin özelliklerini, özellikle kataliz, filtrasyon ve adsorban olarak gözenekli materyallerde değiştirir (26,99).



Şekil 2.12. Katı metal nanopartiküllerde atomların boyuta bağlı olarak yüzey ve iç bölgelere dağılımı (88,100).

Materyallerin boyutlarını azaltmak materyallerin atom düzenlerini ve fiziksel özelliklerine değiştirir. Boyut küçültüldükçe yüzey katmanındaki atomların yapısı iç kısımlara kıyasla oldukça farklılaşacağından materyalin yüzeyiyle olan ayrımının yapılması zorlaşır (101). Kristal yapıların ve kompozisyonun materyalin serbest yüzeyinde modifiye edildiği bilinmektedir. Nano boyuttaki materyallerde bu yüzey katmanının hacmi önem kazanır. Bu durumda nanomateriyallerde yüzey katmanı, partiküllerin çekirdek kısmındaki atomlardan farklılaştığı dış bölge olarak

tanımlanır (102). Yüzeydeki atomlar kimyasal tepkimeye girdiklerinde yapılarını tekrar düzenlerler. Bu davranış materyallerin toplam Gibbs enerjilerini minimize etme teşebbüsünden kaynaklanır (26,103).

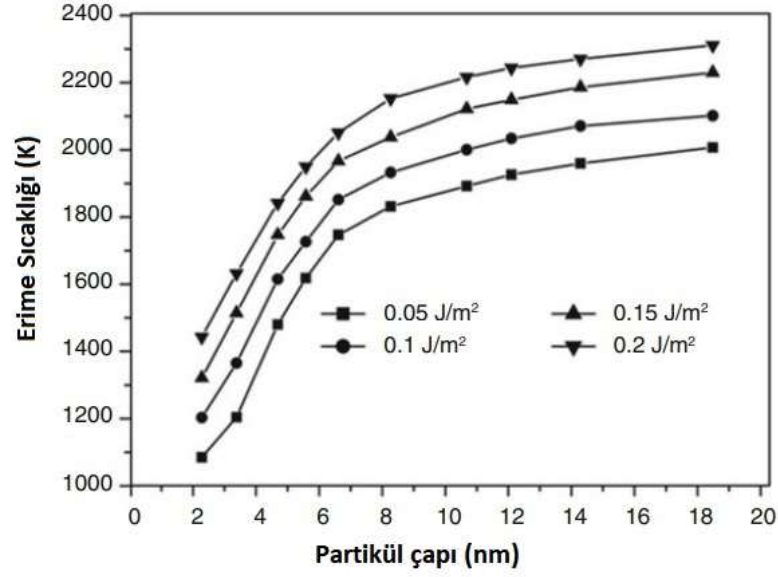
Enerji, birçok özellik türevlerinin açıklanmasında kullanıldığından en önemli fiziksel özelliklerden biridir. Nanokristaller genişletilmiş yüzeylere sahip olduğundan genişletilmiş serbest yüzey enerjisine sahiptirler. Bu enerji, Gibbs enerjisi olarak tanımlanır (104).

$$\Delta G_s = \gamma S_f$$

ΔG_s , yüzey Gibbs enerjisindeki değişimi, S_f nanokristallerin serbest yüzey alanını, γ serbest yüzey alanının oluşabilmesi için gerekli olan enerjiyi (her yüzey birimi başına gerekli enerji) tanımlar. Yüzey enerjisi kademeli olarak materyalin toplam enerjisinde en önemli katılımı sağlayan enerji olmaya başlar. Boyuta bağlı değişen bu özellik, erime ve faz değişim sıcaklıkları gibi termodinamiksel özellikleri etkiler (26,79).

2.2.6 Termal Özellikler

Partikül sayısının sonsuza eğimli olduğu nano sistemlerde termodinamik, makro sistemlerin termodinamiğinden farklıdır (105). Materyal boyutunun değişmesiyle, yüzey enerjisi de termodinamik yasalarıyla tahmin edilebilecek bir şekilde değişir. Erime ve faz değişim sıcaklıkları bundan etkilenir (106). Şekil 2.13’de GaN küresel nanopartiküllerin erime noktasının boyuta göre değişimi örnek olarak gösterilmiştir (107).



Şekil 2.13. GaN küresel nanopartiküllerinin farklı boyutlardaki erime noktaları (26,107).

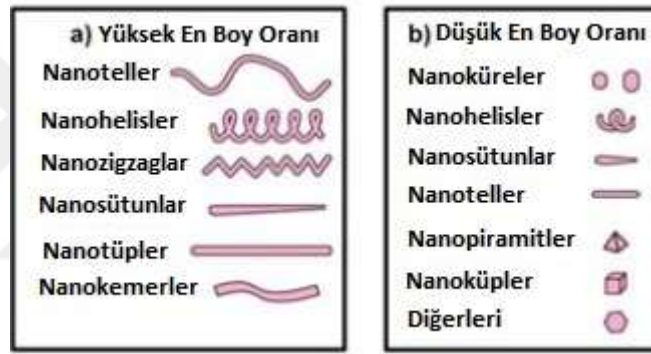
Nano boyuttaki partiküllerde, yüksek yüzey alanı/hacim oranından dolayı, atomların büyük kısmı yüzeyde toplanır. Yüzeydeki bu atomlar kurulmamış bağlar nedeniyle iç bölgedeki atomlarından daha yüksek potansiyel enerjiye sahiptir ve daha az stabildir, bu da yüzey enerjisini artırır. Ek olarak, atomlar denge pozisyonlarında salınım yaparlar ve bu salınımın genliği sıcaklıktan etkilendiği gibi partikül boyutundan da etkilenir. Nano boyutlarda bu salınım hareketleri, atomik yörüngenin daha kısıtlı olmasından ötürü makro materyallerin salınımından daha farklıdır ve salınım genliğini etkileyebilir. Dolayısıyla, partiküllerin boyutu azaldıkça ve dolayısıyla yüzey enerjisi artıp salınım genliği değiştikçe; belirli ısı (1 kütle birimin sıcaklığının 1 santigrat derece artırılması için gerekli olan ısı miktarı) değerleri yükselir ve faz değişimleri için daha az enerji gerekir ve bunun sonucunda erime noktası düşer. Bu durum erime entalpi ve entropisinin azalmasıyla açıklanır (26,108).

2.3 Morfoloji

Nanopartiküller çeşitli materyal kompozitlerinin kombinasyonunu kapsayacak şekilde birçok morfolojiyle üretilebilirler. Mark ve ekibi karmaşık üç boyutlu morfolojilerin birçok farklı fonksiyonel materyal içerdiğini göstermiştir (94). Çalışmada, birikim yüzeyinin hareket ve sıcaklığının kontrolü ve fiziksel buhar birikimi metodu kullanılarak üretim yapılmıştır.

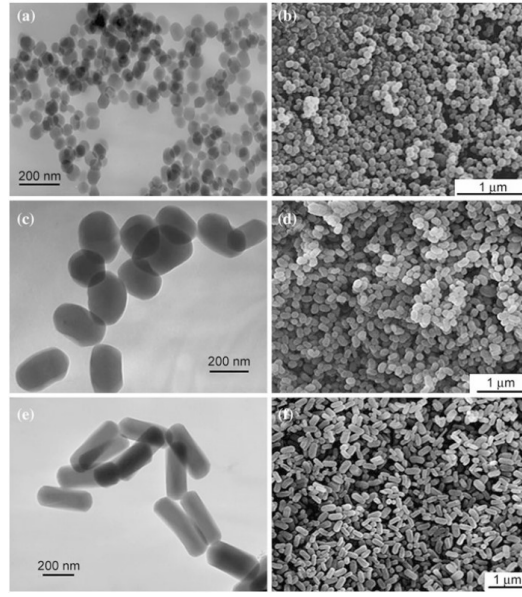
Farklı şekillerdeki nanopartiküllerden bazıları yapılan çalışmalarla birlikte, nanoçubuklar (94,109,110), nanozigzaglar (94,110), nanokancalar (94), nanoyıldızlar (111,112), nanoküpler (113), nanohelisler (94,110,111,114,115), nanoplakalar (116,117) olarak verilebilir. Çalışmalarda nanohelisler Pd (114), Au, Ag (94), Ni/Ti (115) gibi çeşitli materyaller eklenmiştir. Nanohelislerin boyu ve morfolojisini örnek vermek gerekirse, Mark ve ekibi çalışmasında nanohelisleri 2 dönümlü, 34 nm aralıklı, 100 ± 8 nm boyutlu nanomateryaller olarak tanımlamıştır (88,94).

Nanomateryaller boyutluluğa ek olarak, en boy oranı ve morfolojileriyle de sınıflandırılabilirler. Yüksek en boy oranlı nanopartiküllere karbon nanotüplere ek olarak, Si nanoteller (118), Ag nanoteller (119), Pd nanotüpler (114) örnek gösterilebilir (88).



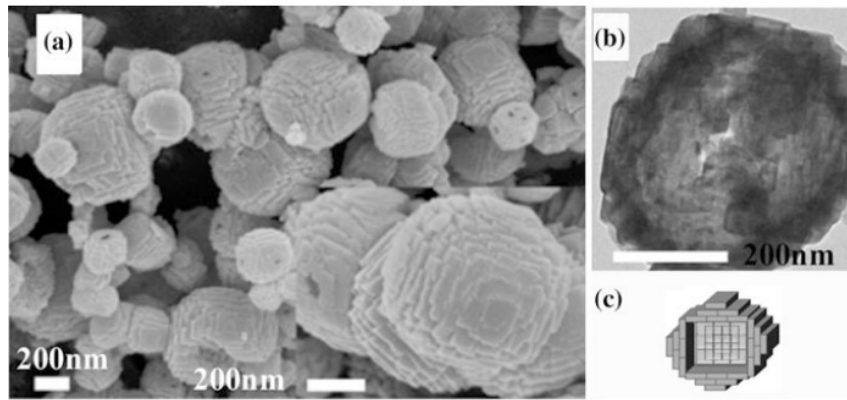
Şekil 2.14. En boy oranlarına göre nanomateryal morfolojileri (88,120).

Şekil 2.15’de silika nanopartiküllerin farklı morfolojideki halleri verilmiştir. Aynı materyal küresel, oval veya nanoçubuk şekillerinde de bulunabilir.



Şekil 2.15. Silika nanopartiküllerin farklı morfolojilerinin (a,b,c) TEM ve (b,d,f) SEM görüntüleri. **(a,b)** Küresel nanopartiküller. **(c,d)** Çubuk şeklindeki nanopartiküller. **(e,f)** Uzun çubuk şeklindeki nanopartiküller (88,121).

Çekirdek-kabuk nanopartikülleri gibi daha da karmaşık morfolojiler farklı sentez yöntemleri kullanılarak elde edilebilirler. Küresel CdSe/CdS çekirdek-kabuk nanopartikülleri (122), Ni ile kaplanmış grafit kabukları (109), Pd-Cu çekirdek-kabuk küpleri (113), içi boş BaTiO₃ nanopartiküller (123) bunlara örnek verilebilir. Şekil 2.16’te BaTiO₃ süperkafesler örnek olarak gösterilmiştir (88,123).



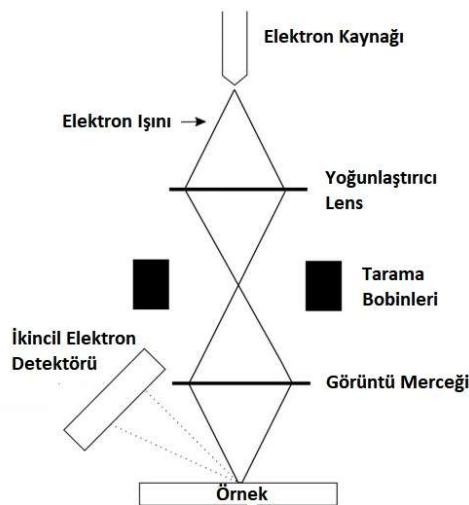
Şekil 2.16. BaTiO₃ süperkafeslerin; **(a)** SEM görüntüsü. **(b)** TEM görüntüsü. **(c)** Konsept gösterimi (88,123).

2.4 Nanomateryal Karakterizasyonunda Elektron Mikroskopları

Nano yapıdaki materyallerin yüksek yakınlaştırmayla incelenebilmesi için gelişmiş alet ve teknikler kullanılmalıdır. Optik mikroskopların çözünürlüğü ışığın dalga boylarıyla sınırlı olduğundan nano boyutlarda kullanımı uygun değildir. Elektronlar fotonlardan çok daha kısa dalga boylarına sahip olduklarından atomik çözünürlüklere ulaşılabilmesi için elektron mikroskoplarında foton yerine elektron kullanılır. Genel olarak, elektron mikroskoplarının iletim elektron mikroskoku (TEM) ve tarama elektron mikroskoku (SEM) olmak üzere iki çeşidi vardır (124).

2.4.1 Tarama Elektron Mikroskoku (SEM)

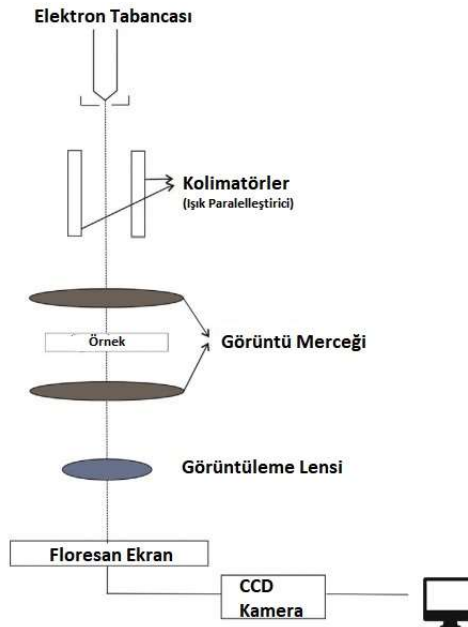
Tarama elektron mikroskoku, mikro ve nanoyapıların analizi için çok yönlü bir teknik olarak kabul edilir ve geniş bir uygulama alanına sahiptir. SEM tekniği yüzeyin topografisi ve kompozisyonu hakkında bilgi sağlar. Şekil 2.17’de bu mikroskop tekniğinin çalışma prensibi verilmiştir. SEM’in avantajlarından biri materyale ayarlanabilir bir şekilde yaklaşmayı sağlayabilmesidir. SEM, örnek yüzeylerin elektron ışınıyla taranması konseptiyle yüzey-görüntüleme metotlarından biridir. Topografik ayrıntılar ve atomik yapı örnek etkileşimlerle üretilen sinyaller aracılığıyla algılanır. Topografi, morfoloji, kompozisyon, kristallik yapısı gibi bilgiler SEM ile elde edilebilir. Örnek yerleştirilmeden önce örneğin yüzeyi SEM ile görüntülenir. SEM ile elde edilen çözünürlük, işlem parametreleri ve örneğin özelliklerine bağımlı olarak 1 nm civarındadır. SEM, üretilen ve ivmelendirilen elektronlar örneğe doğru odaklandırılması prensibiyle çalışır (125).



Şekil 2.17. Tarama Elektron Mikroskoku (SEM) çalışma prensibi (125).

2.4.2 İletim Elektron Mikroskobu (TEM)

İletim elektron mikroskopları (TEM) nanomateriyal karakterizasyonunda kullanılan en popüler elektron mikroskop yöntemi olarak kabul edilir. TEM, nanomateriyallerin kimyasal bilgi ve görüntülerini atomik boyutlara denk mekânsal çözünürlüklerde sağlar. Elektron ışını folyo parçası gibi ince bir örneğin içinde geçtiğinde, elektronlar ya yansır ya da örneğin içinden geçerek farklı yollardan ilerler. Enerjisini kaybetmeden yönünü değiştiren elektronlar elastik dağılım hem enerjisini kaybedip hem de yönünü değiştiren elektronlar elastik olmayan dağılım eğilimindedir. Görüntü merceği, örnek ve görüntü düzlemi arasındaki uzaklığın oranı, lens tarafından büyütülmüş kabul edilir. Hem TEM hem de SEM, nanomateriyallerin boyutunu, agregasyon derecesini, dağılımını ve heterojenliğini gösterir. TEM, SEM'e kıyasla daha kaliteli mekânsal çözünürlük ve analitik hesaplamalar sağlar. Parlak ve karanlık bölge görüntülerindeki kesin partikül boyutu TEM tarafından sağlanabilir. Nanopartikül hakkındaki detaylar, yüksek enerjili elektronların materyalin morfolojisi, yapısı, kristallik durumuyla bilgi aktarmasıyla sağlanır. Görüntüleme, spektroskopi ve kırınım teknikleri TEM'de görülen ana tekniklerdir. Şekil 2.18'te TEM'in çalışma prensibi gösterilmiştir (125).



Şekil 2.18. TEM çalışma prensibi (125).

TEM, optik mikroskop prensiplerine dayanarak çalışır. Elektronlar fotonlarla ve cam lensler elektromanyetik lenslerle değiştirilmiştir. Görüntü,

mercekle değil, ekranla görüntülenir. TEM'in ana avantajları, çok kuvvetli yakınlaştırma sağlayabilmesi ve element ve bileşik yapılarına dair bilgi sağlayabilmesidir. TEM'in dezavantajları ise pahalı ve özel bakıma ihtiyaç duyması ve çıkış olarak siyah-beyaz görüntüler sağlamasıdır (125,126).



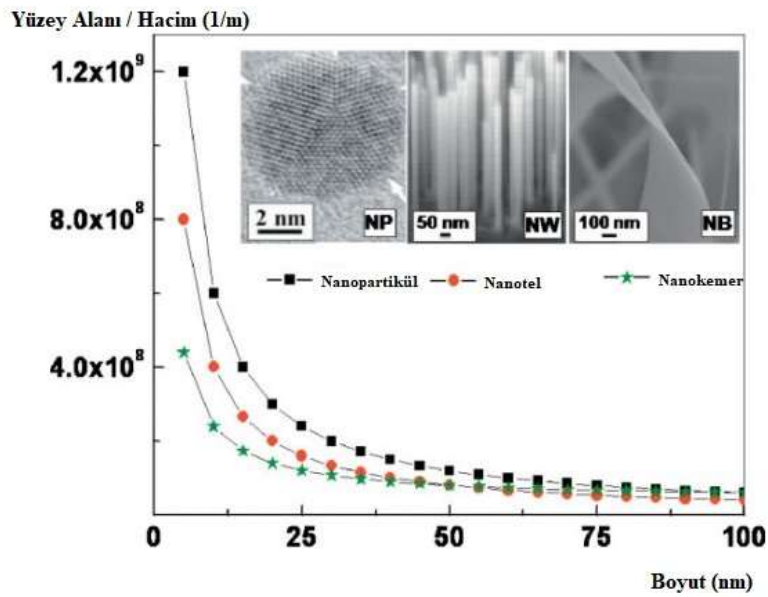
3. NANOTEL TABANLI NANOSENSÖRLER

Son yıllarda nanomateryal tabanlı sensörler ve nanosensörler hem bilimsel hem de endüstriyel açıdan önem kazanan bir konsepttir. Nano düzeydeki bu yapıların üzerine yapılan araştırmalar nanopartikül (127), nanokemer (128), nanoçubuk (129), nanotüp (130) ve nanoteller (131) üzerine yoğunlaşmıştır. Bu nanoyapıların yüksek alan/hacim oranı, hedef moleküllere benzer debye uzunlukları, minimum güç tüketimi gibi avantajlar sağlaması ve kolaylıkla mikroelektronik cihazlar içerisinde kullanılabilirliği fizik, kimya, biyoloji ve materyal bilimi gibi alanlarda yeni keşiflerin önünü açmıştır. Nanomateryal tabanlı optoelektronik cihazlar ve biyogeokimyasal sensörler gibi çeşitli uygulamalar ticari açıdan henüz kullanılmaları bile çalışmaları bildirilmiştir (132). Nanomateryallerin boyutlarının tespiti yapılan biyolojik ve kimyasal türlerin ve moleküllerin boyutlarına yakın veya benzer aralıkta olması bu materyallerin tekli molekül düzeyinde bile sinyal iletiminde kullanılabilmesini sağlar. Yüksek kristal yapısı, yüksek yoğunluk ve düşük enerji tüketimine sahip olmaları, alan/hacim oranlarının yüksek olması ve elektrostatik yüklerin görüntüleyebildiği bölgelerin uzunluğunun (debye uzunluğu) küçük ölçekte olması nanomateryallerin sensör uygulamalarında sağladığı ana avantajlarından biridir. Kullanılan nanomateryallerin boyutu kuantum tutulması sağlayacak kadar ufak olduğu durumlarda ayarlanabilir bant aralığı, optik kazanım ve yüksek hızda operasyon hızı gibi ek özellikler sağlayabilirler (133). Buna bağlı olarak tekli molekül tespitinin daha detaylı yapılabilmesi için sensörlerde nanotel materyallerin kullanımının araştırılmasında ve uygulanmasında artış gözlemlenmektedir (134).

Küçük boyutlu yarı iletken metal oksit nanopartiküller gaz tespiti için yüksek hassasiyet sağlamalarına rağmen yüksek sıcaklıkta uzun zaman çalıştırlarında oluşan kümeleşmenin artmasından dolayı performansları düşer. Bundan dolayı nanoteller gibi tek boyutlu, uzunluk/çap oranı 20 veya yüksek nanomateryallerin yeni nesil sensörlerde kullanımı daha uygundur (134).

Sensörlerde kullanılacak tespit materyalinin alan/hacim oranı, doku ve gözenek yapısı dahil olmak üzere tüm mikroyapısı materyalin tespit yeteneğine doğrudan etki eder. Sensör materyalinin belirli bir gaza karşı hassasiyeti partikül boyutu nano boyuta düştükçe artar. Nanomateryallerin sahip olduğu büyük

alan/hacim oranları, nanomateriyallerin elektriksel özelliklerini yüzeyde seçici bir şekilde tutulan hedef moleküllerin tespiti açısından belirgin bir şekilde artırır. Şekil 3.1’de nanopartikül, nanokemer ve nanotel olmak üzere seçilmiş nanomateriyallerin alan/yüzey oranlarının basit tahminleri boyut fonksiyonu olarak verilmiştir. İlavere Ag nanopartiküllerin iletim elektron mikroskop görüntüleriyle ZnO nanotel ve nanokemerlerin tarama elektron mikroskop görüntüleri eklenmiştir. En azından boyutlardan birinin 25 nm olduğu durumlarda alanın yüksek etkisi domine etmektedir. Bu durum sensör uygulamaları açısından değerlendirildiğinde nanoyapıların elektron-taşıma özellikleri etkilenecektir (134).



Şekil 3.1. Nanotel, nanokemer ve nanopartiküller için yüzey alanı/hacim oranının boyutla karşılaştırılması (134).

Nanomateriyal boyutlarından en azından birinin elektronların ortalama serbest yol büyüklüğünden küçük olduğu durumlarda gaz veya sıvı fazların kimyasal tutunması materyalde ölçülebilir direnç değişikliklerine neden olur. İnorganik nanotel ve nanokablolar tespit ve güç iletim sistemlerinde kullanılabilen eşsiz elektriksel ve optiksel özelliklere sahiptir. Örneğin yarıiletken nanokabloların boyutça ayarlanabilir emisyon özelliği biyolojik türlerin optik tabanlı tespitinin yapılmasında kullanılabılır. Nanotüp tabanlı ilk nanosensör tek bir partikülün karbon nanotüpün sonuna eklenmesi ve nanotüpün hem partiküllü hem de partikülsüz titreşimsel frekansının ölçülmesi şeklinde yayınlanmıştır (135). Bu

şekilde iki frekansın tutarsızlığından eklenen partikülün kütlesi hesaplanabilmiştir (134).

Nanotellerin sağladığı avantajlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. Toplu üretime uygun göreceli basit hazırlanma metotlarına sahip olması.
2. Boyutların yüzey-yük bölgesinin uzantına yakın boyutlarda olması.
3. Nanotellerin yüksek kristal yapıları nedeniyle stabil olmaları.
4. Hareketsel olarak hızlı reaksiyon sağlayabilmeleri için çok büyük alan/hacim oranına sahip olmaları.
5. Ultra yüksek hassasiyet, seçicilik ve potansiyel olarak seri üretim skalasında adreslenebilir sıralara sahip olabilmeleri.
6. Oda sıcaklığında gerçek zamanlı ve doğrudan elektrik sinyal iletimini sağlayabilmeleri (134).

3.1 Nanotel Sentezi

Yarıiletken nanoteller genel itibariyle yukardan aşağıya veya aşağıdan yukarıya olmak üzere sınıflandırılmış çeşitli metotlarla üretilirler (136). Yukarıdan aşağıya olan yöntemlerde nanoteller toplu materyallerin önceden belirlenmiş yüzey bölgelerinde imal edilirler ve litografi, gravür, katkılama, biriktirme gibi yöntemlerin kombinasyonlarından geçirilirler. Günümüzde nanotellerin litografi yöntemiyle üretimi nanometre düzeyinde yapılabiliyor olsa da atomik düzeyde sertleşmeyi arttırdığından nanometre düzeyinde genişlemeyi zorlaştırırlar (137). Ek olarak litografi çözünürlüğü iyileştirildikçe artan fabrikasyon maliyetleri yukardan aşağıya üretim metodunun kritik kısıtlayıcı faktörü olmuştur. Nanometre düzeyindeki kilit ölçümlerin iyice belirlenmesi ve sentetik nanotellerin atomik düzeyde pürüzsüz yüzeylerde kullanımıyla yukardan aşağı yaklaşımı, aşağıdan yukarı yaklaşımının sahip olduğu limit ve fonksiyonalliteyi aşma potansiyeline sahiptir (138). Son 20 yıldır değiştirilebilen boyuta, yapıya, hetero yapı modülasyonuna ve elektrik özelliklere sahip yarıiletken nanotellerin üretiminde yapılan ilerlemeler, bu nanotellerin yeni tür elektronik cihazların yapı taşı olarak kullanılabilmesine olanak sağlamıştır (139).

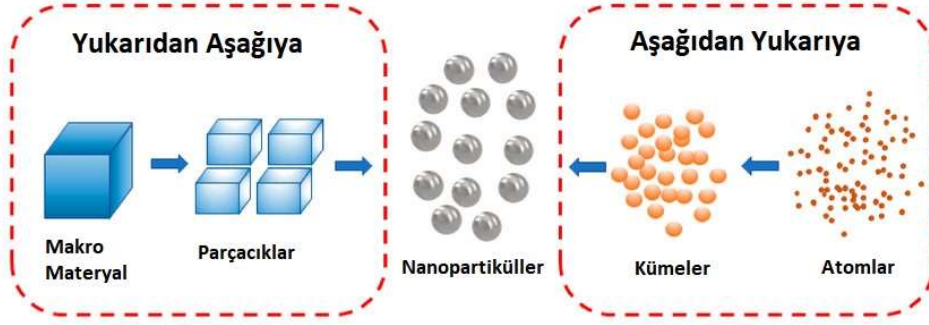
Büyüme parametrelerine farklı kontrol yöntemleri uygulanarak tek boyutlu nanoyapıların büyümesi/üretimi için birçok metot üretilmiştir. Bu metotlardan bazıları:

1. Seçili büyüme sağlanabilmesi için substratların anizotrop kristal yapısının kullanılması
2. Tohumların büyüme eğilimlerinin modifiye edilmesi için aşırı doyumluluğun kontrolü veya bir tohumun simetrisinin azaltılması için katı-sıvı arayüzün kullanılması
3. Tohumun çeşitli taraflarının büyüme oranının polar baş, bipolar hidrokarbon kuyruk yapısına sahip amfifil maddelerin kullanımıyla kinetik olarak kontrol edilmesi
4. Gözeneklerde tek boyutlu yapıların doğrudan formasyonu için şablonların kullanılması
5. Uzatılmış tek boyutlu yapıların oluşumu için kuantum noktalarının kendi kendine birleşimi (134).

Genel olarak nanotellerin sentezi çözelti-fazlı büyüme ve buhar-fazlı (katı hal) büyüme olarak sınıflandırılabilir. Çözelti-fazlı büyümedeki ana problem büyüme esnasında çözelti içinde kullanılan nanoyapıların serbest bırakılmasından sonra yüzeyi kirletmesidir. Buna ek olarak çözelti içindeki nanoyapıların kümelenmesi ve yığılması uygun bir yüzey pasifleştirme yöntemiyle yavaşlatılmalıdır. Metallerin, yarıiletkenlerin, yalıtkanların katı hal büyümesinde kullanılan termal buharlaşma ve karbotermal reaksiyonlar, metal organik kimyasal buhar-faz biriktirme, ark deşarjı, lazer ablasyonu gibi neredeyse tüm yöntemler buhar fazlı büyümede de kullanılır (140).

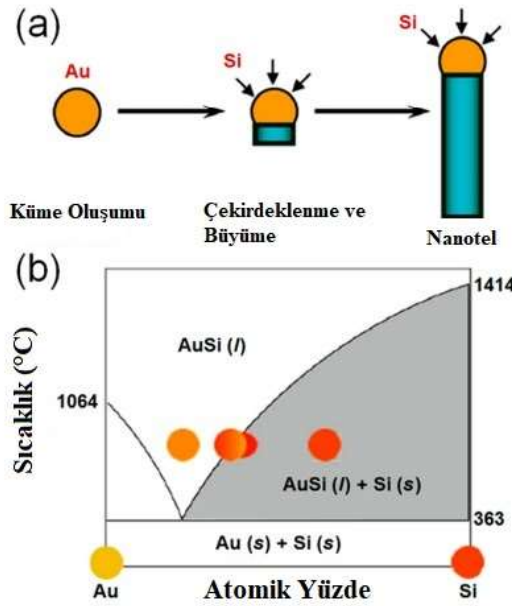
3.1.1 Aşağıdan Yukarıya Yaklaşımıyla Nanotel Sentezi

Aşağıdan yukarı nanotel sentezi genel olarak şablon kullanımıyla büyüme, buhar-faz büyüme ve çözelti-faz büyüme metotları olarak verilebilir (141). Bu sentetik metotlar arasından buhar-faz büyüme ve çözelti faz büyüme kullanılarak yüksek kristal yapılı, tek dağılımlı, kontrol edilebilir elektrik özelliklerine sahip nanoteller üretilebildiğinden bu iki metot en çok en dikkat çekenlerdendir (139,142,143).



Şekil 3.2. Aşağıdan yukarıya ve yukarıdan aşağıya nanomateriyal sentez şematigi (144).

Nanotellerin aşağıdan yukarıya buhar fazlı sentezi genellikle nanokümelerle katalize edilmiş buhar-sıvı-katı (VLS) yolu bulundurur (145). Nanotellerin VLS büyümesi boyunca, sıvı katalitik nanokümeler Şekil 3.3’de gösterildiği gibi tercihe göre eklenen kaynak materyal buharları yönlendirir ve çekirdeklenmeyi ve katı kristallerin kristallenmesini tek yöne doğru kısıtlar ve dolayısıyla tek boyutlu nanotellerin oluşumunu sağlar (139,146).



Şekil 3.3. Silikon nanotellerin VLS büyümesinin şematigi (139).

Şekil 3.3’ün (a) kısmında öncelikle sıvı AuSi alaşım damlacığı ilk ötektik sıcaklığın (363 °C) üzerinde üretilir. Buhar fazdan alaşıma sürekli olarak Si ilavesi yapılması aşırı doygunluğa neden olarak çekirdeklenmeye ve nanotelin tek yönlü büyümesini sağlar. (b)’de ise AuSi sistemin ikili faz diyagramı verilmiştir (139).

Özellikle altın (Au) gibi metal nanokümeler katalist olarak kullanılır. Yükseltmiş sıcaklıklarda silanın (SiH_4) ayrışmasından ortaya çıkan silikon (Si) ile Au nanopartikülünün üzerinde olduğu gibi buhar-faz sıvı metal-yarıiletken ötektik alaşımlar buhar-faz reaktifinin yüzeyde toplanmasıyla oluşur. Buhar-sıvı arayüzü aracılığıyla yarıiletken kaynak materyalin alaşıma sürekli olarak beslenmesi aşırı doyumluluğa neden olur ve sıvı-katı arayüzü oluşumu aracılığıyla sonraki yarıiletken materyal çökeltisinin oluşumunu sağlar. Buna bağlı olarak kristal yapıları nanotellerin büyümesi ötektik alaşıma buhar-sıvı arayüzündeki yarıiletken buhar reaktif materyallerinin transferiyle gerçekleşir. Ek olarak, VLS büyümesi boyunca metal nanokümeler nanotelin ucunda kaldıkça nanotelin çapı sıvı damlacığının boyutu ve sıvı-katı arayüz aracılığıyla kesin olarak belirlenebilir (139).

VLS büyüme mekanizmasıyla istenen herhangi bir nanotelin uygun katalistin ve sentetik koşullarının belirlenmesi yapılabilir. Öncelikle denge faz diyagramları metalin nanotel materyaliyle sıvı alaşım oluşturduğu nokta açısından incelenerek metal katalist seçimi yapılır (Şekil 3.3 (b)'de verilen AuSi çift faz diyagramında olduğu gibi). Sonrasındaysa sıvı alaşım ve katı nanotel materyalinin eşzamanlı mevcudiyetinin sağlanabilmesi için faz diyagramından spesifik sentez sıcaklığı ve kompozisyonu (metal katalist: nanotel materyali) belirlenir. Genellikle, öncü moleküller için sıvı alaşım nanokümleri katı hale göre çok daha yüksek yapışma katsayısına sahip olduğundan öncü moleküllerin ayrışmasını kolaylaştırır ve dolayısıyla reaktifin emilimi ve tek boyutlu kristallerin çekirdeklenmesi için ideal ortam oluşturur (139,147).

Paralel olarak, çözelti bazlı nanotel büyümesi görece düşük sentez sıcaklığı, düşük maliyet, potansiyel ölçeklenebilirliği nedeniyle önemli üretim metotlarından biridir (143). Örneğin çözelti-sıvı-katı (SLS) büyüme (148) ve süperkritik akışkan-sıvı-katı (SFLS) (149) büyüme, gaz fazda katalitik nanokümlerin büyüme mekanizmasından dolayı VLS büyümeye benzer. Bu durumda düşük erime sıcaklığına sahip metalik nanopartiküller çözelti içindeki metal organik öncülerin yıkımını katalize ederek yüksek kaliteli kristal yapıda nanotel oluşumu sağlar. Örneğin, tek dağılımlı Bi kümelerinin katalist olarak kullanılmasıyla 5-20 nm çapa sahip CdSe nanoteller, kadmiyum stearat ve $n\text{-R}_3\text{PSe}$ moleküllerinin (R = butil veya oktil) trioktilfosfan oksit çözücüsü içindeki 240-300 °C sıcaklıktaki reaksiyonuyla elde edilmiştir (150). Buna ek olarak, boyutsal ve morfolojik olarak kontrollü

yarıiletken nanoteller solvotermal ve hidrotermal sentezle elde edilebilir (151–153). Örneğin, yapılan bir çalışmada ortalama 25 nm çaplı, 30 µm uzunluklu CdS nanoteller etilendiamin ve dodekanetiyol çözücü karışımından elde edilmiştir (154). CdS nanotellerin büyümesi sırasında, ilk etapta kısa süreli katı-katı dönüşüm işlemi, sonrasında uzun süreli Oswald olgunlaşması süreci gözlemlenir. Ancak çözelti bazlı büyümeyle elde edilen nanotellerin elektronik özellikleri tam olarak karakterize edilememiştir (139).

Tablo 3.1. Yarıiletken nanotel üretiminde kullanılan sentetik metotlar (139).

Materyal	Sentetik Metotlar
Si	CVD, Plazma Zenginleştirilmiş CVD, MBE, Lazer Ablasyon, Süper Kritik Akışkan, Elektrodpozisyon, Islak Kimyasal Gravür
Ge	CVD, MBE, SLS ile çözelti sentezi, Süper Kritik Akışkan, Elektrodpozisyon
Si _x Ge _{1-x}	CVD, Lazer Ablasyon
SiC	CVD, Buhar-Katı Reaksiyonu, Ortalama Şablon Büyümesi
GaN	CVD, MOCVD, Plazma Destekli MBE, Lazer Ablasyon, Karbon Nanotüp Kısıtlamalı Reaksiyon, Islak Kimyasal Gravür
GaP	MOCVD, MBE, Lazer Ablasyon, SLS ile çözelti sentezi, Kimyasal Işın Epitaksisi
GaAs	CVD, MOCVD, MBE, Lazer Ablasyon, SLS ile çözelti sentezi
GaSb	CVD, MOCVD
InN	CVD, Plazma Destekli MBE, Orta Şablon Büyümesi
InP	MOCVD, MBE, Lazer Ablasyon, Kimyasal Buhar Taşınması, SLS ile çözelti sentezi
InAs	MOCVD, MBE, Lazer Ablasyon, Kimyasal Işın Epitaksisi, SLS ile çözelti sentezi
InSb	CVD, MOCVD, MBE, Kimyasal Işın Epitaksisi, Lazer Ablasyon, Elektrodpozisyon
Al _x Ga _{1-x} N	CVD, Plazma Destekli MBE
Al _x Ga _{1-x} P	MOCVD
Al _x Ga _{1-x} As	MBE, MOCVD

$\text{Ga}_x\text{In}_{1-x}\text{N}$	Plazma Destekli MBE
$\text{Ga}_x\text{In}_{1-x}\text{P}$	MOCVD, MBE
$\text{Ga}_x\text{In}_{1-x}\text{As}$	CVD, MOCVD, MBE
$\text{GaAs}_x\text{P}_{1-x}$	MBE, Lazer Ablasyon
$\text{GaAs}_x\text{Sb}_{1-x}$	MBE
$\text{InAs}_x\text{P}_{1-x}$	Lazer Ablasyon
$\text{InAs}_x\text{Sb}_{1-x}$	MOCVD, MBE
ZnS	CVD, MOCVD, Lazer Ablasyon, Hidrotermal, Solvotermal, Elektrodpozisyon
ZnSe	MOCVD, MBE, Lazer Ablasyon
ZnTe	MOCVD, MBE, Elektrodpozisyon
CdS	CVD, MOCVD, Lazer Ablasyon, Termal Buharlaşma, Hidrotermal, Solvotermal, Elektrodpozisyon
CdSe	CVD, MOCVD, Lazer Ablasyon, Solvotermal, Elektrodpozisyon
CdTe	CVD, MOCVD, MBE, Orta Şablon Büyümesi, Hidrotermal, Solotermal, Elektrodpozisyon
$\text{Zn}_x\text{Cd}_{1-x}\text{S}$	MOCVD
$\text{Zn}_x\text{Cd}_{1-x}\text{Se}$	MOCVD, MBE
$\text{Cd}_x\text{Hg}_{1-x}\text{Se}$	MBE
$\text{Cd}_x\text{Hg}_{1-x}\text{Te}$	MBE
$\text{ZnS}_x\text{Se}_{1-x}$	CVD
$\text{CdS}_x\text{Se}_{1-x}$	CVD, Lazer Ablasyon
ZnO	CVD, MOCVD, MBE, Termal Buharlaşma, Hidrotermal, Solvotermal, Elektrodpozisyon
SnO_2	CVD, Termal Buharlaşma, Buhar Transferi, Hidrotermal, Solvotermal
In_2O_3	CVD, Lazer Ablasyon, Termal Buharlaşma, Karbotermal Azaltma, Hidrotermal
Zn_2SnO_4	CVD, Termal Buharlaşma, Buhar Transferi, Hidrotermal, Solvotermal

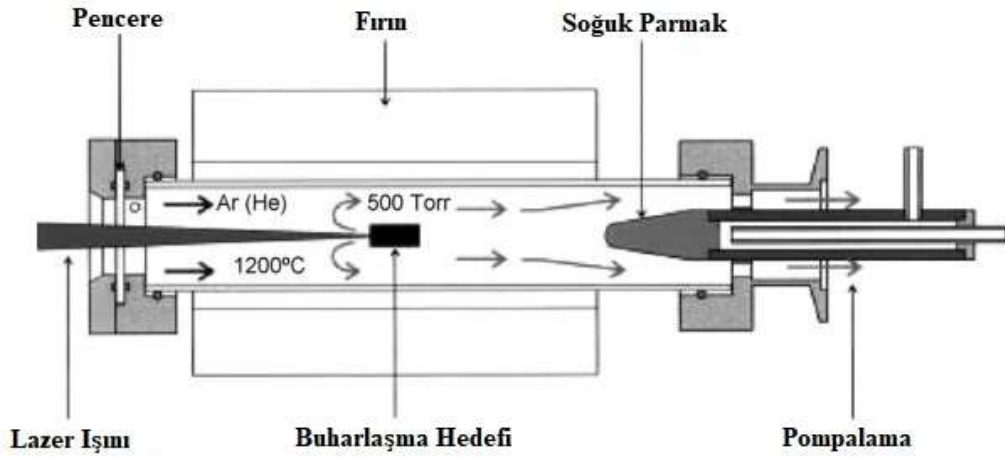
3.1.2 Lazer Ablasyon

Çok miktarda nanotelin katı haldeki kaynak materyallerden toplu olarak elde edilebileceği ultra-ince nanotel sentez yöntemlerinden biri de metal içeren katı hedeflerin lazer ablasyonudur (10,155,156). Si nanotellerin sentezinde olduğu gibi metal katalistlerin kullanıldığı durumlarda bu metodun, lazer ablasyon aracılığıyla üretilen buharın veya gaz kümelerinin öncelikle erimiş metal katalist içinde çözülmesi, sonrasında nanotelleri oluşturacak şekilde kristalize olması prensibine bağlı olarak VLS mekanizmasıyla ilişkilendirilmesi tavsiye edilir. Metal silisitlerin veya metallerin ultra küçük nanopartiküllerinin yüksek sayılarda elde edilebilmesi lazer ablasyonca sağlanan yüksek sıcaklıklardan dolayı mümkündür. Lazer ablasyonun desteğiyle bu ufak nanopartiküller çekirdeklenme ve nanotel büyümesi için kritik katalist görevi görür (157).

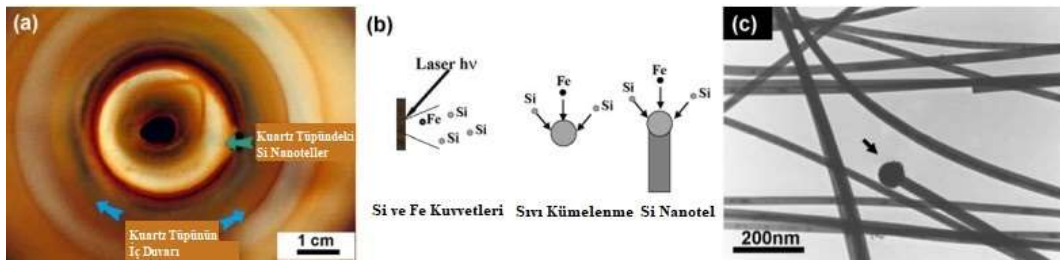
Kompleks kimyasal bileşikler içeren nanotellerin sentezi konusunda lazer ablasyon metodunun diğer metotlara kıyasla bazı eşsiz avantajları vardır. Ne kadar kimyasal element dahil olursa olsun, hedefin veya kaynak materyalin kristal formda hazırlanmasına gerek yoktur. Elementlerin basitçe karıştırılması kaynak materyal olarak kullanılabilmeleri için yeterlidir. Kaynak materyaller buhar faza ablasyon edilir ve kaynak materyallerle aynı kompozisyona sahip olmaya devam edebilir. Bu buhar faz nanotellerin çekirdeklendiği ve büyüdüğü alt tabakaya kolaysa transfer edilebilir. Yüksek enerjili lazer tarafından ablasyon edilen katı materyallerin ultra kısa zamanda termodengesizlik içinde buharlaşmasına uyumlu buharlaşma denir (158). Bu metot özellikle SiC nanoteller gibi yüksek erime sıcaklığına sahip nanotellerin sentezi yapılırken kullanışlıdır (159). Aynı zamanda çoklu komponentli ve büyüme esnasında doping yapılan nanotellerin sentezinde de etkilidir. Yüksek güçlü lazer tarafından buharlaştırılan molekül veya kümelerin 100 eV civarında kinetik enerjiye sahip olması kimyasal reaksiyonları büyük ölçüde güçlendirir ve dolayısıyla oksijen ve diğer gazlarda olduğu gibi düşük alt katman sıcaklıklarında nanotellerin kristal kalitesini iyileştirir. Bu özel teknik nanotel stokiyometrilерinin kontrolünde birçok pratik kullanıma sahiptir. Örneğin, termal CVD metoduyla ZnO nanotellerin büyümesi sırasında oksijen boşluklarının oluşması gibi kusurlar nanotelin optiksel (bant kenarı emisyonunun olmaması) ve elektriksel (toplu ZnO kristallerine nazaran düşük iletkenlik) özellikler bakımından fakirleşmesine neden olur. Bu kusurlar nanotelin büyümesinden sonra oksijenin

sertleştirilmesiyle kolayca ortadan kaldırılabilir. Öte yandan lazer ablasyon metoduyla üretilen ZnO nanoteller daha iyi optik özelliklere sahiptirler. Bir diğer örnekte lazer ablasyon metoduyla üretilen indiyum oksit nanotellerin belirgin bir şekilde daha yüksek hareketliliğe sahip olmasıdır (157,160).

Şekil 3.4'te lazer ablasyon metodunun deneysel şematiği verilmiştir. Deneyde kullanılan lazer, Nd:YAG, femtosaniye, atomsal lazer gibi herhangi bir yüksek güçlü dalgalı lazer olabilir (10,161,162). He, H₂, N₂ gibi farklı tipte ortam gazlarının kullanılması nanotellerin çapını ve optiksel özelliklerini etkileyebilir (163). Deneydeki hedef materyalin etrafındaki sıcaklık 1200 °C civarındadır. Hedef materyal yüksek saflıkta Si tozunun Fe, Ni ve Co (yaklaşık 0.5%) karışımından oluşmaktadır. Lazer ışını (1 mm x 3 mm) hedefin yüzeyine odaklanmıştır. 1 saatlik lazer ablasyon sonucu Si nanotel ürünleri Si alt katmanında veya sıvı soğutmalı parmağın yanındaki kuartz tüpün iç duvarında birikir. Nanotelin büyüdüğü bölgenin etrafındaki sıcaklık ortalama 900-1000 °C'dir. Si nanotellerin büyüme oranı ise yaklaşık 10-80 um/s hıza sahiptir (157).



Şekil 3.4. Si nanotellerin lazer ablasyonla sentezinin deneysel kurulumu (157).



Şekil 3.5. (a) Si nanotel ürünü. (b) Sıvı kümelerden Si nanotel oluşumu. (c) Metal damlacıklar tarafından katalize edilmiş Si nanotellerin TEM görüntüsü (157).

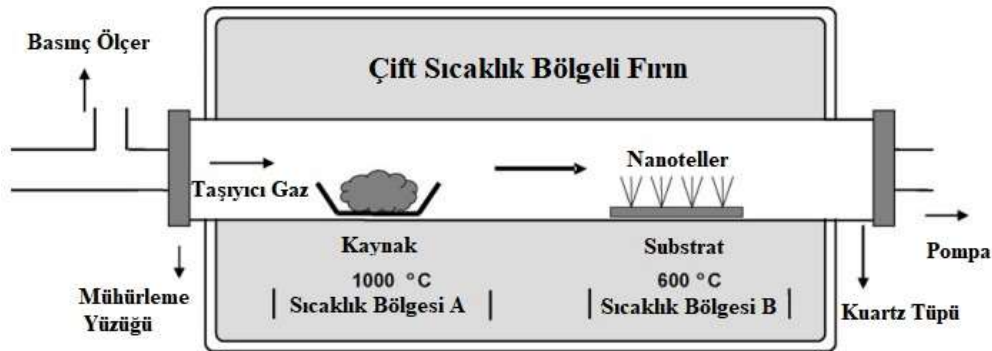
Lazer ablasyonla kümeleşmeleri için hedeften metal tozlar buharlaştırılır. Yarı sıvı halde bulunan bu kümeler reaktifin emilimi için enerjisel açıdan uygun reaksiyon bölgeleri oluştururlar. Şekil 3.5 (b)'de de gösterildiği gibi aşırı doyumluluğa ulaşıldığında kaynak materyalin kristallenebilmesi için çekirdeklenme bölgesi oluştururlar. Sonrasındaysa istenen yöne doğru tek boyutlu büyüme reaktifin etkisiyle başlar. 0.5%-1% Si toz içeren hedefinin lazer ablasyonu ile elde edilen Si nanoteller aşırı derecede uzun ve düz olurlar. Nanotellerin tipik çapları 10-50 nm civarındadır. Şekil 3.5 (c)'de görülebileceği gibi her nanotelin uç kısımlarında metal katalistler bulunur. Lazer ablasyon esnasında reaksiyon termodinamiksel denge koşulları altında değildir. Ultra ufak boyutlu metal katalistler ve dolayısıyla 10 nm çapından küçük nanoteller bu metotla üretilirler. Lazer ablasyon metoduyla Si nanotellerin büyümesi lazer ışınının gücü, vakum, taşıyıcı gazlar ve sıcaklık gibi birçok faktöre bağlıdır. Saatte 500 mikro metre hızlarda Si nanotellerin lazer ablasyonla büyümesi klasik VLS büyümeye göre çok daha hızlı gerçekleştiği görülmüştür (157).

Nanotellerin lazer ablasyon ile üretimi herhangi bir metal katalist kullanmadan da diğer materyaller için yapılabilmektedir. Bu materyallere metal oksitler, bazı yarı iletkenler ve karmaşık stokiometriye sahip çoklu bileşikli materyaller dahildir. Bu materyallerin büyümesine kendi kendine katalizlenen büyüme denir. Bu nanotellerde belirgin katalistler gözlemlenmese de kaynak materyaldeki metal elementlerin katalist gibi davranmaları mümkündür. Örneğin, ZnSe kristal yüzeyinin lazer ablasyonu efektif katalist olarak davranabilecek Zn kümelerinin oluşumunu sağlayabilir. Benzer kendi kendine katalizörlü VLS büyümenin örneği GaN ve ZnO nanotellerde de görülmektedir (164,165). YBCO (İtiryum-baryum-bakır-oksijen) gibi çok bileşikli nanoteller $YBa_2Cu_3O_7$ 'nin oksijen atmosferindeki lazer ablasyon senteziyle elde edilebilmiştir (157,166).

3.1.3 Termal Buharlaşma

Nanoteller ve nano-dörtayaklılar, nanoşeritler, tarak şekilli yapılar gibi morfolojik olarak ilginç nanoyapılar katı kaynak materyallerin termal buharlaşmasıyla elde edilebilirler (167,168). Deneysel kurulum Şekil 3.6'te verildiği gibi oldukça basittir. Sıcaklık gradyanı ve vakum durumu bu metotla nanotellerin oluşturulması için kritik olan iki parametredir. Bu metot için uygun olan kaynak materyaller ZnO, SnO_2 , In_2O_3 , VO gibi metal oksitler ve bazı

yarıiletkenlerdir (159,169). Bu nanotellerin üretimi, ticari metal oksit tozlarının yüksek sıcaklıklarda vakum altında veya negatif basınçla inert gaz atmosferinde buharlaştırılmasıyla gerçekleştirilir. Nanoteller, materyallerin buhar fazdan çöktüğü düşük sıcaklık bölgesinde üretilirler. Metal katalist yoksunluğunda doğrudan buhar fazda üretilen nanotellerin buhar-katı (VS) büyümesiyle oluştuğu düşünülür. Bazen kaynak materyallerin buhar fazının oluşabilmesi için vakum koşulları gerekir. Bunun nedeni bazı materyallerin normal atmosfer koşullarında süblime olamamasıdır. Normal atmosfer koşullarında buhar kaynak materyallerinin üretilmesinin efektif bir yolu kaynak materyallerle etkileşime girebilecek ek materyallerin eklenmesidir. Örneğin, ZnO tozu 1000 °C'de normal atmosferde süblime olmaz. ZnO kaynağına karbon tozu eklenmesiyle, Zn ve ZnO buhar fazları 1000 °C'de kolaylıkla elde edilebilirler. ZnO nanoyapıların birçoğu düşük sıcaklık bölgelerinde büyütülebilirler. Bu durumda vakum koşulları, taşıyıcı gazlar ve katalistlere gerek kalmaz. Sıcaklık farklı ZnO nanoyapılarının oluşumundaki kritik bir faktördür (157,170).



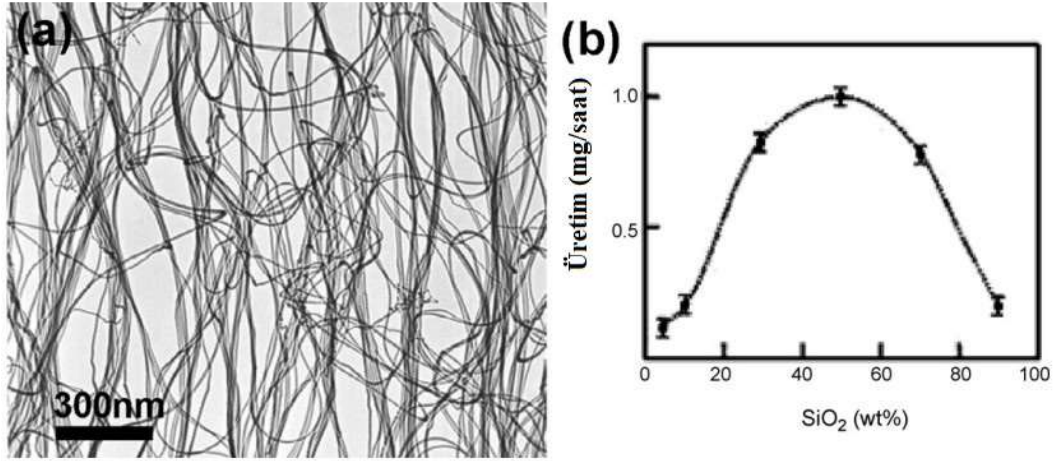
Şekil 3.6. ZnO nanotellerin termal buharlaşma metoduyla üretiminin deneysel kurulumu. Kaynak materyal ZnO veya ZnO ve karbon karışımıdır. Farklı sıcaklık bölgelerinde farklı tür nanoyapılar üretilir (157).

3.1.4 Oksit Destekli Büyüme (OAG)

Metal katalistlerin kullanılmadığı termal buharlaşma metodunun kullanılmasıyla elde edilen birçok nanotelin büyüme mekanizması genellikle iyi anlaşılamamaktadır. İçerisinde metal elementlerin bulunmadığı bazı özel materyaller oksit ayrışmalarıyla nanoteller haline getirilebilirler. Şekil 3.7 (a)'da gösterildiği gibi Si nanotellerin büyümesinin SiO₂ kullanılarak iyileştirilebildiği konusunda çalışmalar mevcuttur (171). Dolayısıyla oksit destekli büyüme (OAG)

adı verilen yöntem yalnızca Si değil, aynı zamanda Ge ve grup III-V yarıiletken nanotel büyümesinin de deneysel olarak açıklanabilmesini sağlamıştır (172,173). Şekil 3.7 (b)'de gösterildiği gibi, kaynak materyal içerisinde SiO_2 bulunması Si nanotel üretim verimliliğini oldukça artırır. 50% SiO_2 ve 50% Si içeren kaynak toz kullanılarak oluşturulan Si nanotel miktarı, metal içeren hedef kullanılarak oluşturulan miktardan 30 kat daha fazladır (157,174).

OAG reaksiyonları ne kaynak materyal ne de nanotelin içerisinde metal elementleri veya katalistlerin bulunmamasından ötürü özeldir. Başlangıç materyali oksit formda olup nanotelin kendisiyse oksit formda bulunmaz. SiO_2 'nin OAG ile kullanımındaki nanoteller saf Si tabanlıdır ve silikonun kendisinde herhangi bir katalitik etki bulunmamaktadır. Bu Si nanotellerin Si oksitler yardımıyla oluşabildiği anlamına gelir. Yüksek saflığa sahip SiO tozunun veya Si ve SiO_2 (1:1 oranında Si, SiO_2 ile etkileşime geçip SiO veya Si_xO buhar faz oluşturur) karışımının kuartz tüpte (vakum basıncı 10 Torr'dan az olacak şekilde) mühürlenip önceden ısıtılmış fırına (1250–1300 °C) yerleştirilmesiyle OAG modeli test edilmiştir (175). Testte herhangi bir özel ortam gazı kullanılmamıştır. Kuartz tüpün bir kısmı kaynak materyal ve nanotel oluşum bölgesi arasındaki sıcaklık gradyanının oluşturulabilmesi için dışarda bırakılmıştır. Sünger şekilli Si nanoteller tüpün 800-1000 °C'lik soğuk kısımlarında 30 dakikalık tavlama işlemi sonucunda bol miktarda üretilirler. Benzer bir termal buharlaşma deneyi 1950 yılında gerçekleştirilmiştir (158,176). Biri SiO, diğeryse “açık kahverengi gevşek” materyal olarak tanımlanan iki materyal 800-1000 °C'lik sıcaklık aralığında elde edilmiştir. X-ışını difraksiyonlarıyla belirlenen bu açık kahverengi yapının Si yapıları olduğu tespit edilmiştir (176). Deneyin yapıldığı yıllarda Si nanotellerin gevşek yapılardaki mevcudiyeti ne yazık ki tanımlanamamıştır (157).



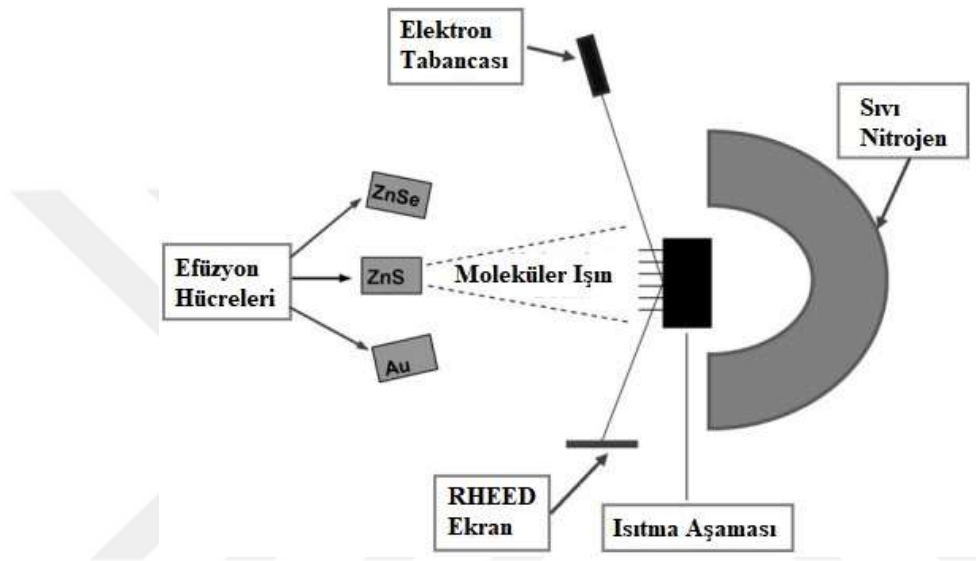
Şekil 3.7. (a) Oksit destekli büyüme yöntemiyle sentezlenmiş Si nanoteller. (b) Si nanotel üretiminin hedefteki SiO₂ oranıyla karşılaştırılması (157).

OAG metodunun ana avantajları metal katalist içermemesinden dolayı nanotellerin son derece saf olmaları ve OAG için deneysel kurulumun lazer ablasyona son derece benzemesinden ötürü nanotel dopinginin kolayca yapılabilmesidir. Doping katı katkı maddelerinin lazer ablasyonu yardımıyla nanotel büyümesi esnasında kolayca yapılabilir. Bu metot kullanılarak üretilen nanoteller yaklaşık 20 mm çap ve birkaç yüz mikro metre uzunluk olmak üzere oldukça düzgün ebatlara sahiptir (157).

3.1.5 Moleküler Işın Epitaksisi (MBE)

2000’li yıllardan beri MBE tekniği VLS büyüme mekanizması taban alınarak Si, grup II-VI ve III-V bileşik yarıiletken nanotellerin üretiminde kullanılmaktadır (177–180). MBE teknikleri ideal temiz büyüme ortamı sağladığından ötürü atomik yapı, doping durumları ve hetero yapısallık daha iyi kontrol edilebilir. VLS ile beraber bu teknik yüksek kaliteli yarı iletken nanotellerin üretiminde kullanılabilir. Diğer sentez metotlarından farklı olarak MBE ultra yüksek vakum koşullarında uygulanabilir. 10⁻⁵ Torr altındaki vakum koşullarında kaynak moleküllerin ortalama serbest yolu (the mean free path) yaklaşık 0.2 metredir. Şekil 3.8’de de gösterildiği gibi efüzyon hücrelerinden buharlaşan kaynak atom ve moleküller doğrudan substrata hedefli bir ışın gibi davranır. Yüksek enerjili elektron kırınımının yansımaları, Auger elektron spektroskopisi ve yüzey araştırma teknikleriyle büyüme, yüzey yapısı ve kirlenme tam yerinde gözlemlenebilir. MBE’nin diğer metotlara göre sağladığı avantajlar aşağıda verildiği gibidir (157):

1. Materyal yüzeylerinin kirlenmesi/oksitlenmesi ultra yüksek vakum koşullarıyla azaltılabilir.
2. Düşük büyüme sıcaklığı ve büyüme hızı nanoyapılarda karşılıklı difüzyonu önler.
3. Büyümenin istenen tam noktalarda gözlemlenebilmesinin mümkün olması.
4. İçsel nanotel büyüme olayları tüm büyüme parametreleri istenilen şekilde ayarlanabildiği için ayrıca incelenebilir (157).

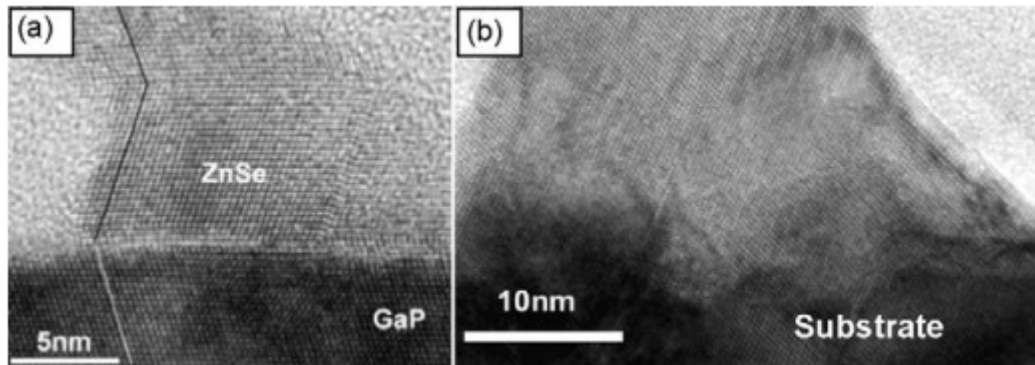


Şekil 3.8. MBE büyüme mekanizması (157).

Klasik VLS reaksiyonlarda hedef moleküllerin katalitik ayrışması için metal partiküller gereklidir. Ancak MBE büyümesinde, ayrışma için herhangi bir molekül ve öncüye (precursor) gerek yoktur. Metal partiküllerin fonksiyonu, buhar fazdan veya substrat yüzeyden atomların Emilimi ve partikül-substrat arayüzünde kaynak materyallerin kristallenmesinin sağlanması olmak üzere iki katlıdır. Islak kimyasal temizleme (wet-chemical cleaning) işleminden sonra substratın deoksidize edilmesi gerekir. Substrat üzerindeki oksit tabaka nanotel büyüme yönünü etkilediğinden substrat deoksidasyonu önemlidir. Deoksidasyon sıcaklığı kullanılan substratlara göre değişiklik gösterir. Örneğin, GaP substratının 600 °C’de tavlanması (annealing) gereklidir. ZnSe ve ZnS Grup II-VI nanotellerin sentezi bileşik kaynaklı efüzyon hücrelerinin 500 °C üzeri sıcaklıklarda kullanılmasıyla yapılır (178). Büyüme esnasındaki yüksek enerjili elektron kırınım paternlerinin yansımalarının yerinde gözlenmemesiyle Au nanopartiküllerin bu sıcaklıklarda erimiş halde olduğu görülür. Pratik uygulamalarda Au nanopartiküllerinin erimiş damlacıklar

halinde bulunmasına gerek yoktur. Aksine, nanoteller ötektik noktanın altındaki sıcaklıklarda da büyütülebilirler. Ancak substrat yüzeyinde kaynak atomlarının birikmesi düşük sıcaklıklarda artacaktır. Dolayısıyla yüzey difüzyonu önemli bir mekanizma haline gelir. Atomik fazlalıklar erimiş metalik partiküllerin veya bu partiküllerdeki erimiş arayüzlerin düşük enerjili katmanlarına atılırlar (157).

Büyüme sıcaklığı yüksek kaliteli ZnSe nanotellerin oluşumu için kritik bir faktördür. Öte yandan, ZnSe'nin substrat üzerinde birikmesi, substrat sıcaklığı 300°C'nin üzerinde olduğu durumlarda kısıtlanmıştır. Bu nedenle Şekil 3.9 (a)'da da gösterildiği gibi substratın taze yüzeyinde neredeyse hiç ZnSe birikimi meydana gelmez. Bununla beraber, substrat üzerindeki Au alaşımlarının aktivasyonu ve substrat üzerinde ZnSe nanotellerin epitaksiyel olarak büyümesinin kataliz edilebilmesi için belirli bir sıcaklık gerekir. Yüzey erime efektinden dolayı ZnSe nanotellerin 390 °C gibi düşük sıcaklarda üretimi mümkündür. Bu durumda ZnSe'nin substrat üzerinde birikimi Şekil 3.9 (b)'de de gösterildiği gibi önemlidir ve nanotellerin kalitesi daha yüksek sıcaklıklarda üretilen nanotellere kıyasla daha düşüktür. Bu nanoteller birleşme hatası, çiftleşme gibi yüksek yoğunluklu kusurlar içerirler. Ancak, gereğinden yüksek büyüme sıcaklıkları Au katalistlerinin kabalaşmasına (coarsening) neden olarak eşit çaplı olmayan ZnSe nanotellerin üretime sebep olurlar. Nanotellerin büyüme hızları genel olarak sabit sıcaklıktaki ZnSe akısına bağlıdır. 530 °C'de ZnSe nanotellerin büyüme hızı yaklaşık 0.1 nm/s'dir (157,178).



Şekil 3.9. Substrat üzerindeki arayüz yapılarının TEM görüntüsü. (a) Yüksek büyüme sıcaklığında substrat yüzeyinde kaynak materyal birikiminin olmaması (b) Düşük büyüme sıcaklığında substrat üzerindeki kaynak materyal birikimi (157).

3.1.6 Kimyasal Işın Epitaksisi (CBE)

CBE, moleküler ışın epitaksisinin hibrid bir şeklidir. MBE'den farklı olarak sadece katı kaynakların değil, gaz kaynaklarında yüksek sıcaklıklarda buharlaştırılmasıyla kullanılabilirler. CBE ultra yüksek vakum koşullarında uygulanan bir metottur ve dolayısıyla moleküler çarpışmalar arasındaki ortalama uygun yol (mean free path) uzunlukları kaynak girişi ve substrata göre daha uzun olur. Kaynak materyaller gaz halinde (gaz moleküllerinde çarpışma görülmez) ve ışın formunda reaksiyon çemberine oda sıcaklıklarında uygulanır. Au katalizörlü CBE kullanımıyla yaklaşık 40 nm çapa sahip tek boyutlu hetero yapıli nanoteller (InAs/InP) üretimi yapılmıştır (180). Bu metotla 1.5 nm inceliğe sahip son derece ince InP bariyer katmanları ve mükemmel arayüz yapıları elde edilebilmiştir. CBE ve MBE metotlarıyla elde edilen nanotellerin büyüme yönü ve kusur yoğunluğu birçok faktöre bağlıdır. Şekil 3.9 (a)'da görüldüğü gibi çiftleşme ve istiflenme hataları ince nanotellerde en sık görülen kusurlardır ve nanotelin büyüme doğrultusunu değiştirirler. ZnSe nanotel büyümesi açısından büyüme sıcaklığı ve kaynak elementlerin oranı kusurlara neden ana faktörlerdir. Kusur yoğunluğu ek olarak büyüme doğrultusuna da bağlıdır. Çapı 10 nm'den az ultra ince nanotellerin ve büyümeleri $[0\ 0\ 1]$ yönünde olan nanotellerin diğer doğrultudaki büyümelere kıyasla daha az kusur içerdiği gözlemlenmiştir (157).

3.1.7 Çözelti Bazlı Metotlar

Yüksek üretim verimi, düşük maliyet ve kolay fabrikasyon, çözelti bazlı metotların (sulu ve hidrolitik olmayan ortamda) nanotel sentezinde kullanımındaki ana avantajlardır. Çözelti bazlı metotlarla, metal, yarıiletken ve oksit bazlı nanomateriyallerin toplu üretimi, uygun tekrar üretilebilirlik ve mükemmel şekil/yapı kontrolüyle yapılabilir. Özellikle bu teknik nanokristaller ve diğer fonksiyonel materyallerin bir araya gelmesi prensibiyle nanoelektriksel ve biyolojik sistemlerde kullanılmak üzere hibrid nanoyapıların üretilmesinde kullanılır. Sulu ortamda sentezlenen nanokristallerin kristallliği az olmasına rağmen yüksek sıcaklık ve hidrolitik olmayan ortamlarda sentezlenen nanokristallerin kristal yapı kalitesinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (181,182). Çözeltiden nanotellerin oluşturulabilmesi için metal tohumlardan metal katalizörlü SLS büyüme, termodinamik ve kinetik kontrol ile kristallerin anizotropik büyümesi gibi metotlar üretilmiştir (157,183).

Çözelti yöntemiyle büyütülen nanotellerin birçoğu yapısal direktörlerce yönlendirilir. Bunlar yüzey aktif maddeler ve organik katkı maddeleri gibi “yumuşak şablonlar” olabileceği gibi nano boyutlu kanallar, iz kazınmış gözenekli polimer zarlar ve nanokanal içeren özel kristaller içeren anodik alüminyum oksit zarlar gibi “sert şablonlar” da olabilirler (184). DC veya AC elektrokimyasal depozisyon aracılığıyla sert şablonların nanokanallarına çeşitli materyaller eklenebilir (185). Bazı durumlarda nanokanal duvarlarının kimyasal özelliklerinden dolayı buhar molekülleri seçici olarak kanallara difüze edebilirler (186). Yapısal direktörlerin yardımı olmadan, farklı yüzey enerjileriyle başlatılan anizotropik kristal büyümeleri ince uzun nanokristal oluşumuna neden olabilir. Ancak yüzey enerjilerindeki farklılıklar birçok materyal için uzun nanotellerin anizotropik büyümesine neden olacak kadar büyük değildir. Çözelti reaksiyonuna yüzey aktif maddelerin eklenmesiyle bazı nanokristallerin yüzeyleri kontrol edilebilir. Katkı maddeleri seçici olarak belirli nanokristal yüzeylerine bağlanarak bu yüzeylerdeki büyümeyi azaltabilirler. Bu seçici kısıtlama mekanizması nanokristallerin sadece belirli bir yönde büyümesini başlatır ve doğrultu boyunca nanoteller oluşur. Seçici kısıtlama mekanizmasının kullanımı metal, metal oksit ve yarıiletken nanotellerin oluşumunda kullanılabilmektedir (187–189).

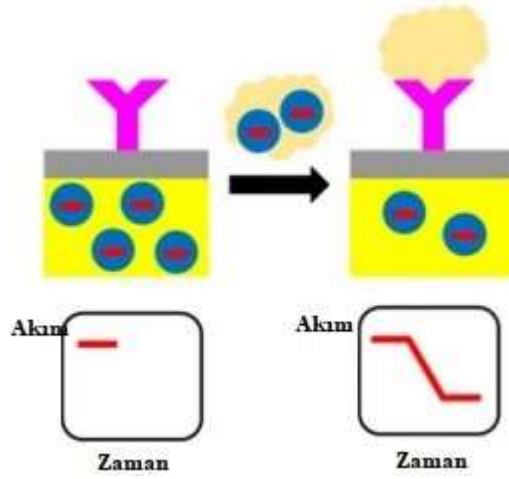
3.2 Nanotel Alan Etkili Transistörler (FET)

Nanotel alan etkili transistörler (FET’ler), Şekil 3.10’da gösterildiği gibi kapı, kaynak, drenaj ve gövdeden oluşan standart düzlemsel FET’lerden esinlenerek oluşturulan nanotel tabanlı nanosensörlerdir. Metalik bir materyalle gövde üzerindeki kaynak ve drenaj mikro veya nano düzeyde imal edilirler. SiO₂ gibi son derece ince izolasyon katmanına sahip olan kapı, kaynak ve drenaj arasında üretilir ve kaynak ve drenaj arasındaki iletkenliğin ayarlanabilmesi için elektrik potansiyelinde farklılıklar oluşturur (19). Elektrik potansiyelindeki bu farklılıklar genellikle dış bir voltajın uygulanmasıyla oluşur. Kimyasal veya biyolojik olarak yüklenmiş türler de yüklü türlerin kapıya bağlanmasıyla potansiyeli ve dolayısıyla iletkenliği değiştirebilirler. Yüklü türlerin birikimiyle yapılan bu tür elektriksel tespitin çalışmaları 1972 yılında yapılmıştır (190). Ancak bu tür bir tespit mekanizması düşük hassasiyetten dolayı çok fazla örnek gerektirdiğinden düzlemsel FET sensörlerin birçok uygulamada kullanımını engeller (14).



Şekil 3.10. Nanotel ve standart FET yapı farklılıklarının şematiği (14).

Şekil 3.10’da görüldüğü gibi nanotel FET’lerde yüklü kanal ve kapı yerine nanotel ve reseptörler kullanılır. FET’lerin yapıları farklı olsa da nanotellerin iletkenliğinin yüklü türlerin dış etkileriyle kontrol edilmesi prensibi değişmediğinden çalışma mekanizmaları aynıdır. Yarı iletken nanotellerin birçok farklı materyalle üretimi mümkün olsa da silikon ve silika nanoteller standart CMOS (tamamlayıcı metal oksit yarıiletken) teknolojisiyle uyumluluğu nedeniyle daha çok kullanılırlar (191). Silikon yüzey üzerindeki oksit tabakanın izolasyon katmanı olarak kullanılmak üzere natürel olarak oluşabilmesi ve silikon ve silika yüzeylerin kolayca modifiye edilebilmesi FET’lerde bu materyallerin kullanımının ana avantajlarıdır. Silikon ve silika yüzeyler biyomoleküllere karşı tepkisiz olduğundan, yüklü biyomoleküllerin izolasyon tabakası üzerindeki birikimi nanotellerin iletkenliğini etkilemez (192). Bu nedenle yüzeyin fonksiyonun artırılması ve DNA, RNA, virüsler gibi spesifik yükteki türlerin tespitinin yapılabilmesi reseptörlerin yüzeye eklenmesi gereklidir. Nanotel FET’lerin işlevselleştirilmesiyle nanotellerle çevrili izolasyon katmanının yüzeyiyle biyomoleküller arasında kimyasal bağlantılar yapılabilir. Sonrasındaysa toplanan türlere bağlanan reseptörler nanoteller üzerinde bir elektrik alan oluşturarak nanotellerin iletkenliğini etkilerler. Türler giriş sinyali olarak düşünülürse, giriş sinyallerinin iletkenlikteki değişimlere çevrilmesini sağladıkları için reseptörler, kapıya benzer bir işleve sahip olur (14).



Şekil 3.11. Nanotel sensörlerin çalışma prensibinin gösterimi. Reseptörlerin yüklü molekülleri yakalamasıyla nanotel iletkenliğinde oluşan değişim (14).

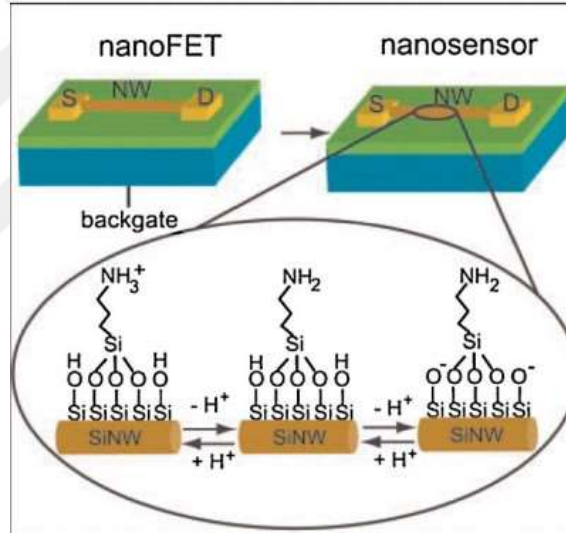
Şekil 3.11’da nanotel sensörlerin çalışma prensibi gösterilmiştir. Negatif yüklü türlerin sulu ortamda reseptöre bağlanmasıyla silikon nanotel FET yüzeyinde pozitif yükler üretilir. Pozitif yüklerin üretimi elektronların yok olması (negatif yüklü taşıyıcılar) veya boşlukların ortaya çıkması (pozitif yüklü taşıyıcılar) olarak değerlendirilebilir. Böylece kaynak ve drenaj arasındaki iletkenlik değiştirilir. N-tipi silikon nanotellerde yük taşıyıcılar elektronlar olduğundan iletkenlik düşecektir. Tam tersi olarak p-tip silikon nanotellerdeyse yük taşıyıcılar boşluklar olduğu için akım yükselecektir. Silikon nanotel FET’lerin iletkenliğinin gerçek zamanlı ölçümü için yarıiletken parametre değerlendiriciler kullanılabilir (193). Elektrik devrelerindeki klasik FET’lerin aksine nanotel FET’ler genellikle AÇIK koşulda bulunurlar ve DC akımın geçişine her zaman izin verirler. Tekli sensör cihazlarında, çoklu nanotellerin türlerin birikimine daha duyarlı oluşundan ve ortalama olarak daha düşük istatistiksel gürültüye maruz kalmalarından dolayı, nanoteller dizi halinde kullanılırlar (15). Nanotellerin iletkenliğini etkileyen bir başka faktörse izolasyon katmanını yüzeyindeki yük çeşitliliğidir. Çözücülerin pH değeri nanotellerin yüzey yükünü etkileyerek iletkenlikte değişimlere sebep olurlar (192). Aynı çözeltilerin farklı pH değerlerindeki ölçüm verileri farklılık göstereceğinden, pH değeri nanotellerin tespit keskinliği konusunda önemli bir etkindir (14).

Karşı iyon yoğunlaşma efekti (counterion condensation effect) nanotellerin iletkenliğini değiştirebilen bir başka faktördür. Örneğin, çözücüdeki bağlı

moleküller, negatif yüklü olduğu durumlarda elektrostatik etkileşimlerden dolayı pozitif yüklü karşı iyonlarla çevreleneceklerdir. Belli uzunluklarda karşı iyonların pozitif yükleri hedef biyomoleküllerin negatif yüklerine çekilecektir. Bu uzunluğa debye uzunluğu denir ve λ_D sembolüyle gösterilir. Debye uzunluğu, çözeltideki yük taşıyıcılarının net elektrostatik etkisinin ve bu etkinin iletilebildiği uzaklığın hesaplanmasında kullanılır. Bu nedenle debye uzunluğu elektrostatik sistem içerisindeki hedef moleküllerce üretilen sinyallerin ayırtılabilirliğinin sağlanması için sensör uygulamalarında kritik bir öneme sahiptir. Stern ve grubu çözelti debye uzunluğunun dikkatlice kontrolünün makromoleküllerin seçici ve açık tespitinin yapılabilmesi için kritik olduğunu açıklamıştır (194). Debye uzunluğu boyunca analitlerin elektrostatik etkileşiminden ortaya çıkan pozitif yükler, negatif yüklü molekülleri dengeleyerek elektriksel nötr konuma geçilmesini sağlayarak nanotelin iletkenliğinin değişmesini önler. Bundan dolayı sadece debye uzunluğu içerisindeki hedef moleküller iletkenliği etkileyebilir. Ek olarak, negatif yüklü moleküllerin tespit edilebilirliği debye uzunluğu kısaltıkça azalır (195). Yeterince uzun debye uzunluklarında yüklü moleküller yüksek hassasiyetle tespit edilebilir. Nanotel sensör dizaynı yapılırken, en uygun debye uzunluğunun bulunması ana parametrelerden biri olduğu gibi uzun debye uzunlukları karşı iyon etkisinin küçük olmasını garantiler (196). Nanotel sensörler için debye uzunluğu, I çözücü çözeltisinin iyonik gücü olmak üzere, yaklaşık olarak $\lambda_D \approx 0.304I^{-0.5}$ olarak bulunabilir (197). Denklemden gösterildiği gibi, iyonik güç azaldıkça debye uzunluğu artar. Bundan dolayı, nanotel sensörlerin duyarlılığı, iletkenliği az çözücülerde, iletkenliği yüksek çözücülere kıyasla daha iyidir (14).

2001 yılında Lieber grubu Si nanotellerce oluşturulan FET sensörlerin kimyasal ve biyolojik türlerin gerçek zamanlı ve doğrudan tespitinin sulu ortamlarda yapılabilirdiğini bildirmiştir (191). Proton, streptavidin, antikor ve kalsiyum iyonlarının, amin/oksid, biyotin, antijen veya kalmodulinle işlevselleştirilmiş boron dopingli p-tip Si nanotellerle tespiti sağlanmıştır. Gösterilen tüm örneklerde silikon nanotel FET'lerin yüksek ve keskin hassasiyete sahip olduğu gözlemlenmiştir. Örneğin, APTES (3-aminopropyltriethoxysilane) işlevselleştirilmiş Si nanotellerin yüzeydeki yük dağılımından ötürü pH'a bağlı lineer iletkenlik değişimi gösterdiği gözlemlenmiştir. Biyotinle işlevselleştirilmiş Si nanoteller konsantrasyonun pikomolar aralığa düştüğü durumlarda bile

streptavidine karşı çok yüksek hassasiyet göstermiştir. Antikor ve Ca^{2+} tespiti yapılırken geri dönüşümlü reseptör-adsorbat bağlanma etkileşimi bulunmasından dolayı ters tespit yapılabilirdiği keşfedilmiştir. Bundan dolayı nanotellerle tek-molekül düzeylerinde bile tespit yapılabileceği söylenebilir. Nanotel çapının nano düzeyin veya hatta atomik uzaklıklar düzeyine düşürüldüğü durumlarda, moleküllerin nanotel yüzeyine bağlanması sadece yüzeyde değil, çekirdekte de taşıyıcıların tükenmesi ve birikimine neden olabilir. Şekil 3.12’de katı halde bulunan silikon nanotel FET’lerin, yüzeydeki değişikliklerin silikon nanotelleri kimyasal olarak bağlaması için silikon oksit yüzeyin APTES’le modifiye edilmesi metoduyla nanosensörlere dönüşümü verilmiştir (9). Nanotel, iletkenliğin hesaplanabilmesi için kaynak (S) ve drenaj (D) olmak üzere iki elektroda bağlanmıştır. APTES ile modifiye edilmiş silikon nanotel yüzeyi, yüzey yüklerinin pH’ye göre değişim gösterdiğinden yakınlştırılmıştır (134).



Şekil 3.12. Nanotel FET’lerin pH tespiti amacıyla nanosensörlere dönüşüm şematığı (134).

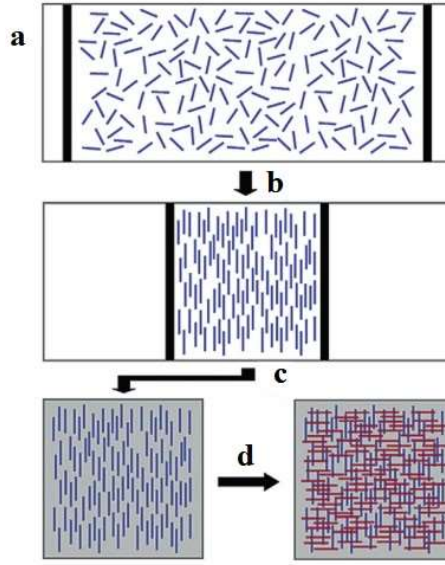
3.3 Nanotellerin Birleştirilmesi

Silikon nanotellerin aşağıdan yukarıya sentezi, yüksek kaliteli, 3-5 nm kadar ufak yarıçaplı ve tek kristalli nanotel üretimi sağlayabildiğinden tercih edilen metotların başında gelir. Ancak nanotellerle işlevsel ve çalışır bir FET cihazının oluşturulabilmesi için nanoteller oryantasyon, yoğunluk ve kontrollü transfer dikkate alınarak devre içinde bir sonraki nanotellerle bağlantıyı sağlayabilecek şekilde birleştirilmelidir. Tek boyutlu silikon nanotellerin istenen konsept ve

mimarilere göre kullanımının sağlanabilmesi için nanotellerin hizalama ve birleştirmesine yönelik literatüre kayıtlı birçok metot bulunur. Bu metotlardan bazıları akım-destekli hizalama (198), Langmuir-Blodgett tekniği (199), kabarcık tekniği (200), elektrik alanla yönlendirilen birleştirme (201), buharlaşmayla transfer yöntemi (202), kontak baskı hizalaması (203), polidimetilsiloksan (PDMS) transfer metodu (204) olarak verilebilir (205). Bu metotların hepsi nanotellerden, bireysel nanotellerin iyi belirlenmiş ve kontrollü bir şekilde birleştirilmesiyle yukarıdan aşağı litografi kullanılarak işlevsel çoğullamalı nanotel dizilerinin oluşturulmasında kullanılır (206).

3.3.1 Langmuir-Blodgett (LB) Hizalaması

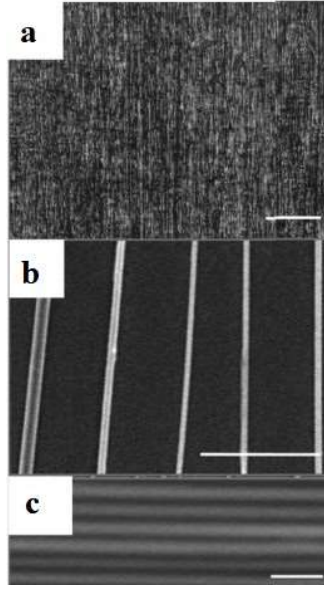
LB hizalamasında nanoteller, Şekil 3.13 (a)'da gösterildiği hava-su arayüzünde nanotel yüzeyiyle etkileşimde bulunabilen 1-oktadesilamin gibi yüzey aktif maddelerce askıda tutulurlar. Sonrasındaysa nanoteller LB kanalları aracılığıyla tek eksenli sıkıştırılırlar. Bu işlemle birbirlerine paralel olarak bulunan, sıkışık, tek katmanlı nanotellerin oluşumu sağlanır (Şekil 3.13 (b)). Bu nanotellerse hava-su arayüzünden düzlemsel alt tabakaya aktarılarak nanotel dizilerinin oluşturulur (Şekil 3.13 (c)). Şekil 3.14'te gösterildiği gibi LB kanalının ve dolayısıyla sıkıştırmanın kontrolüyle nanoteller arasındaki boşlukların mesafesi birkaç mikrometreden nanometre seviyelerine kadar değiştirilebilir (199). LB hizalamasının ana avantajı birkaç santimetre gibi geniş alanların nanotel dizileriyle döşenmesine uygun olması ve bağımsız sıralı katmanların döşenmesiyle Şekil 3.13 (d)'deki gibi hiyerarşik yapıların oluşturulmasında kullanılabilmesidir (206).



Şekil 3.13. LB hizalamasıyla nanotel hizalanmasının yapılmasının işlem akışı şematığı (206).

Şekil 3.13'te, a, hava-su arayüzünde bulunan mavi nanotellerin askıdaki hali, b, LB kanalıyla yapılan sıkıştırma sonucu paralel konumlu nanotellerin oluşumu, c, paralel dizilerin oluşumunun sağlanması için nanotellerin alt katmana aktarılması, d, bahsi geçen yöntemlerin başka nanotel kümelerine de uygulanıp karıştırılmasıyla çapraz hiyerarşik yapıların oluşturulması gösterilmiştir.

Şekil 3.14'teki verilen SEM görüntülerindeki skala çubukları a, b ve c için sırasıyla 100 μm , 1 μm ve 200 nm'yi ifade etmekle beraber, b ve c'deki nanoteller arasında sırasıyla 0.8 μm ve 90 nm'dir.

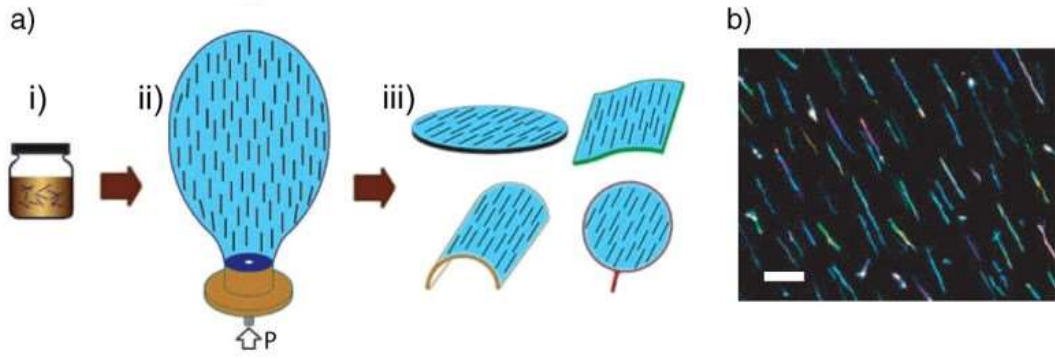


Şekil 3.14. LB metoduyla paralel olarak hizalanan nanotellerin SEM görüntüsü (206).

3.3.2 Kabarcık (BB) Hizalaması

BB hizalamasında, 15-25 Pa viskoziteye sahip homojen olarak askıda bulunan nanotel-polimer çözeltisi Şekil 3.15'te gösterildiği gibi gaz akışının yardımıyla kabarcık filme çarptırılır. Hizalanmış nanotel filmin substrata aktarımı, kabarcık genişlerken nanotellerden oluşan BB film ve substrat arasındaki fiziksel irtibatla yapılır. Askıdaki nanotellerin konsantrasyon kontrolüyle nanoteller arasındaki mesafe $3\ \mu\text{m}$ 'den $50\ \mu\text{m}$ 'ye hizalanmış nanotellerin yoğunluğu 4×10^4 Nanotel cm^{-2} 'den 4×10^6 Nanotel cm^{-2} 'ye kadar ayarlanabilir (200). Kabarcık hizalaması milimetreden metreye kadar olan geniş alanların döşenmesi ve hizalanmasında avantajlı olup düzlemsel, eğri, esnek gibi çok çeşitli substratların döşenmesinde kullanılabilir (206).

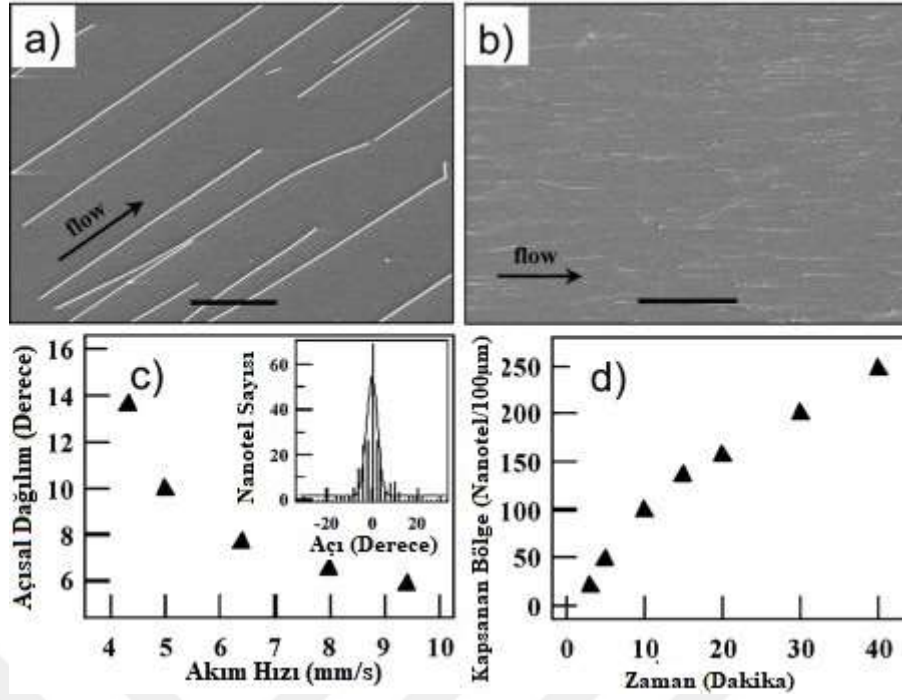
Şekil 3.15 (a)'da BB metoduyla nanotel hizalaması yapılmasının şematığı tüm aşamalarıyla verilmiştir. (i)'de nanotel polimer çözeltisinin homojen süspansiyonu, (ii)'de bu solüsyonun çembersel kalıp kullanılarak P basıncına sahip hava akımıyla kabarcığa çarptırılması, (iii)'de ise fiziksel temasla genişleme aşaması esnasında nanotel filmlerin düzlemsel veya eğri substratlara aktarılması gösterilmiştir. (b)'de ise skala çubuğu $10\ \mu\text{m}$ olmak üzere kabarcık hizalaması metoduyla hizalanan nanotellerin karanlık alan optik görüntüsü mevcuttur.



Şekil 3.15. (a) Solüsyon fazda nanotellerin BB metoduyla hizalanmasının aşamalarıyla Gösterimi. (b) BB metoduyla hizalanan nanotellerin skala çubuğu 10 μm olmak üzere karanlık alan optik görüntüsü (206).

3.3.3 Akım Destekli Hizalama

Huang ve ekibi tarafından, mikroakışkan akış kullanılarak nanotellerin paralel hizalanması milimetrik boyutlarda yapılmıştır (198). Düzlemsel silikon (SiO_2/Si) substrat ve polidimetilsiloksan (PDMS) kapağın birleşiminden oluşan mikroakışkan çip kullanılmıştır. Çözelti fazlı nanotellerin adsorpsiyon edilebilmesi için silikon yüzey aminopropiltrietoksilan (APTES) kullanılarak işlevselleştirilmiştir. Şekil 3.16 (c)'de görülebildiği gibi, akım hızının değiştirilmesiyle hizalanmış nanotellerin akım doğrultusuna göre açısal dağılımı kontrol edilebilmektedir. Bu sonuçlardan, silikon nanotellerin hizalanmasının mikroakışkan akım tarafından ortaya çıkarılan kesme kuvvetlerince yapıldığı sonucuna varılır. Buna ek olarak, Şekil 3.16 (d)'de verildiği gibi, akımın süresinin değiştirilmesiyle nanotellerin düzlemsel alt tabakada kapsadığı alan kontrol edilebilir. Örneğin, sabit akış hızlı bir akımın 30 dakikalık süre içindeki yoğunluğu ca olsun. Nanoteller arası ortalama boşluk mesafesi 400 μm olacak şekilde μm başına 2-3 nanotel düşer. Huang ve ekibi yaptığı çalışmada, nanotellerin, aminle sonlanan yüzeylerin yüzey baskısını taklit edecek şekilde, farklı ayarlamalarla döşenebileceğini bildirmiştir. Mikroakışkan akışın olmadığı durumlarda yüzeyin kimyasal döşenmesi silikon nanotellerin hizalanması konusunda kimyasal döşeme yapılan bölgelerde tekrarlar ve köprülenmeler görüldüğünden kötü sonuçlar vermiştir. Bu metot yardımıyla silikon nanotellerle çapraz diziler ve eşkenar üçgenler gibi yüksek dereceden hiyerarşik yapılar, farklı akım yönlerinde yapılan hizalamaların katman-katman birleştirilmesiyle elde edilebilmektedir (198,206).



Şekil 3.16. Akım destekli hizalama kullanılarak nanotellerin hizalanması (198,206).

Şekil 3.16 (a) ve (b)'de mikroakışkan akış ile hizalanan nanotellerin SEM görüntüleri verilmiştir. Skala çubuğu sırasıyla 2 ve 50 μm 'dir. Akım yönü okla gösterilmiştir. (c)'de akım hızı fonksiyonu olarak nanotellerin açısal dağılımının akım yönüne göre değişimi verilmiştir. Grafikteki her nokta yaklaşık 200 nanotelin istatistiksel analizine denk gelmektedir. İçerideki grafik 9.40 mm/s akış hızı etkisindeyken nanotellerin açısal dağılımını verir. (d)'de 6.40 mm/s akış hızı altındaki nanotellerin ortalama yoğunluğunun akım süresinden nasıl etkilendiği gösterilmiştir.

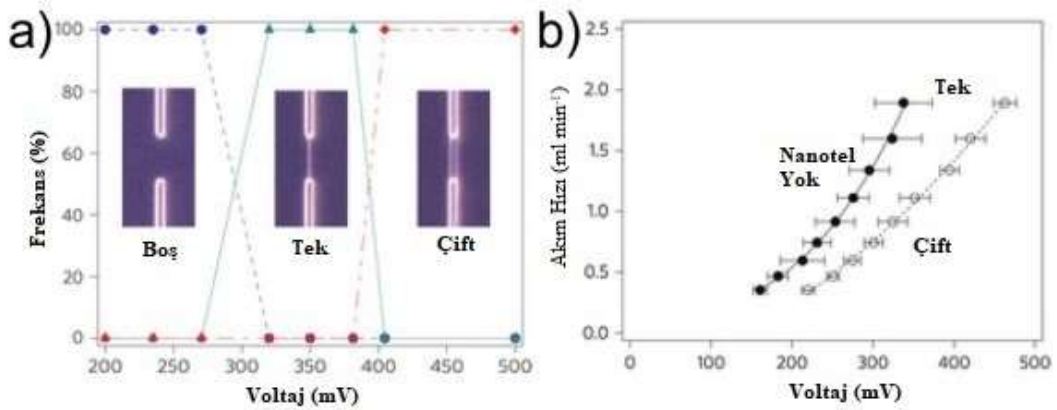
3.3.4 Elektrik Alan Hizalaması

Askıda bulunan nanotellere elektrik alan uygulandığında nanoteller, elektrik alanla aynı yönlü, uzunluklarına göre paralel olarak hizalanarak polarize olurlar. Hizalama işleminin verimliliği termal enerji ve alan gücü gibi birçok faktöre bağlıdır. Elektrik polarizasyonu durumunda anizotropiye olan bağımlılık nedeniyle nanotellerin uzunluğunun da verimi etkileyen durumlardan biri olduğu bulunmuştur (207–209).

Elektrik alan destekli birleştirmeye bireysel Au nanoteller koloidal süspansiyonlardan elektrodla hizalanır (207,210). Voltaj ve frekansın kontrolüyle

yönlendirilen elektrik alandaki değişimlerle nanotellerin elektriksel olarak kutuplaşıp hizalanması sağlanır. Bundan dolayı elektrik alan hizalaması bireysel nanotellerin çip ve cihazların istenen kısımlarında konumlandırılabilmesini sağlar. Ek olarak bu metot LB ve akım destekli hizalamaya kıyasla daha az nanotele ihtiyaç duyar (211).

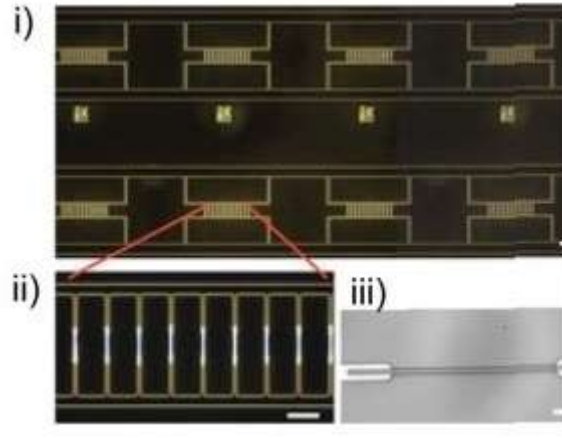
Freer ve ekibi, akım kanalları içindeki dielektroforez etkisini kullanarak 400 mm² alan üzerine seçici olarak yerleştirilmiş 16.000 elektrod bölgelerinde bireysel nanotellerin birleştirilmesini sağlamıştır (201). Bu metotla nanotellerin birleştirilip hizalanması yapılırken, geleneksel yukardan aşağı mikro üretim teknikleriyle, aşağıdan yukarı teknikliklerin yüksek hassasiyet özellikleri birleştirilmiştir. Nanotellerden oluşan çözelti hidrodinamik etkilerle akım kanalına enjekte edilmiştir. Kanalın kuartz yüzeyinde klasik fotolitografi ve gravür teknikleriyle konumlandırılan elektrotlar AC (Alternatif akım) elektrik alanının uygulanmasına olanak sağlamıştır. AC elektrik alan etkisi altına giren nanoteller kutuplaşma neticesinde elektrotlara çekilirler. Karşıt dielektroforik ve hidrodinamik sürüklenme kuvvetlerinin dengesi nanotellerin elektrotlarda bağlı kalmalarına neden olur. Mikroakışkan kanalının elektrot bulunmayan bölgelerinde nanoteller ve yüzey yükleri arasındaki çift katmanlı elektrostatik itici güçler nanoteller ve yüzey arasındaki istenmeyen reaksiyonları engeller. Son olarak elektrik alan etkisi, nanotellerin bu etkiye paralel olarak hizalanmasını sağlar (206).



Şekil 3.17. Dielektroforez kullanılarak elektrot bölgelerinde nanotellerin birleştirilmesi (206).

Şekil 3.17 (a) ve (b)'de gösterildiği gibi nanotellerin bu metotla hizalanabilmesi için yerleştirilen elektrotlar, dielektroforik ve hidrodinamik

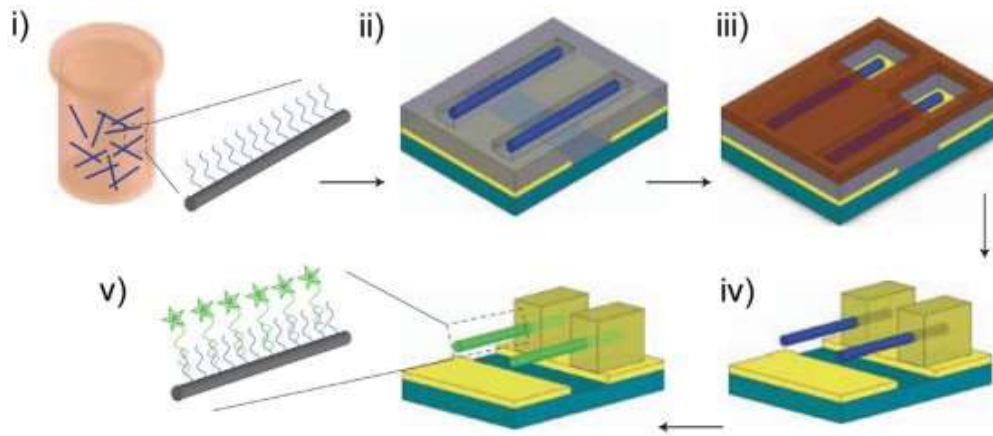
kuvvetlerin dengede olmasına ihtiyaç duyar. 1.3 mL min^{-1} sabit akım hızında, tekli elektrotlara 404.5 mV voltaj uygulandığında iki nanotelin dengede bulunması örnek gösterilebilir. Şekil 3.17 (a)'da gösterildiği gibi, uygulanan voltajın 270 mV değerinden az olduğu durumlarda elektrotlara bağlı nanotellerin dökülmeye başladıkları görülmüştür. Belirli bir elektrota ikiden fazla nanotelin bağlanması için gerekli olan gücün 404.5 mV değerinden daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlar uygulanan voltajla dielektroforik kuvvetlerin doğru orantılı olduğunu ve voltaj yükseldikçe belli bir elektroda bağlanabilen nanotel sayısında da artma gerçekleştiğini göstermektedir. Nanotellerin elektrotlara bireysel olarak kitlenmesinin sağlanması için öncelikle akış kanalındaki fazlalık nanoteller izopropil alkol ve suyun karışımından oluşan çözücünden geçirilir, sonrasında uygulanan voltaj 7V artırılır. Nihayetinde, çalışmayı yapan Freer grubu, Şekil 3.17 (c)'de gösterildiği üzere, dielektroforez ve hidrodinamik akımın birleşmesini kullanarak mikro altı düzeyde 16.384 elektrot üzerindeki nanotellerin hizalamasında alınan verimin 98.5% olduğunu bildirmiştir (201,206).



Şekil 3.18. Tekli nanotellerin birleştirilmesinin optiksel alan görüntüleri. (i) 8 elektrot dizisi. (ii) Tek elektrot dizisi. (iii) Elektrot sitesindeki tek nanotelin derin UV görüntüsü (206).

Li ve ekibi, aşağıdan yukarı nanotel birleşimi ve yukardan aşağı mikro devre üretimini bir arada kullanan benzer bir çalışma yapmıştır (212). Bir santimetre ölçek üzerine yüksek verimle nanotel birleştirmesinin yapılabilmesi için elektrik alanlar, nanotel havalandırmaları ve kılcal kuvvetleri olmak üzere 3 mekanizma kullanılmıştır. Çip yüzeyi üzerindeki yönlendirici metal elektrotları çevreleyen yalıtkan fotodirenç katmanı üzerine kuyu dizileri Şekil 3.19 (ii)'de gösterildiği

yerleştirilmiştir. Askıdaki nanotellerin kutuplaştırılması için yönlendirici metal elektrotların arasına kilohertz aralığında değişken voltaj uygulanır. Nanotelleri mekânsal olarak kısıtlayan AC elektrik alan etkisiyle oluşan dielektroforik kuvvetler, elektrik alan gradyanı boyunca nanotellerin hizalanmasına neden olur. Kuyular içerisinde özellikle bırakılan nanotellerin çukurların içerisinde tutulması, kuyular içerisinde bulunan çözücülerin buharlaştırılmasıyla oluşan kılcal kuvvetler yardımıyla sağlanır. Kuyuların boyutları, fotodirenç kuyularda askıda bırakılacak olan nanotellerin boyunu belirler. Şekil 3.19 (iii)'de gösterildiği gibi hapsedilen nanotellerin üzerine ikinci bir fotodirenç yalıtkan katman bir ucunda pencere olacak şekilde yerleştirilmiştir. Şekil 3.19 (iv)'de hapsedilen nanotelin bir ucunu açıkta bırakan pencere alanının metal kelepçenin elektrodepozisyonu için kullanılması gösterilmiştir. Şekil 3.19 (v)'de, fotodirenç katmanlarının çözünmesiyle yanlış hizalanmış nanotellerin temizlenmesi sağlanarak serbestçe duran nanotellerin paralel dizileri oluşturulur. Araştırmayı yürüten ekip, diziler etrafında birleştirilmiş bireysel nanotellerin hizalanması konusunda 80% verim alındığını bildirmiştir (206,212).



Şekil 3.19. Tekli nanotel dizilerinin birleştirilmesinin süreç akış diyagramı (206).

Bu çalışmada nanotellerin kimyasal işlevselleştirilmenin çip dışında yapılması nanotellerin yüzey işlevselleştirilmesinin ideal koşullarda yapılabilmesini sağlamıştır. Buna ek olarak, tekli nanotellerin birleştirilmesi ve fabrikasyonu kimyasal dağlama yapılmadan gerçekleştirildiğinden, seçici etkileşimlerde kullanılan reseptörlerin kimyasal yapısını bozabilecek faktörler minimuma indirilmiştir. Konsept örneği olarak, çalışmayı yapan ekip hepatit C ve

hepatit V virüsleri için belirteç görevi gören oligonükleotit hedeflerin seçici tespitinin yapılabilmesi için nanotellerin yüzeylerini PNA proplarıyla işlevselleştirmiştir. Bu işlem, proplarla işlevselleştirilmiş nanotellerin çip üzerine entegrasyonu yapılmadan önce tamamlanmıştır. Tamamen tamamlayıcı ve tamamlayıcı olmayan oligonükleotit hedeflerinin hibridizasyonu hareketsiz bırakılan problemlerin işlevlerini koruyabildiklerini göstermiştir. Yazarlar bu metodun, nanotel FET cihazlarının üretimi için tekli nanotellerin birleştirmesinde kullanılabileceğini bildirmiştir (206).



4. NANOBİYOSENSÖRLER

Biyoelektronik cihazlar, biyoelektronik arayüzler aracılığıyla biyolojik sinyallerin elektrik sinyallerine dönüşümünü sağlar. Örneğin, mesafe biyosensörleri enzimler, antikorlar veya tek sarmallı nükleik asitler gibi yüzeye sabit tanımlama problemleri kullanarak çözeltideki hedef analitlerin seçici bir şekilde yakalanmasını sağlar (194). Sonrasındaysa bu biyolojik tanımlama işlemi biyosensörde hesaplanabilir elektrik sinyallerine dönüştürülerek hedefin niceliksel analizinin yapılabilmesi sağlanır. Nöron veya kardiyomiyosit gibi elektrojenik hücrelerin biyoelektriksel aktivitelerinin uyarılması veya kaydedilmesi biyoelektronik uygulamalarının bir başka örneğidir (213). İyonik ve elektronik sinyaller arasındaki geçiş ya metal elektrotların yüzeydeki elektrokimyasal reaksiyonları ya da transistör ve hücre arasındaki arayüzdeki kapasitif bağlantıyla yapılır. Nöronların fonksiyonel özellikleri, merkezi sinir sistemindeki işleme mekanizmaları, beyin hastalıklarının klinik tedavisi gibi konularda ileri düzey elektrofizyolojik araçlar kullanılmaktadır (213,214).

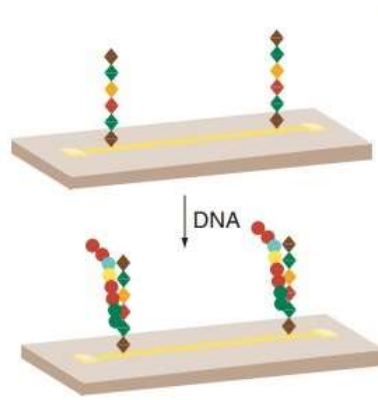
Son on yıldır biyoelektronik konsepti bakım noktası sensörleri, kardiyak defibrilatörleri ve derin beyin uyarıcılar gibi implant edilebilir cihazlarda kullanılmaya başlanmıştır. Tam genom dizilimi entegre tamamlayıcı metal oksit yarıiletken mikro cihazlarca (CMOS) yapılabilmiş ve dolayısıyla düşük maliyetli ve ölçeklenebilir modern CMOS teknolojisiyle kişiselleştirmiş genomik uygulamalarının önü açılmıştır (215). Ancak biyoelektronik konsepti hassasiyet ve minyatürleşme konusunda tek hücre analizi, erken kanser teşhisi gibi konularda yeterli olamamaktadır. İmplant cihazlar, biyoyumluluğun ve uzun süreli etkinliğin sağlanabilmesi için biyolojik dokularla mekanik olarak uyumlu olmalı ve minimum derecede istilacı davranmalıdır. İmplant uygulamalarının gereksinimlerinin karşılanabilmesi için esnek biyoelektrik uygulamalarının iyileştirilmesine büyüyen bir ilgi mevcuttur. Şu anki birçok fabrikasyon metodu optimal hassasiyet ve biyoyumluluk sağlamamaktadır (214).

Nanomateriyal alanındaki gelişmeler biyoelektronik uygulamalarında karşılaşılan eksikliklerin önemli ölçüde giderilmesine aracı olmaktadır. Özellikle tek boyutlu yarıiletken nanoteller, küçük boyuta, büyük yüzey alanına sahip olması ve sinyallerin içsel okunuşuna olanak sağlaması nedeniyle biyoelektronik cihazlar

içerisinde yapı taşı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Yüksek kaliteli yarı iletken nanotellerin kontrollü sentezi genel olarak katalitik kimyasal buhar birikimi (CVD) metoduyla yapılmaktadır. Yüzey işlemlerinin tespitinin yüksek hassasiyetle yapılabilmesi yarıiletken nanotellerin yüksek yüzey alanı/hacim oranına sahip olmasındandır. Nanotellerde kurucu atomların büyük bir kısmı yüzeyde veya yüzeye yakın bölgelerde bulunur. Bundan dolayı nanotellerin elektriksel özelliklerinin belirlenmesinde yüzey atomlarının önemli bir payı vardır. Bağlantı bölgelerinin kalibrasyonu ve dengelenmesi için tekli miktarda bile olabilecek kadar az miktarda analit moleküllerinin bulunması yeterli olduğundan örnek hacmi büyük ölçüde azaltılır. Buna ek olarak boyutlarından dolayı nanoteller protein ve nükleik asit gibi biyolojik yapı taşlarıyla doğrudan etkileşime geçebilirler. Buna bağlı olarak yüzey modifiyeli nanotellerin nöron ve kardiyomiyositlere kendiliğinden içselleştirilmesi deneylerce gözlemlenmiştir. Nanotellerin hücresel penetrasyonu hem nanotel destekli gen taşınımının hem de hücre içi kayıtların minimum irrite ile yapılabilmesi sağlanmıştır. Ek olarak, nanotellerin polimer substratla entegrasyonu biyoelektronik cihazların bükülme esnekliğini büyük ölçüde artırarak dokularla üç boyutlu eksiksiz eşlenmenin yapılmasına olanak sağlamıştır (214).

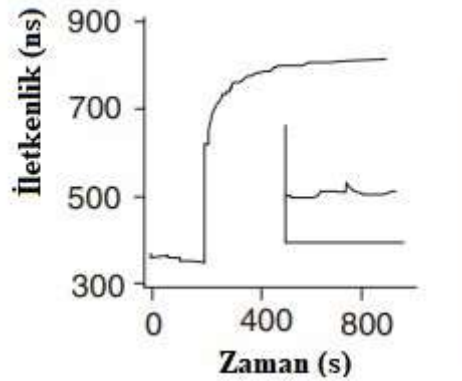
4.1 DNA ve DNA Enzimatik Süreçlerinin Tespiti

Nükleik asit ve protein gibi biyolojik makro moleküller genellikle sulu çözelti içinde yüklü olarak bulunurlar ve uygun reseptörlerin nanotellerin aktif yüzeylerinde bağlanmasıyla nanotel biyosensörlerce seçici tespitleri yapılabilir. Bu anahtar konsept öncelikle DNA'nın dizilere özgü tespitinde sonrasındaysa DNA'nın enzimatik uzamasının gözlemlenmesinde kullanılmıştır (16,216,217).



Şekil 4.1. PNA reseptörleriyle işlevselleştirilmiş silikon nanotel sensörlerin hedef DNA ile dubleks oluşumundan öncesi ve sonrası (217).

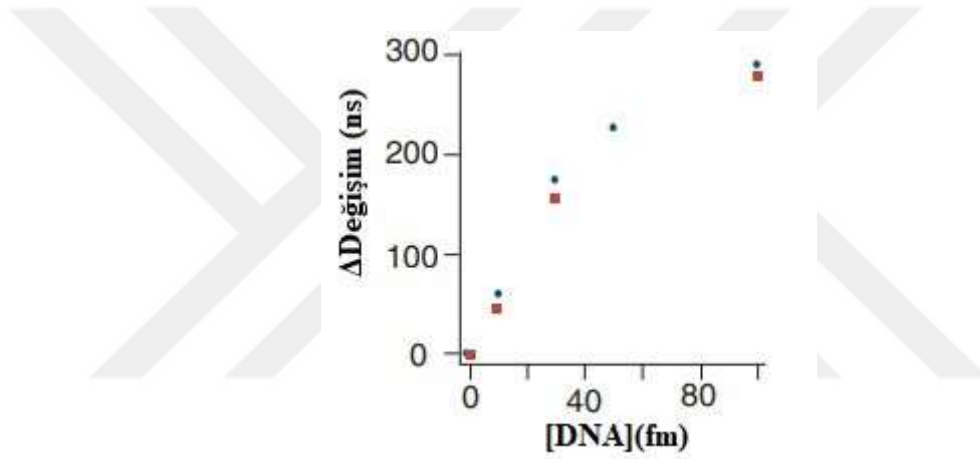
Tek sarmallı DNA yapısının tespiti için silikon nanotel FETler kullanılmıştır (9). Bu negatif yüklü polianyonik makromolekülün p-tip nanotel yüzeyleriyle bağlanması iletkenlikte artışa neden olmuştur. Şekil 4.1’de gösterildiği gibi peptit nükleik asitlerin (PNA) tamamlayıcı tek sarmallı diziler olarak kullanılmasıyla hedef DNA molekülünün tanınması sağlanmıştır (218). Bu örnekte DNA tespiti yapılırken reseptör olarak PNA kullanılmasının sebebi nanotel hassasiyetinin daha yüksek olduğu düşük iyonik güçlerde PNA molekülünün DNA tanıma dizine kıyasla daha iyi stabilite ve uyumluluk göstermesidir (218). Kistik fibröz transmembran reseptör geninde bulunan EF508 mutasyon bölgesiyle vahşi tipin karşılaştırmasının yapılabilmesi için üretilen PNA reseptörlerle modifiye edilmiş p-tip silikon nanotel cihazlar üzerine yapılan çalışmalar Şekil 4.2’te de gösterildiği gibi 60 femtomolar vahşi tip DNA örneği çözeltinin eklenmesiyle iletkenliğin arttığını göstermiştir. P-tip silikon nanotel cihazlar için iletkenliğin artması yüzeydeki negatif yüklü DNA’ların bağlanmasından dolayı yüzeyin negatif yük yoğunluğunun artmasıyla bağlantılıdır. Dahası, dikkatlice yapılan kontrol deneyleri bağlanma tepkilerinin vahşi tip diziyeye özgü olduğunu, EF508 mutasyon bölgesinin örnek dizilerine karşı benzer bir iletkenlik değişimi gözlemlenmediğini göstermiştir (216). Bu deneylerde gösterilen sıra özgünlüğü, genetik tabanlı hastalıkların nanotel cihazlarla tespiti için kritik bir ilk adımdır (217).



Şekil 4.2. Silikon nanotellerle DNA tespiti. 60 fM tamamlayıcı DNA örneği okla gösterilirken iç grafik 100 fM mutant DNA'sı eklenmesinden sonraki cihaz iletkenliğini gösterir (217).

Nanotel tabanlı DNA sensörlerinin dikkate değer bazı başka özellikleri daha vardır. Öncelikle, Şekil 4.3'te de gösterildiği gibi iletkenlik ve hedef dizi

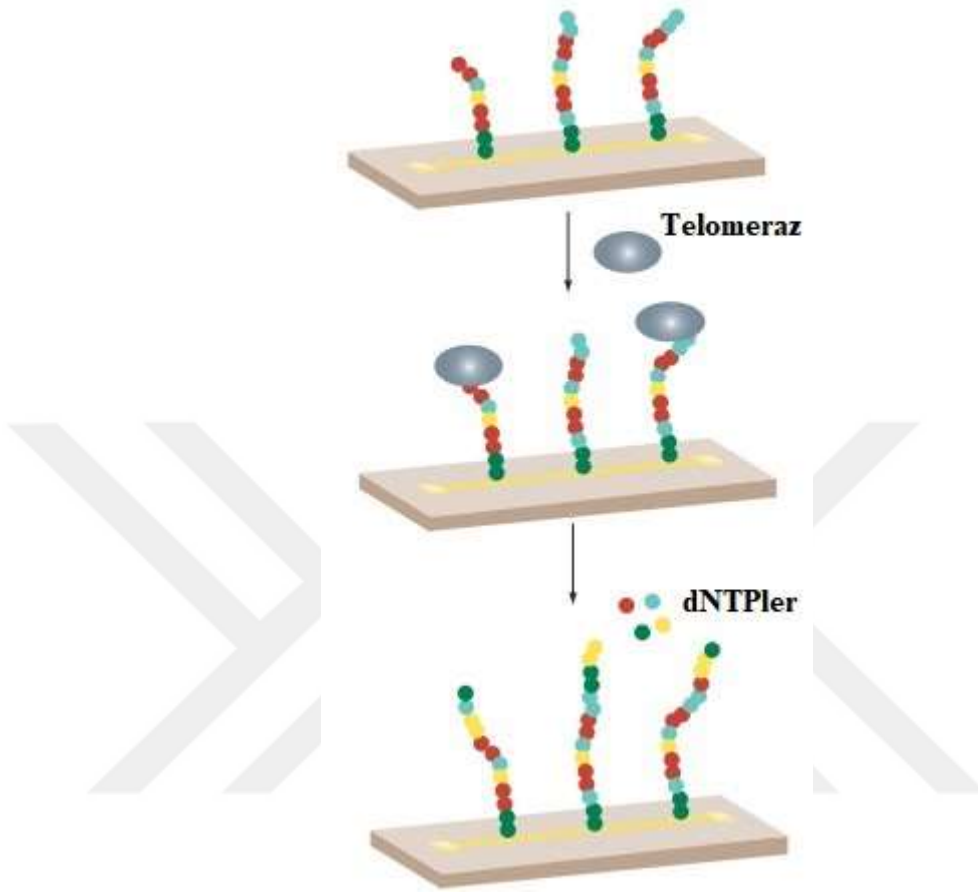
konsantrasyonlarının karşılaştırılması konusunda yapılan çalışmalar, 10 femtomolarlık düzeye kadar elektriksel tespitin direk olarak yapılabildiğini göstermiştir. Bu akım tespit limiti, yüzey plazma rezonansı (SPR), nanopartikülle zenginleştirilmiş SPR, kuartz-kristal mikro dengesi gibi mevcut eş-zamanlı tespit metotların sağladığı limite kıyasla DNA tespiti açısından daha iyidir (218–220). Sonrasında, Şekil 4.3'te de görülebildiği üzere, bağımsız silikon nanotel cihazlarca elde edilmiş DNA tespit verilerinin artan DNA konsantrasyonu ile iletkenliğin değişimine oldukça benzer olduğu görülmektedir. Cihazdan cihaza tekrarlanabilirlik, silikon nanotellerin basit biyoloji, araştırma ve genetik taramada kullanılmak üzere yüksek verim ve hassasiyetle DNA tespitinin entegre sensörler olarak kullanılabilirliğinin doğrulamasında kullanılan önemli bir faktördür (217).



Şekil 4.3. İki bağımsız cihaz için iletkenlik/DNA konsantrasyonu (217).

Geniş kapsamlı teşhis araçları olarak nanotel dizilerinin potansiyel genişlikleri, telomerazın aktivite ve inhibisyonunun tespitini kapsayan ortogonal nükleik asit bazlı işaretleyici tahlillerde görülebilir (16). Telomeraz çoğu normal somatik hücrede inaktif durumda bulunmasına rağmen, bilinen insan kanser hücrelerinin 80%'nin de aktif olarak bulunur (221). Bundan dolayı kanser tespiti ve tedavisinde potansiyel genel işaretleyici ve terapötik hedef olarak işlev görür. Şekil 4.4'te nanotel telomeraz tahlillerin basit ancak etkili oluşları gösterilmiştir. Öncelikle, bu tahlil telomerazın mevcut olup olmadığının tespitini, telomerik tekrar dizileriyle modifiye edilmiş cihaz dizisine örnek hücre özünün eklenmesine bağlı olarak değişim gösteren nanotel iletkenliğinin gözlemlenmesiyle yapar. Devamındaysa, dNTPlerin (deoksिनुकлеотит trifostfat) eklenmesi ve nanotel

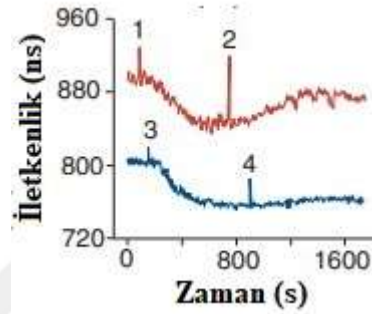
yüzeylerinin yakınlarında negatif yüklü nükleotidlerin oluşumuna bağlı artan iletkenlik aracılığıyla telomeraz hareketlerinin gözlemlenebilmesi sağlanır (217).



Şekil 4.4. Telomeraz bağlanması ve aktivitesinin tahlil şematiği (217).

Oligonükleotid primerlerle modifiye edilmiş p-tip nanotellerden kaydedilen iletkenlik verileri, dizi içerisinde bulunan nanotel yüzeylerinde pozitif yüklü telomerazlarla seçici bağlanabilen HeLa hücre özünün eklenmesiyle (Şekil 4.5, 1 ve 3. noktalar), oldukça belirgin bir iletkenlik düşüşünün olduğunu gösterir (16). Konsantrasyona bağlı yapılan çalışmalar, 100.000 kadar normal insan fibroblast hücrelerinden veya ısıyla denatüre edilmiş HeLa hücre özlerinden herhangi bir sinyal alınamamasına rağmen, bağlanmanın 10 hücre seviyesine kadar amplifikasyona gerek olmadan tespitinin yapılabildiğini göstermiştir. İlk telomeraz bağlanmasının devamında eklenen dNTPlerin cihaz iletkenliğinde artışa neden olduğu, bu artışında telomeraz kataliz işlemi sırasında nanotel yüzeylerinde negatif yüklü nükleotit birimlerin birleşmesinden kaynaklandığı ve primerlerle modifiye edilmiş nanotel dizilerinin bu aktiviteyi gözlemlemekte başarılı olduğu

bildirilmiştir. Elde edilen bu sonuç, dNTP yoksunluğunda telomeraz bağlanma aralığında kayda değer bir iletkenlik artışı gözlemlenmemesi gibi veriler ve kontrollü deneylerle desteklenmiştir (Şekil 4.5, 4. nokta) (16). Yapılan bu çalışmalar nanotel biyosensörlerin telomeraz ve genel biyolojik hücrelerin aktivite tespiti konusunda yüksek hassasiyet ve seçicilik gösterdiğini, dolayısıyla nanotel biyosensörlerin yeni teşhis araçlarında ve potansiyel ilaçlar için tarama metodu olarak kullanılabileceğini gösterir (217).



Şekil 4.5. Oligonükleotid primerlerle modifiye edilmiş p-tip nanotel cihazların zamana karşı iletkenlik verileri (217).

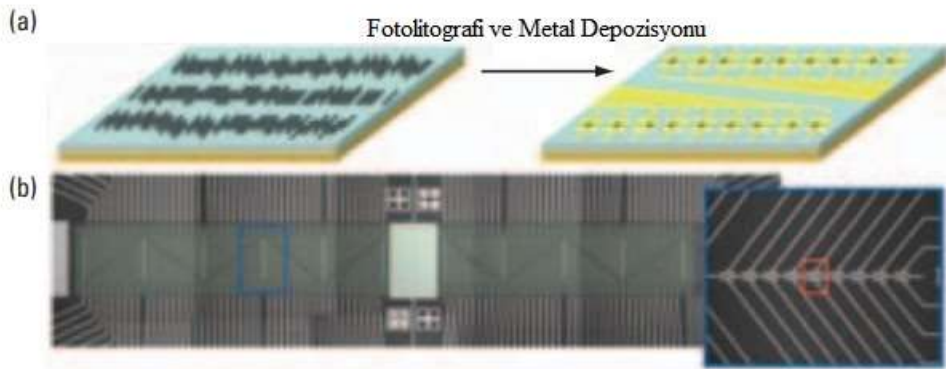
4.2 Proteinlerin Çoğullanmış Gerçek Zamanlı Tespiti

Lieber ve grubu, 2001 yılında p-tip silikon nanotel cihazlarla çözelti içindeki proteinlerin elektriksel tespitinin ilk örneğini yayınlamıştır (222). Streptavidine yüksek seçicilikle bağlanabilen biyotin, nanotellerin oksit yüzeyine bağlantılı olmasıyla bağlanma reseptörü görevi görür. Biyotinlerle işlevselleştirilmiş nanotel sensörlere streptavidin içeren çözeltilerin eklenmesiyle iletkenliğin sabit bir değere hızlıca yükseldiği, saf tampon çözeltinin dahil edilmesinden sonra da stabil durumda kaldığı gözlemlenmiştir. Elde edilen bu sonuç, deney pH seviyesinde streptavidin üzerindeki net negatif yük (Örneğin p-SiNW üzerinde taşıyıcıların birikime sebep olma) ve streptavidin-biyotin kompleksinin çok düşük ayrışma hızıyla tutarlılık göstermektedir (222).

Zheng ve grubu, sonrasındaysa çoklu proteinlerin eş zamanlı tespitinin tekli, çok yönlü tespit platformlarında nanotel cihazların kullanılması aracılığıyla yapılmasını araştırmıştır (16). Bu konudaki önemli uygulamalardan biri ise hastalıkların teşhisini büyük ölçüde geliştireceği düşünüldüğünden, protein biyobelirteçlerinin çoğullamalı tespitidir (223). Hastalık heterojenliğinin prostat-

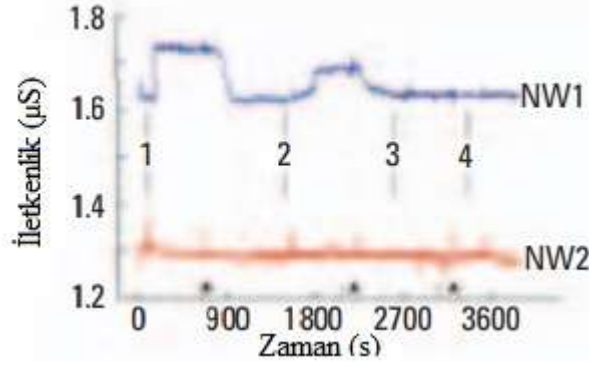
belirleyici antikor (PSA) analizi gibi tek izli testleri yetersiz kıldığı durumlarda, çoklu biyobelirteçlerin tespit için kullanılabilmesi kanser gibi kompleks teşhislerin yapılabilmesi için önemlidir (224). Çoklu kanser işaretleyicilerinin model analizi topluluk içindeki herhangi bir insanın ayakta teşhisinin yapılabilmesi için gerekli olan verileri sağlayabilir (225). Ek olarak hastalık patojenlerinin farklı aşamalarıyla eşleştirilen tespit belirteçleri kanser tedavisinde son derece öneme sahip olan erken teşhisin yapılmasını sağlayabilir (222).

Yapılan çalışmada, nanotellerin sıvı tabanlı metotlarla hizalanmasıyla elektriksel olarak adreslenebilir diziler üretilmiş, ortalama aralıkların büyük bir alana yayılması sağlanmıştır (191). Şekil 4.6 (a)'da gösterildiği gibi fotolitografi ve metal depozisyonu ile çok miktarda bireysel nanotel arasında paralel bağlantı tanımlanır. Yüksek cihaz veriminin sağlanabilmesi için geleneksel litografiyle tanımlanmış metal elektrotların dizi içindeki bireysel nanotellere bağlı olmasına gerek yoktur, elektrot pozisyonlarının hizalanmış nanotel grubuna göre sabit olması yeterlidir. 100'den fazla bağımsız elektriksel olarak adreslenebilir cihaz topluluğu Şekil 4.6 (b)'de örnek olarak verilmiştir. Aktif nanotel sensör cihazları, mikroakışkan numune dağıtım kanalıyla (yeşil) kesişen merkezi dörtgen alanda sınırlandırılmıştır. Dizi içerisindeki cihaz elementlerinin tekrar üretilebilirliği, entegre nanoelektronik dizilerinin en kritik başarı faktörlerinden biridir. Nanotel FET dizilerinde yapılan deneyler yüksek tekrar üretilebilirlik ve performans özellikleri göstermiştir (222,226,227).



Şekil 4.6. (a) Nanotel dizi fabrikasyonu gösterimi. (b) Nanotel dizisinin bir kısmının optik görüntüsü; mavi kutucuk bağımsız olarak adreslenebilir elementlerden bir satırı, kırmızı kutucuk tek bir cihazı gösterir (222).

İlk aşamada, monoklonal antikor PSA-Ab1 ile modifiye edilmiş nanotel elementleriyle tek biyobelirteç PSA tespiti yapılmıştır. Hassasiyet limitleri PSA çözelti konsantrasyonu değişikçe gerçekleşen iletkenlik değişimlerinin gözlemlenmesiyle belirlenmiştir. Şekil 4.7’de (Nanotel 1), PSA çözeltisi (nokta 1) ve saf tamponun (nokta 2) mikroakışkan kanallar aracılığıyla nanotel cihazlara dönüşümlü olarak aktarılmasıyla iletkenlikte önce artış gözlemlenmesi, sonrasında eski haline geri gelmesi gösterilmiştir. Özellikle 75 fg/mL veya -2 fM konsantrasyonlarda PSA’nın doğrudan tespitinin $S/N > 3$ ile yapılabildiği görülmüştür (16). Şekildeki dikey çizgiler, nokta 1’de 9 pg/mL PSA, nokta 2’de 1 pg/mL PSA, nokta 3’te 10 µg/mL BSA, nokta 4’teyse 1 ng/mL PSA ve 10 µg/mL PSA-Ab1 karışımı çözeltilerinin eklendiği zamanları gösterir (222).

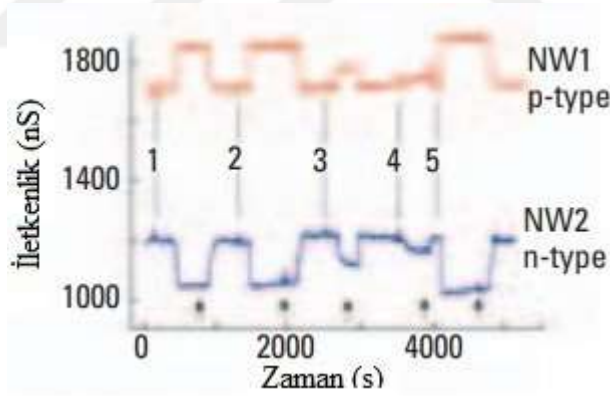


Şekil 4.7. 2 adet p-tip silikon nanotel cihazdan kaydedilen eş zamanlı veriler (222).

Nanotel cihazların tekrar üretilebilirliği ve seçiciliği, bovin serum albümin (BSA) çözeltisinin veya hem PSA hem de PSA-Ab1 karışımı çözeltilerinin eklenmesinden sonra iletkenlik değişimi gözlenmediğinin gösterilmesiyle Şekil 4.7’de de verildiği gibi bağlanma deneyleriyle açıklanmıştır. Kullanılan basit nanotel dizi dizaynı farklı tür adreslenebilir nanotellerin bir arada çalışmasına müsaade edebildiği için, paralel olarak çalışan ikinci bir etanolamin ile pasifleştirilmiş p-tip silikon nanotel cihaz kontrol mekanizması olarak kullanılmıştır. Nanotel 1 ve nanotel 2 cihazlarından elde edilen eşzamanlı veriler, PSA çözeltilerinin eklenmesinden sonra konsantrasyona bağlı iletkenlik değişiminin yalnızca nanotel 1’de görüldüğünü, nanotel 2’de herhangi bir değişim olmadığını gösterir. Çoğullamanın bu basit uygulaması, elektronik gürültü veya

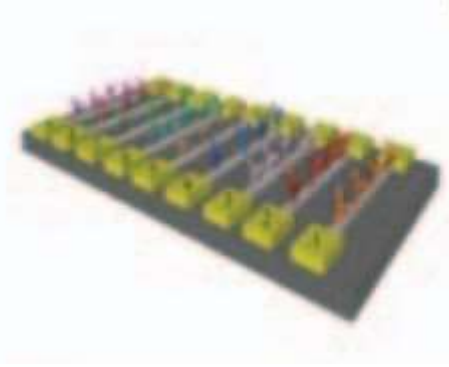
spesifik olmayan bağlanmalardan ötürü oluşabilecek yalancı pozitiflerin ayırt edilebilmesini sağlar (16,222).

Nanotel dizilerinin çoğullama kapasitesinin bir başka gösteriminde, p-tip nanotel 1 (NW1) ve n-tip nanotel 2 (NW2) cihazlar tek bir sensör çipine eklenmiştir. İki cihaz türünden de eş zamanlı alınan veriler, PSA çözeltisinin p-tip/n-tip nanotel cihazlara eklenmesiyle öncelikle iletkenlik artışı/azalışı gözlemlendiği, sonrasında tamponun eklenmesiyle iletkenliğin eski haline geri döndüğünü göstermektedir. (Şekil 4.8). Şekildeki dikey çizgiler, nokta 1 ve 2’de 0.9 ng/mL, nokta 3’te 9 pg/mL, nokta 4’te 0.9 pg/mL, ve nokta 5’te 5 ng/mL PSA çözeltilerinin eklendiği yerleri gösterir. Tamamlayıcı elektrik sinyalleri, elektronik gürültü veya spesifik olmayan protein bağlanmalarından ötürü oluşabilecek yalancı pozitiflerin ayırt edilebilmesinin tespitini sağlar. Gerçek ve seçici bağlanma olayları, p ve n tip cihazlarda tamamlayıcı yanıtlarla karşılanmalıdır. Tampon ve PSA-tampon çözeltilerinin değiştirildiği noktalarda, iki cihazda da gözlemlenen iletkenlik sinyallerinin mevcudiyeti, çoğullama kapasitesinin gürültünün protein bağlanma sinyallerinden ayrımının yapılmasında kullanılabileceğini gösterir (222).



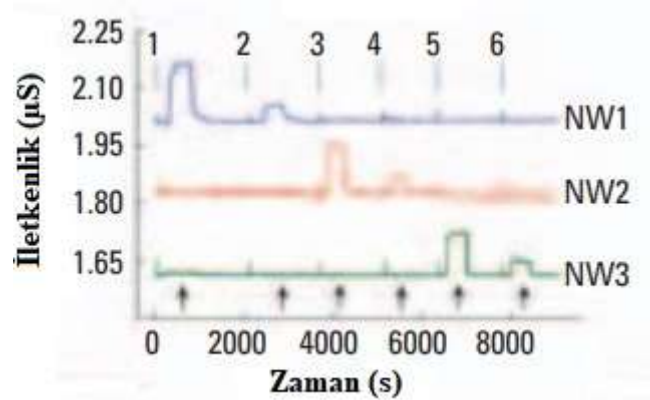
Şekil 4.8. P-tip nanotel 1 ve n-tip nanotel 2 cihazlarıyla tamamlayıcı PSA tespiti (222).

Son olarak, teşhis için numune analizinin kolaylaştırılması için işaretleyici proteinlerin çoğullamalı tespiti, antikor reseptörleriyle modifiye edilmiş nanotel dizileriyle yüksek hassasiyet ve seçicilikle yapılabilir (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Çoklu proteinlerin dizisel tespiti için şematiği (222).

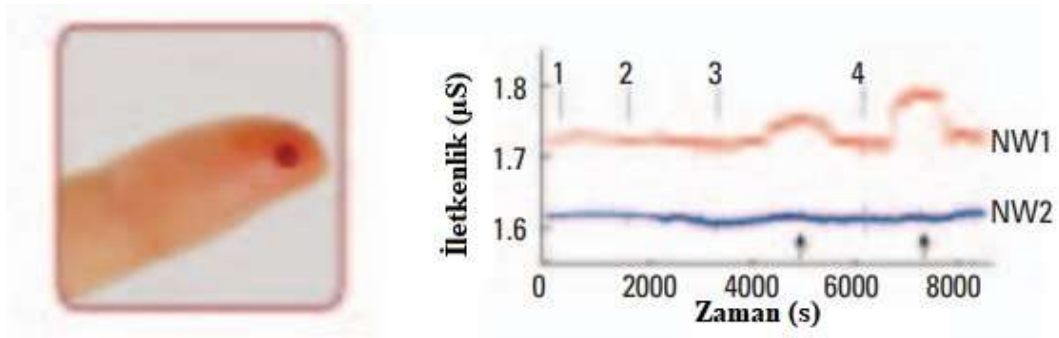
Farklı reseptörlerin seçici olarak sensör dizi çipinin farklı bölgelerine yatırılması, proteomik çalışmalarda sıklıkla kullanılan mikrodizi tekniğiyle yapılır (228). Silikon nanotel cihazların, PSA için monoklonal antikor reseptörler (Nanotel 1), karsinoembryonik antijen (CEA, nanotel 2) ve müsin-1 (Nanotel 3) ile işlevselleştirilmesiyle bu kritik yöntemin gösterimi yapılır. Cihaz dizisine sırasıyla farklı tip protein çözeltileri eklenirken nanotel 1,2 ve 3'ün gösterdiği iletkenlik değişimleri eş zamanlı kaydedilir. Nokta 1 ve 2'de PSA, nokta 3 ve 4'te CEA, nokta 5 ve 6'ta müsin-1 protein çözeltilerinin diziyeye sırayla eklendiği noktalar verilmiştir. Elde edilen sonuç, Şekil 4.10'de de gösterildiği gibi, işaretleyici proteinlerin çoğullamalı, eş zamanlı ve etiketsiz tespiti femtomolar seviyesinde ve yaklaşık 100% hassasiyetle yapıldığını gösterir (222).



Şekil 4.10. PSA, CEA ve Müsin-1 yapılarının uygun antikorlarla işlevselleştirilmiş nanotel 1, nanotel 2 ve nanotel 3 ile eş zamanlı tespiti (222).

Efektif kanser teşhisleri, kan serumu gibi kliniksel numunelerin ani analizine ihtiyaç duyarlar. Dolayısıyla nanotel dizilerinin performansı böyle bir gerçek dünya numunesiyle karşılaştığında gösterdiği performansa bağlıdır. Zheng

ve ekibi, ani ve basit arıtma basamağıyla tuzdan arındırılmış, seyreltilmemiş serum numunelerinde PSA incelemesi yapmıştır (16). Çözeltinin iyonik gücünün düşürülüp yüksek tespit hassasiyetinin elde edilebilmesi için tuzdan arındırılma aşaması gereklidir. İletkenliğin zamana karşı değişimi, PSA-Ab1 ile modifiye edilmiş nanotel 1 ve etanolamin ile pasivize edilmiş nanotel 2 ile eş zamanlı ölçülmüştür. 59 mg/mL PSA hariç toplam protein içeren serumda, standart dizi tamponuna kıyasla dikkate değer bir iletkenlik artışı gözlemlenmemesine rağmen, PSA içeren serumda sadece nanotel 1 için konsantrasyona bağlı iletkenlik artışı gözlemlenmiştir (Şekil 4.11). Belirgin iletkenlik değişimleri, numunede arka planda bulunan proteinlerden 100 milyar kat daha düşük konsantrasyona denk gelen 0.9 pg/mL kadar düşük PSA konsantrasyonlarına kadar gözlemlenmiştir. Yapılan bu çalışmalar, nanotel sensör dizilerinin seyreltilmemiş insan serumlarında çoklu kanser işaretleyicilerinin tespitini yüksek hassasiyet ve seçicilikle yapabileceğini gösterir. Mevcut analizlerde birçok milimetre kana ihtiyaç duyulmasına rağmen nanotellerle tespit tek bir damla yapılabileceği not edilmelidir. Şekil 4.11’de parmaktaki kan, tespit için gerekli olan analiz miktarını gösterir. Nanotel 2’nin etanolamin ile pasifleştirilmiş durumda olduğu, eşek serumu numunesinin PSA tespitindeki iletkenliğin zamana karşı değişimi nokta 1 tampon, nokta 2 serum, nokta 3 ve nokta 4 ise serum ve PSA olmak üzere verilmiştir (222).

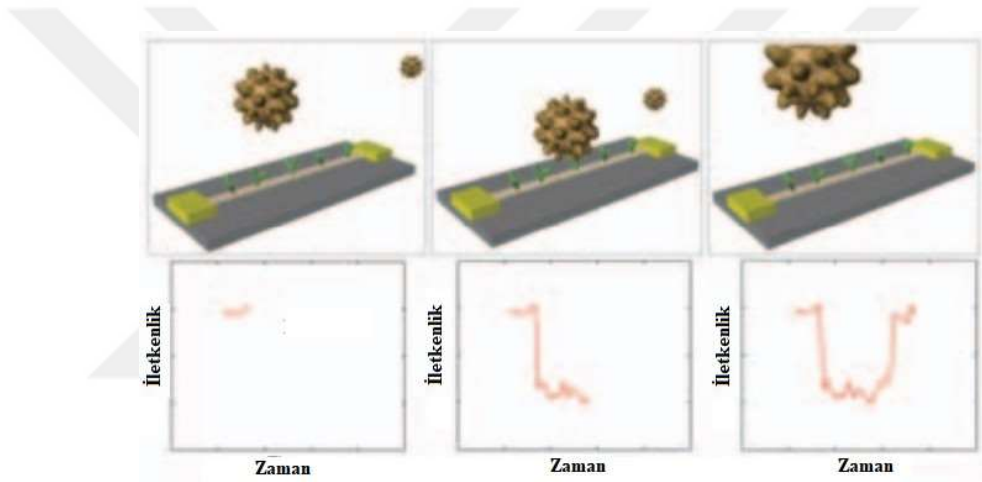


Şekil 4.11. Eşek serumu numunesinin PSA tespitinde iletkenlik zamana karşı değişimi (222).

4.3 Tekli Virüslerin Tespiti

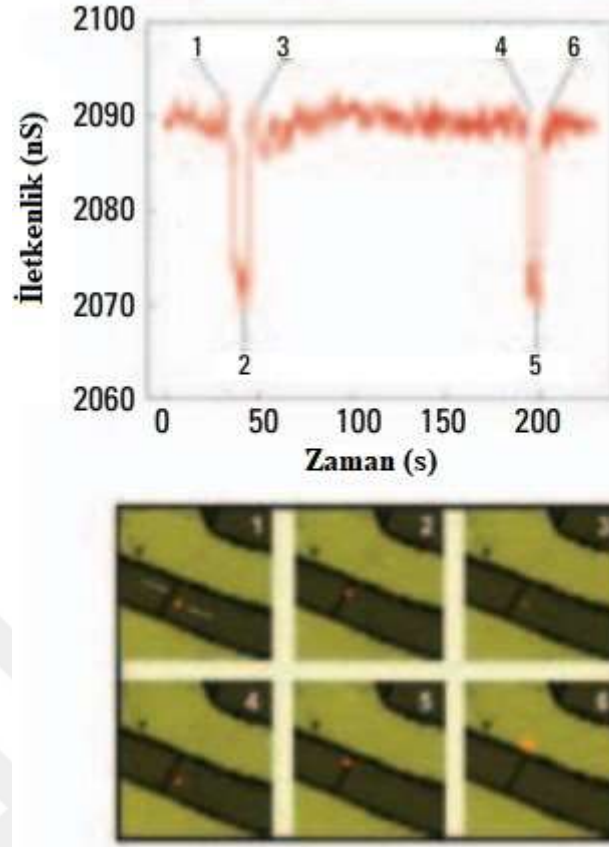
Çoklu protein ve DNA tespiti üzerine yapılan bu çalışmalar, mevcut etiketsiz nanotel sensör cihazlarının eşsiz hassasiyetini göstermekte olmasına rağmen, nanotel FET cihazlarının nihai hassasiyetini tanımlamazlar. Bu kritik konuyu ele almak amacıyla, Lieber ve grubu virüs tespiti üzerine başka bir çalışma

yürütmüştür. Virüsler, insan hastalıklarının en önemli nedenlerinden biri olmanın yanı sıra biyolojik savaş ve terörizmde de kullanılabilmektedir (229,230). Yapılan çalışmanın amacı, tek bir türün güvenilir bir şekilde tespit edilip edilemeyeceğini belirlenmesidir (193). Deneyin temel konsepti Şekil 4.12'te gösterilmiştir. Bir virüs parçacığı, nanotel cihazlardaki antikor reseptörüne bağlandığında, cihazın iletkenliği temel değerinden değişmesine rağmen, virüs ayrıldığında iletkenlik temel değerine geri dönecektir. Influenza A virüsü çözeltilerinin yaklaşık 80 aM veya 50 virüs/mL olarak yüksek derecede seyreltilmiş versiyonlarının, influenza A tespiti için monoklonal antikor ile modifiye edilmiş p-tip silikon nanotel cihazlarına eklenmesi, tek bir pozitif yüklü influenza parçacığının bağlanma ve çözülme özelliklerinden ötürü belirli bir iletkenlik değişimine neden olmuştur (193,222).



Şekil 4.12. Tekli virüs partiküllerinin antikor reseptörleriyle modifiye edilmiş silikon nanotel cihaz yüzeylerine bağlanma ve çözülmesinin şematığı. Her aşama için iletkenlikteki zamana bağlı değişim verilmiştir (222).

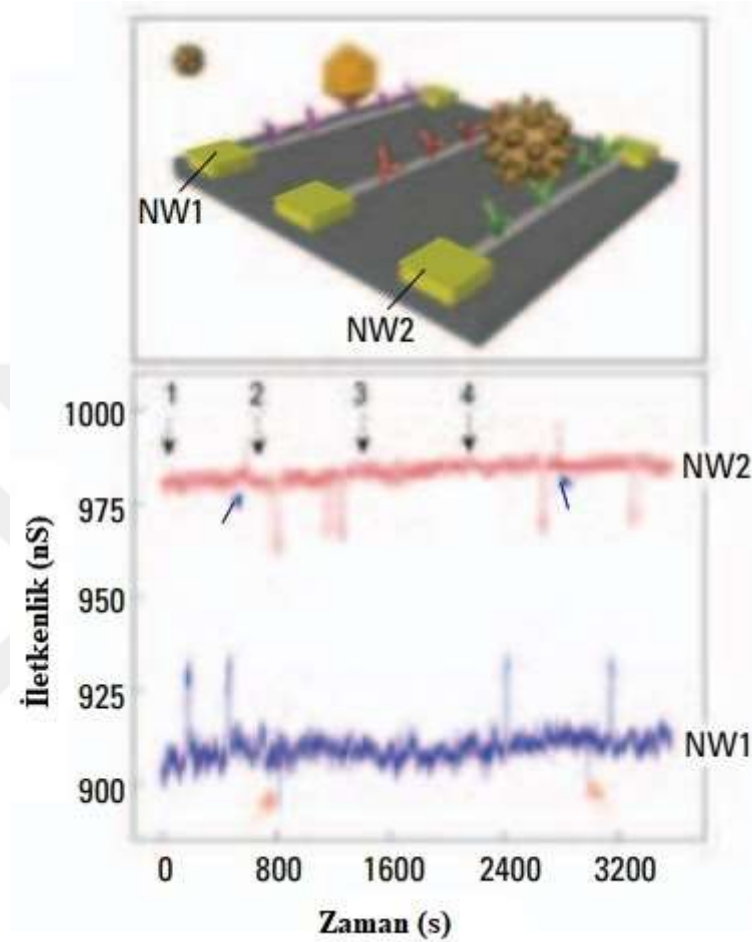
Bu çalışmalarda gözlemlenen iletkenlik değişikliklerinin, bireysel tek bir türün bağlanma ve çözülmesinin tespitiyle ilgili olduğuna dair kesin kanı, floresan etiketli influenza virüsleriyle yapılan eş zamanlı optiksel ve elektriksel ölçümlerle elde edilmiştir (Şekil 4.13). Bu veriler, bir virüsün nanotel cihazına yaklaştıkça iletkenliğin temel değerde kaldığını, virüsün nanotel yüzeyine bağlanmasından sonra ise iletkenliğin temel değerden hızla düştüğünü göstermiştir. Bu paralel ölçümler aynı zamanda bir virüsün elektriksel bir tepki almak için nanotel cihaz ile temas halinde olması gerektiğini göstermiştir. Bu sonuç, virüs boyutunun minimum ölçek olarak kabul edildiği ultra yoğun nanotel dizilerinin üretiminin yapılabileceğini gösterir (222).



Şekil 4.13. İnfluenza A çözeltilerinin eklenmesinden sonra silikon nanotellerden eş zamanlı kaydedilen iletkenlik ve optik verileri (222).

İlk çoğullama deneyleri, farklı virüslere özgü antikor reseptörleri ile modifiye edilmiş farklı, çoklu nanotel sensörlerini içeriyordu (193). Özellikle, p-tip silikon nanotel cihazları, ya influenza A için monoklonal antikor reseptörleri ile (Nanotel 2) ya da adenovirüs için özgü (Nanotel 1) reseptörlerle modifiye edilmiştir. Eşzamanlı iletkenlik ölçümleri, cihazlara adenovirüs, influenza A ve her ikisinin karışımı eklendiğinde alınmıştır (Şekil 4.14). Öncelikle, deneyin pH'ında negatif yüklü bulunan adenovirüsün eklenmesi, nanotel 1 için pozitif iletkenlik değişikliklerine neden olmuştur, "açık" süre, tekli cihaz deneylerindeki seçici bağlanma ve çözülme için olan süre ile benzerlik göstermiştir. İnfluenza A virüs reseptörü ile modifiye edilmiş nanotel cihazından (Nanotel 2) belirgin bir bağlanma ve çözülme olayları gözlemlenmemiştir. Şekil 4.14'te hem influenza A tespiti için antikorlarla modifiye edilmiş nanotel 2 (kırmızı) hem de adenovirüs tespiti için antikorlarla modifiye edilmiş nanotel 1'den (mavi) eş zamanlı alınan verilerle iletkenlik/zaman çizilmiştir. Siyah oklar sırasıyla adenovirüs, influenza A, saf

tampon ve adenovirüs ve influenza A'nın 1:1 karışımının eklenmesini, ufak kırmızı ve mavi oklarsa sırasıyla influenza ve adenovirüsün seçici bağlanması olmadan nanotel yüzeyine viral partiküllerin difüzyonuyla oluşan iletkenlik değişimlerini gösterir (222).

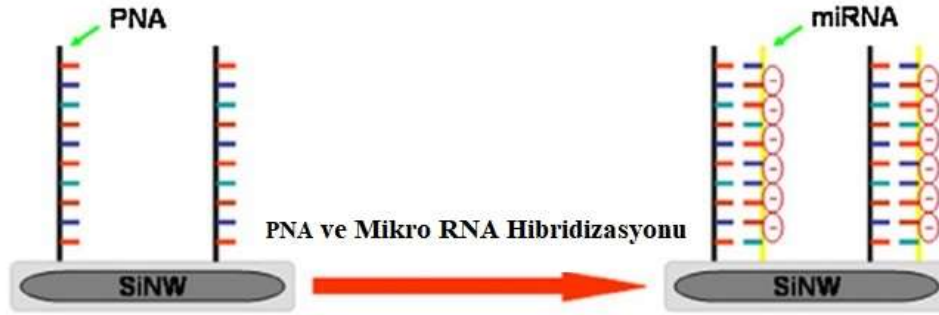


Şekil 4.14. Çoğullamalı tek virüs tespiti şematiği (222).

Sonrasındaysa, influenza A çözeltilerinin eklenmesiyle nanotel 1 üzerinde belirgin bağlanma ve çözülme olayları görülmemesine rağmen, Şekil 3.7b'deki tek cihaz ölçümlerine benzer şekilde nanotel 2 için negatif iletkenlik değişiklikleri görülmüştür. Son olarak, her iki virüsün karışımında, adenovirüs ve influenza A için seçici bağlanma ve çözülme tepkileri, sırasıyla nanotel 1 ve nanotel 2 tarafından tek-virüs seviyesinde açıkça algılanmıştır (222).

4.4 Mikro RNA Tespiti

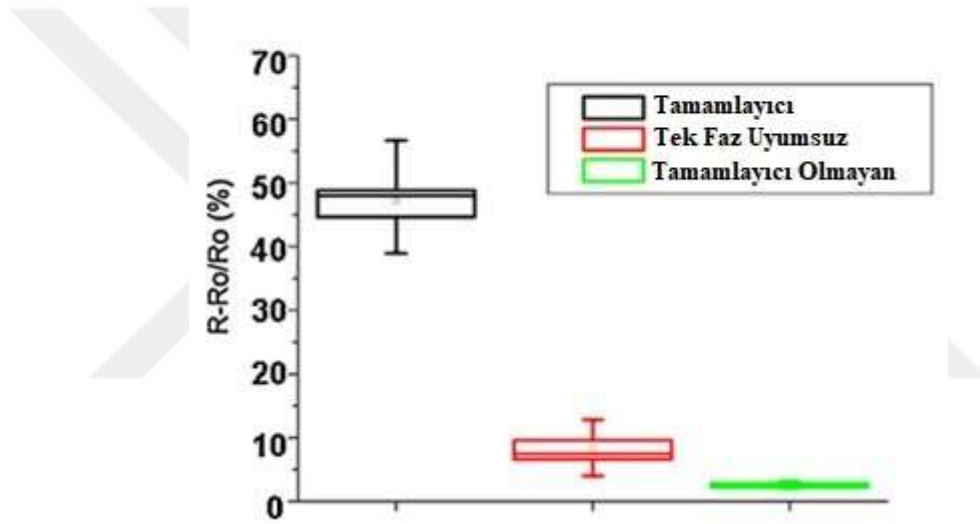
Mikro RNA veya kısaltmasıyla miRNA, bilinen tüm hayvan ve bitki genomlarındaki kodlama yapmayan 18-24-nükleotit uzunluğundaki RNA moleküllerinin büyük ve büyüyen sınıfıdır. Kök hücre farklılaştırılması ve geliştirilmesi gibi konular dahil olmak üzere hücre biyolojisi ve büyüme de önemli bir konuma sahiptir (231). Buna ek olarak mikro RNA'lar birçok kanser türü için biyobelirteç görevi görmektedir (232). Mikro RNA tespitinde kullanılan mevcut metotlar etiketli hedef miRNA molekülleriyle tamamlayıcı moleküllerinin hibridizasyonuna bağlıdır. Ancak bu metotlar hedef moleküllerin etiketlenmesini gerektirdiği için dolaylı tespit sağlarlar. Bundan dolayı mikro RNA'ların yüksek hassasiyet, seçicilik ve basitliğe sahip tespit yöntemlerinin geliştirmesi son derece önemlidir (233).



Şekil 4.15. PNA ile işlevselleştirilmiş silikon nanotellerle MiRNA tespitinin konsept şematiği (233).

Zhang ve ekibi, ultra hassas, doğrudan, etiketsiz mikro RNA tespit metodu geliştirmiştir (234). Peptit nükleik asitlerde DNA'ların aksine anyonik fosfat omurgası bulunmaz. Bundan dolayı RNA ve PNA arasında gerçekleşen itme, DNA ve RNA arasında gerçekleşenden daha azdır. Bu da erime sıcaklığının ve hibridizasyon veriminin yükselmesine neden olur. Şekil 4.15'te belirtildiği gibi PNA, elektriksel olarak adreslenebilir silikon nanotel yüzeylerinde geleneksel silan kimyasıyla kovalent bağlarla sabitlenmiştir. Sabitlenme sonrası PNA'larla işlevselleştirilmiş silikon nanotel biyosensörler mikro RNA tespitinin yapılmasında kullanılır. Örnek gösterim için tamamlayıcı, uyumsuz tek faz ve kontrol olmak üç dizilim seçilmiştir ve bu dizimlerin silikon nanotellerin mikro RNA tespitindeki hibridizasyon özgüllüğünün kanıtlamasında kullanılmıştır. Şekil 4.16'te verilerinin sağlandığı üzere, etiketleme gerektiren metotların aksine, uyumlu ve uyumsuz

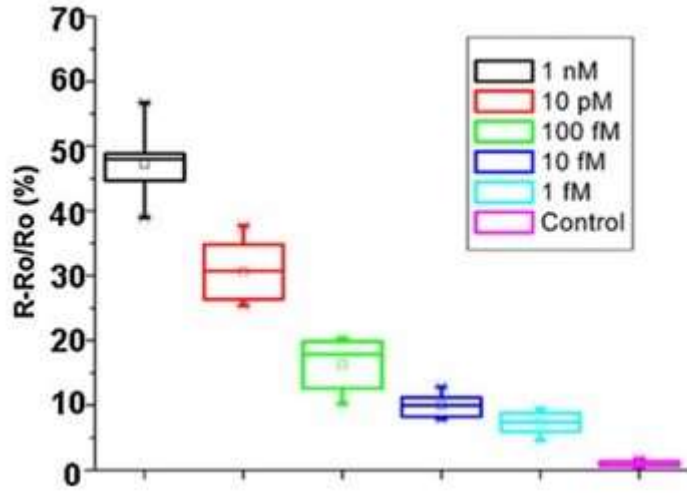
mikro RNA'ların etiketsiz tespiti, silikon nanotellerle yapılan tespitlerle yapılabildiği gözlemlenmiş ve rakip metotlara kıyasla avantaj sağlandığı kanaatine varılmıştır. Ek olarak, let-7b mikro RNA öncülerinin konsantrasyona bağlı tespitinin silikon nanotel biyosensörlerle yapılması incelenmiştir. Silikon nanotel direnci hibridizasyondan önce ve sonra olmak üzere olarak kaydedilmiş, elde edilen verilerin değişimi gözlemlenmiştir. Şekil 4.17'te gösterildiği gibi, hibridize edilen hedef mikro RNA molekülleri arttıkça nanotel direnci de artış göstermiştir. Elde edilen sonuçlar hedef mikro RNA'ların tespitinin 1fM konsantrasyonlara kadar yapılabildiğini gösterir. Bu değer, karşılaştırma yapılırsa DNA için kaydedilen değerden bir büyüklük mertebesi fazladır (233,235).



Şekil 4.16. PSA ile işlevselleştirilmiş silikon nanotel biyosensörlerin tamamlayıcı, tek faz uyumsuz ve tamamlayıcı olmayan mikro RNA dizilimleriyle etkileşimiyle hibridizasyon özgüllüğünün gösterimi (233).

HeLa hücrelerinden elde edilen RNA'ların içerisindeki let-7b incelemesiyle mikro RNA tespiti gerçek örneklerle test edilmiştir. Silikon nanotel biyosensörler tampon çözeltiyle seyreltilip bölünmüş toplam RNA kümesiyle etkileşime sokulmuştur. Direnç değişiklikleri baz alınarak sonuçlar toplam RNA'ya göre normalize edilmiştir. HeLa hücrelerinden elde edilen toplu RNA içerisindeki tespit edilebilen let-7b konsantrasyonu gram başına $2.15 \pm 0.25 \times 10^7$ olarak bulunmuştur. Elde edilen bu sonuç, mikro RNA ifade profilleriyle alakalı önceki çalışmalarda elde edilen verilerle örtüşmektedir (236). Geliştirilen bu tespit metodu, mikro

RNA'ların kanser teşhislerinde biyoışaretleyici olarak kullanılmak üzere etiketsiz tespitinin yüksek hassasiyet ve belirginlikle yapılmasını sağlar (233).



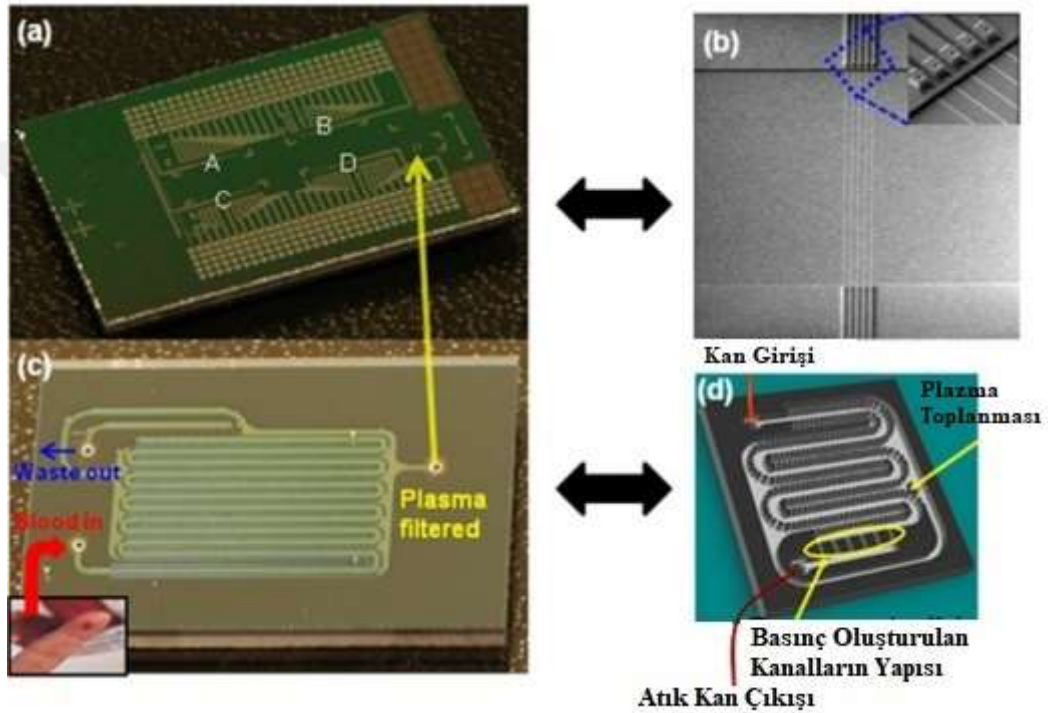
Şekil 4.17. PNA ile işlevselleştirilmiş silikon nanotel biyosensörlerin tamamlayıcı MikroRNA'lara farklı konsantrasyonlardaki tepkileri (233).

4.5 Entegre Mikrosistemlerle Kan Numulerinden Protein Analizi

Hastalık teşhislerinin yapılmasında vücutta bulunan en önemli sıvı olan kanın içerisinde bulunan protein biyobelirteçlerinin incelemesinin önemi büyüktür. Kan incelemesi yapılırken kullanılan metotlar hem çok zaman alır hem de çok miktarda kanın çoklu aşamalardan geçirilmesini gerektirir. Bundan dolayı kanda bulunan protein biyobelirteçlerinin hassas, çoğullamalı ve kesin tespitinin iyileştirilmesi için çalışmalar yapılmaktadır (233).

Zhang ve ekibi, bu ihtiyaç doğrultusunda parmak uçlarından alınan kan örneklerinden elde edilen üç kardiyak biyoışaretleyicinin incelemesini geliştirdikleri entegre çiple ani, hassas ve eş zamanlı olarak yapmıştır (237). Entegre çip, kandan plazmanın ayrılabilmesi için filtreleme çipi ve protein tespitinin yapılabilmesi için silikon nanotel sensör dizi çiplerinden oluşur. Bu iki çip ayrı ayrı üretilmiş olup, sonradan arka arkaya birleştirilerek tek cihaz haline getirilmiştir. Entegre çipin avantajlarından biri iki çip arasındaki tüpsel bağlantıların kaldırılmasıyla cihaz içerisindeki ölü bölgelerin azaltılmasıdır. Filtreleme çipiyle plazmanın ayrılmasından sonra, silikon nanotel biyosensörler üç farklı antikör aracılığıyla cTnT, CK-MM ve CK-MB kardiyak biyobelirteçlerinin tespitini eş zamanlı yapabilmektedir. Çoğullama gereksinimlerinin karşılanabilmesi

için tespit için kullanılan silikon nanotellerin sayısının artırılması gerekir. Şekil 4.18 (a)'da gösterildiği gibi, 51 farklı kümeden oluşan toplamda 255 nanotel, A ve D aralığı olmak üzere 4 ana gruba ayrılmıştır. A'dan C'ye olan gruplarda, her kümede 5 nanotel bulunacak ve aralarında 300 μm mesafe olacak şekilde 12 küme bulunur. D grubunda ise aynı aralıklarla 15 nanotel kümesi bulunur. Şekil 4.18 (b)'de görüntüsü eklendiği üzere, SEM (Tarama Elektron Mikroskopi) ile 90 μm uzunluğunda ve 2 μm aralıklarla bulunan nanoteller ve elektriksel bağlantıları gözlemlenmiştir (233).

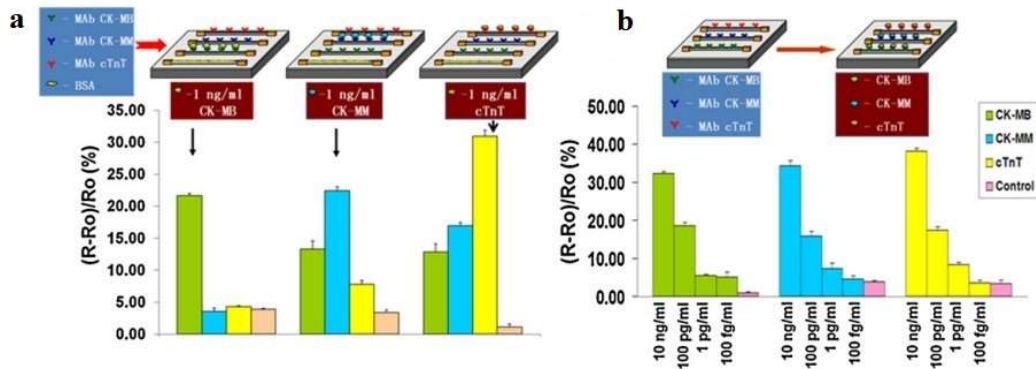


Şekil 4.18. Entegre çipin dizaynı. (a) Silikon nanotel sensör çipin optik görüntüsü. (b) 5 bağımsız nanotelden oluşan silikon nanotel kümesinin SEM görüntüsü. (c) Plazmanın kandan ayırımında kullanılan filtreleme çipinin optik görüntüsü. (d) Filtreleme çipiyle plazmanın kandan ayrılma işleminin çalışma prensibinin şematığı (233).

Entegre çipin alt kısmında bulunan filtreleme çipi tüm kan örneklerinden plazmayı ayırtırmayı başarmıştır. Filtreleme çipinin optik görüntüsü Şekil 4.18 (c)'de, plazma ayırıcının teorik çizimi ise (d)'de verilmiştir. Çalışma prensibi çapraz akışlı filtrelemeyle hücrelerin boyutsal filtrelenmesidir. Kan örneğinin izlediği yola tanjantsal pozisyonda bulunan dikey sütunların arasındaki mikro düzey altı boşluklardan yalnızca plazmanın geçişine izin verilmiştir. 10 μm

genişlikte, 300 μm uzunluktaki dar kanallar, yeterli basıncın biriktirilebilmesi ve dolayısıyla filtreleme hızının iyileştirilebilmesi için kan akışı yönünde konumlandırılmıştır. 15 dakikalık bir süreç içinde 10 μL kadar plazmanın %95 verimlilikte kandan ayrıldığı durumda, giriş kan akış hızı 10–15 $\mu\text{L min}^{-1}$ olarak belirlenmiştir (233).

Nanotel dizisinde MAb CK-MM, MAb CK-MB ve MAb cTnT olmak üzere üç farklı kardiyak biyoiz antikorlarının bulunduğu görülmüştür. Kontrol elementi olarak BSA farklı bir nanotel üzerinde gözlemlenmiştir. 198 μL fosfat tamponlu salin (PBS) içerisindeki 2 μL kana ekli bulunan üç protein filtreleme çipi boyunca ilerler. Entegre çipin özgüllüğü kardiyak biyoizlerin (cTnT, CK-MM and CK-MB) tahlili yapılan kana sırayla eklenmesiyle sağlanır. Örneğin, cTnT eklendiğinde sadece karşıt-cTnT-işlevselleştirilmiş nanotel biyosensörler gözlemlenebilir tepki göstermiştir, karşıt-CK-MM, karşıt-CK-MB ve BSA ile işlevselleştirilmiş nanotellerde herhangi bir direnç değişimi görülmemiştir. Şekil 4.19 (a)'da gösterilen sonuçlara göre, cTnT, CK-MM ve CK-MB proteinleri 1 ng mL⁻¹ oranında eklendiğinde bu proteinlere karşılık gelen antikorlarla işlevselleştirilmiş nanotellerde belirli bir direnç değişimi görülürken, BSA'da herhangi bir değişim görülmemiştir. Bu sonuçlara göre nanotellerden oluşan entegre çiple proteinlerin kesin tespitinin yapıldığı sonucuna varılır (233).



Şekil 4.19. (a) Kanda bulunan protein biyoizlerin tespit ve ayırımının yapılabildiğinin gösterimiyle nanotel çip özgüllüğünün kanıtlanması. (b) Nanotel çipin kana eklenen 3 protein örneğine verdiği tepkiler (233).

Entegre çipin hassasiyeti üç proteinin kana çeşitli konsantrasyonlarla eklenmesiyle gösterilmiştir. Saf kan örneği negatif kontrol olarak tutulurken, CK-MB, CK-MM ve cTnT proteinleri farklı konsantrasyonlarda 1x PBS ile 100 kez

seyreltilmiş kana eklenmiştir. Şekil 4.19 (b)'de protein konsantrasyonunun azaldıkça direncin de azaldığı, herhangi bir protein eklenmesi yapılmayan kan örneklerinde ihmal edilebilir direnç değişiklikleri olduğu gösterilmiştir. Elde edilen 1 pg mL^{-1} sonucu geleneksel ELISA tekniğinden 1 büyüklük kuvveti, ticari olarak dağıtımı yapılan test kitlerinden 2 büyüklük kuvveti daha azdır (237). Entegre çip metoduyla 45 dakika içinde kandan alınan numunelerdeki 3 proteinin de tespiti yapılabilmektedir (233).

4.6 Koronavirüs Tespiti

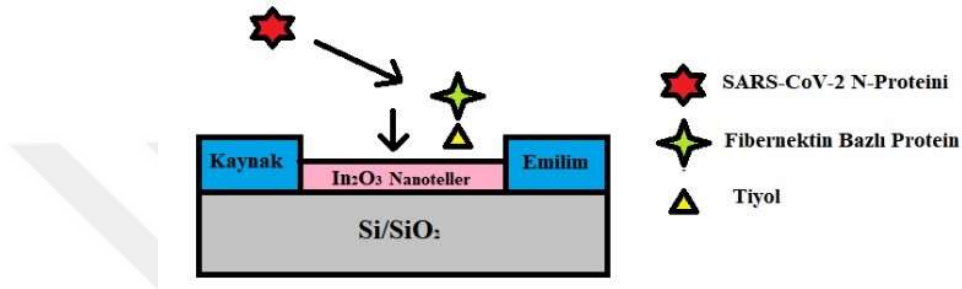
Hastalık teşhislerinde kullanılan serolojik tahliller, antikorlar gibi rekombinant proteinlerin tespitini baz alır (238). Daha kolay izole edilebilmeleri ve daha geniş alanlarda kullanılabilmelerinden dolayı protein tabanlı biyobelirteçler, hücresel veya nükleik asit tabanlı biyobelirteçlerden daha verimlidir (239). SARS-CoV, N ve S, CoV genomu ise S, N, E, M yapısal proteinleriyle ana immunojeniktir (240).

Geniş bant aralığına sahip olduklarından ve elektriksel, optiksel, fotonik özgülüklerinden kaynaklı tespit uygulamalarındaki verimlilikleriyle indiyum oksit ve silikon tabanlı nanoteller, özellikle virüs tespiti konusunda biyosensör olarak sıklıkla kullanılırlar. Özgül morfoloji ve kristal yapılarıyla sadece alan etkili transistör veya elektrokimyasal tabanlı değil, optiksel tespit de yapılmasını sağlayabilirler (241).

SARS-CoV koronavirüsün tespiti konusunda nanotel nanobiyosensörleri kullanan birçok araştırma mevcuttur. Yadav ve diğerleri, DMDL-GAA-NW-FET biyosensörleri literatüre kazandırarak SARS-CoV-2'nin tespitini virüs DNA'sı ve S proteini üzerinden yapmayı başarmıştır (242).

Zhou ve diğerleri, fibernektin (Fn) proteininin antikoruna benzerlik gösteren In_2O_3 FET'lerle SARS-CoV'ün N (Nükleokapsit) proteininin tespitini yapmıştır (243). Şekil 4.20'de konsepti verilen nanobiyosensör, tespit yüzeyi ve dönüştürücü bölgeden oluşan FET tabanlı bir elektrokimyasal sensördür (244). Yalıtkan katmandan oluşan tespit yüzeyi hedef moleküllere bağlanmayı sağlayan reseptörleri barındırır (245). Kapı tarafından elektrostatik olarak yönlendirilen ve gerilime bağlı oluşan elektrik akımı, emilim ve kaynak bölgeleri arasında ilerler (245). Yüzeyde hedef moleküller yakalandıkça kapıdaki elektrostatik etki nanotellerin iletkenliğini

ve elektriksel özelliklerini değiştirir ve iletkenliğe bağlı ölçülebilir sinyaller elde edilir (245). Araştırmada kullanılan sensörün yüzeyel işlevselleştirilmesi, Si/SiO₂ katmanına In₂O₃ nanotellerin CVD metoduyla eklenmesiyle sağlanmıştır. Fn yakalama probunun tiyol gruplarıyla eşleştirilmesiyle In₂O₃ yüzeylerindeki karboksil gruplarının aktifleştirilmesi sağlanmıştır. Nanotellerin iletkenliği Fn biyobelirteçleri N proteinleriyle birleştikçe değişir. Böylece koronavirüsün elektrokimyasal tespiti, N proteini üzerinden, nanomolar düzey altı konsantrasyonlarda nanotel FET sensörlerle sağlanmış olur.



Şekil 4.20. In₂O₃ tabanlı nanotel FET nanobiyosensörlerle SARS-CoV tespitinin şematığı (243).

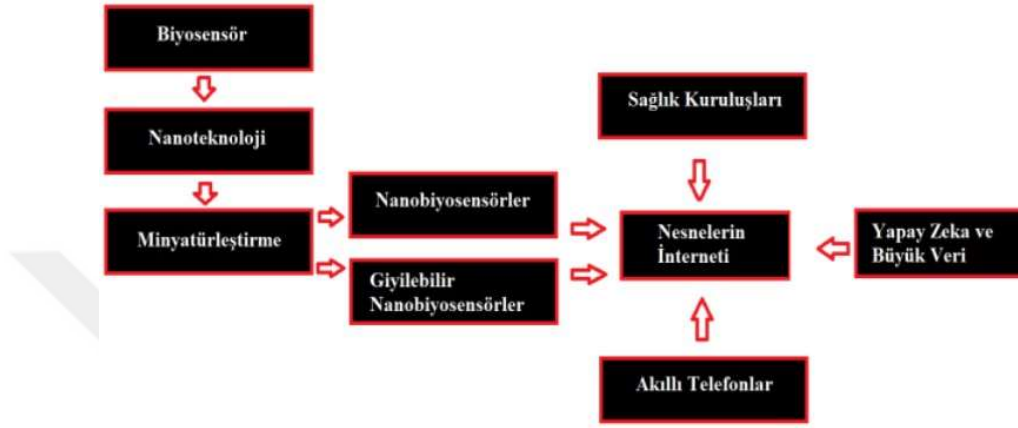
Zhou ve ekibi daha sonrasında, SARS-CoV N proteinin tespitinin daha da iyileştirilmesi için CNTFET'ler üzerine araştırma yapmıştır (246). In₂O₃ tabanlı nanotellere göre CNTFET'lerle hedef moleküllerle etkileşim sonrası daha net voltaj değişimi sağladığı için, koronavirüs tespiti açısından daha hassas sonuçlara ulaşılmıştır (246).

4.7 Nanobiyosensörle Nano Nesnelerin İnterneti

Nanobiyosensörlerle iletkenlik değişimleri üzerinden elde edilen verilerin öncelikle ara birimlerde toplanması, sonrasında ara birimlerden veri merkezlerine iletimi, verilerin analizinin sağlanabilmesi için incelenmesi gereken bir başka konudur. Bluetooth gibi arayüzler aracılığıyla Android tabanlı akıllı telefonlara aktarılan verilerin, eş zamanlı olarak sağlık merkezlerine aktarılıp analiz edilmesi buna bir örnektir. Zhou ve ekibi, dang humması dağılımının kontrolü konusunda bu konsepti uygun, nano nesnelerin interneti kavramını kullanan eş zamanlı PCR sistemi üretmiştir (247).

Sıradan sayılabilecek medikal cihazların internet aracılığıyla birbirleriyle etkileşimde olmasıyla elde edilebilecek ek veriler, semptom ve hastalıklara başka

bir bakış açısıyla bakılabilmesini sağlar (248). Nano nesnelerin internet aracılığıyla birbirleriyle bağlı olması anlamına gelen nano nesnelerin interneti konseptinin şematiği Şekil 4.21’de verilmiştir. Medikal koşulların iyileştirilmesi, nanobiyosensörlerin, bilgi teknolojileri, yapay zeka, dinamik ağ cihazları gibi oluşumlarla birleştirilerek sağlık merkezleri ve hastalar arasındaki uzun yol iletişiminin sağlanmasıyla gerçekleştirilir (249).



Şekil 4.21. Biyosensörlerin Nesnelerin İnternetiyle Etkileşiminin Konsept Şematiği.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında öncelikle nanomateryaller açıklanmış, kullanım alanı ve önemlerinden bahsedilmiş, nanomateryallerin boyutlarına göre sınıflandırılması yapıp çeşitli morfolojileri ve özellikleri incelenmiştir. Nanomateryal ve nanotellerin inceleme ve değerlendirilmesinin yapılmasında kullanılan TEM ve SEM yöntemleri anlatılmıştır. Sonrasındaysa nanotellerin üretim metotları açıklanıp, üretilen nanotellerin dizi oluşturacak şekilde hizalanmalarının nasıl yapıldığı araştırılmıştır. Hizalanan nanotellerin nanotel FET olarak kullanımı incelenmiştir. Bir sensör arayüzü olarak nanotel FET'lerin nanobiyosensörler olarak kullanımları incelenmiş, incelemelerin deneysel TEM ve SEM görüntüleri paylaşılıp, nanotel nanobiyosensörlerle DNA, mikroRNA, protein, tekli virüs ve enzim gibi biyolojik moleküllerin yüksek hassasiyetli tespiti yapılmıştır. Bu uygulamalar arasından spesifik olarak koronavirüsün nanotel FET'lerle tespitinin yapılmasıyla ilgili çalışma yayınlanmıştır.

Yapılan çalışmalarla;

Negatif yüklü polianyonik makromoleküller olan tek sarmallı DNA yapılarının tespitinin, yüzeyleri peptit nükleik asitlerle (PNA) işlevselleştirilmiş p-tip silikon nanotel FET'lerle yapılabildiği gösterilmiştir. İletkenlik değişimlerine bağlı olarak 10 femtomolarlık hedef dizi konsantrasyonlarına kadar elektriksel tespit yapılabildiği gözlemlenmiştir. Nanotel FET'lerle sağlanan bu tespit düzeyi performansı, yüzey plazma rezonansı (SPR), nanopartikülle zenginleştirilmiş SPR, kuartz-kristal mikro dengesi gibi mevcut eş-zamanlı tespit metotlarının performansından daha yüksektir.

Telomeraz, somatik hücrelerde inaktif durumda olmasına rağmen, kanser hücrelerinde 80% oranla aktif bulunduğu için, kanser tespitlerinde kullanılan önemli bir genel terapötik hedef ve genel işaretleyicidir. Yüzeyleri oligonükleotit primer olarak telomerik tekrar dizileriyle işlevselleştirilmiş p-tip nanotel FET dizilerine, telomerazlarla seçici bağlanabilen HeLa hücre özlerinin eklenmesiyle oluşan belirgin iletkenlik düşüşüne bağlı olarak telomerazın mevcudiyetinin tespitinin yapılabildiği gösterilmiştir. İlk telomeraz tespitinin ardından deoksिनükleotit trifosfatların (dNTP) eklenmesiyle negatif yüklü nükleotit

birimlerin nanotel yüzeylerinde birleştiği ve bundan dolayı nanotel FET iletkenliğinin arttığı gözlemlenmiştir. Böylece telomeraz bağlanmasının tespiti, 10 hücre seviyesi gibi oldukça düşük bir seviyede amplifikasyona ihtiyaç duyulmadan yapılmıştır.

Streptavidin proteini ve biyotin koenzimi, biyokimyasal araştırmalarda sıkça birlikte kullanılan, birbirine yüksek özgüllük ve güçlü bağlanma kapasitesiyle bağlanan bir protein ve bir molekül çiftidir. Yüzeyleri biyotinlerle işlevselleştirilmiş nanotel sensörlere streptavidin içeren çözelti eklendiğinde, iletkenliğin belli bir değere kadar hızla yükseldiği, saf tampon çözeltisinin eklenmesiyle de stabil durumda kaldığı görülmüştür. Böylece nanotel sensörlerle protein tespitinin yapılabildiği ispatlanmıştır.

Sıvı tabanlı metotlarla hizalanarak, elektriksel olarak adreslenebilir hale getirilen nanotel dizileri arasında fotolitografi ve metal depozisyon metotlarıyla paralel bağlantı kurulması prensibiyle oluşturulan, yüksek performans ve tekrar üretilebilirliğe sahip nanotel sensör cihazlarının monoklonal antikor (PSA-Ab1) ile işlevselleştirilmesiyle PSA'nın (Prostat-Spesifik Antijen) tekli biyobelirteç tespiti yapılmıştır. PSA çözeltisi ve saf tampon çözeltisinin mikroakışkan kanallar aracılığıyla nanotel cihazlara dönüşümlü olarak aktarılmasıyla, iletkenliğin öncelikle arttığı, sonrasında eski konumuna geri döndüğü gözlemlenmiştir. Özellikle 75 fg/mL veya 2 fM konsantrasyonlarda PSA'nın doğrudan tespitinin S/N >3 (Sinyal gürültü oranı) ile yapılabildiği görülmüştür.

Nanotel sensör cihazlarının seçiciliğinin gösteriminde, nanotel dizi tasarımının farklı tür adreslenebilir nanotellerin bir arada çalışmasına müsaade edebilmesinden faydalanılmıştır. PSA sensörüne paralel olarak çalışan ikinci bir etanolamin ile pasifleştirilmiş p-tip silikon nanotel cihaz kontrol mekanizması olarak eklendiğinde, PSA çözeltisine sonradan eklenen nanotel cihazın iletkenlik tepkisi göstermediği görülmüştür.

Tamamlayıcı elektrik sinyalleri, elektronik gürültü veya spesifik olmayan protein bağlanmalarından ötürü oluşabilecek yalancı pozitiflerin ayırt edilebilmesinin tespitini sağlar. P-tip ve n-tip nanotellerin tek bir sensör çipinde kullanılması ve bu nanotellerden eş zamanlı olarak alınan iletkenlik verilerinin incelenmesiyle, PSA çözeltisinin p-tip/n-tip nanotel cihazlara eklenmesinde sonra

öncelikle iletkenlik artışı/azalışı gözlemlendiği, sonrasında tamponun eklenmesiyle iletkenliğin eski haline geri döndüğü gösterilmiştir. Tampon ve PSA-tampon çözeltilerinin değiştirildiği noktalarda, iki cihazda da gözlemlenen iletkenlik sinyallerinin mevcudiyeti, çoğullama kapasitesinin, gürültünün protein bağlanma sinyallerinden ayrımının yapılmasında kullanılabileceğini gösterir.

Nanotel cihazların çoğullama tespit kapasitesi, sırasıyla PSA-Ab1, CEA (karsiyoembryonik antijen) ve müsin-1 ile işlevselleştirilen nanotellerden oluşturulan sensöre farklı tip protein çözeltilerinin eklenmesiyle oluşan iletkenlik değişimlerinin incelenmesiyle kanıtlanmıştır. İşaretleyici proteinlerin çoğullamalı, eş zamanlı ve etiketsiz tespitinin femtomolar seviyesinde ve yaklaşık 100% hassasiyetle yapıldığı gösterilmiştir.

Nanotel cihazların nihai hassasiyetleri ise, 80 aM veya 50 virüs/mL konsantrasyonlarındaki yüksek derecede seyreltilmiş Influenza A virüs çözeltilerinin, monoklonal antikor ile işlevselleştirilmiş p-tip nanotel sensör cihazlarına eklenmesiyle, virüsün nanotel yüzeyine yaklaştıkça iletkenlikte değişim olmaması, virüsün nanotel reseptörüne bağlanmasıyla iletkenlikte keskin bir düşüşün gerçekleştiğinin gözlemlenmesiyle gösterilmiştir. Bu hassasiyette çoğullamalı tespit yapılabildiği, Influenza A için PSA-Ab1 (nanotel 1), Adenovirüs için özel reseptörlerle (nanotel 2) işlevselleştirilen nanotellerin bir arada kullanılmasıyla verilmiştir. Adenovirüs çözeltilerinin sadece nanotel 2’de, Influenza A çözeltilerininse sadece nanotel 1’de iletkenlik değişimlerine neden olduğu gözlemlenmiştir.

PNA ile işlevselleştirilmiş nanotel biyosensör yüzeylerinde, tamamlayıcı, kontrol ve uyumsuz tek faz dizilimleri üzerinden gerçekleşen RNA hibridizasyonlarının gözlemlenmesiyle, miRNA tespitinin yapılabileceği açıklanmıştır. HeLa hücrelerin alınan toplu RNA örneklerinden gram başına $2.15 \pm 0.25 \times 10^7$ konsantrasyon oranına kadar let-7b tespiti yapılmış, hedef RNA’ların tespitinin direnç değişimleri üzerinden 1 fM konsantrasyonlara kadar yapılabileceği gösterilmiştir. Biyoışaretleyici olarak miRNA’ların kullanılması ve bu miRNA’ların tespitinin nanotel nanobiyosensörlerle etiketsiz, yüksek hassasiyet ve seçicilikle yapılabilmesinin kanser teşhislerinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Alınan kan örneklerinden plazmayı ayıran filtreleme çipi ve protein tespitinin yapıldığı silikon nanotel sensör dizi çiplerinin arka arkaya birleştirilmesiyle üretilen cihazlarla cTnT, CK-MM ve CK-MB kardiyak biyobelirteçlerinin tespitinin üç farklı antikor kullanılarak yapılabildiği gösterilmiştir. cTnT, CK-MM ve CK-MB proteinleri 1 ng mL⁻¹ oranında eklendiğinde bu proteinlere karşılık gelen antikorlarla işlevselleştirilmiş nanotellerde belirli bir direnç değişimi görülürken, kontrol elementi olarak kullanılan BSA'da (Bovine Serum Albumin) herhangi bir değişim görülmemiştir. Bu entegre çip cihazıyla, alınan kan numünelerindeki 3 proteinin tespitinin 45 dakika içinde yapılabildiği kanıtlanmıştır.

DMDL-GAA-NW-FET ve In₂O₃ tabanlı nanotel FET nanobiyosensörlerle SARS-CoV ve SARS-CoV 2 tespitinin S ve N yapısal proteinleri üzerinden yapılabildiği gösterilmiştir. Ancak bu konuda, CNTFET tabanlı nanosensörlerin, nanotellerden daha keskin tespit potansiyeli sağlandığı görülmüştür.

Sensörlerden elde edilen verilerin veri merkezlerine aktarımı ve analizi, nano nesnelerin internetin kavramıyla açıklanmış, bu kavramla ilgili konsept çalışmaya yer verilmiştir. Dang hummasının dağılım kontrolü gibi konularda eş zamanlı PCR sistemleri üzerine çalışmalar bulunsa da koronavirüs gibi konularda yapılan çalışmaların yetersiz olduğu görülmüştür.

6. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Zhang B. Physical fundamentals of nanomaterials. William Andrew; 2018.
2. Shi D, Guo Z, Bedford N. 1 - Basic Properties of Nanomaterials. In: Shi D, Guo Z, Bedford N, editors. Nanomaterials and Devices [Internet]. Oxford: William Andrew Publishing; 2015 [cited 2024 Apr 3]. p. 1–23. (Micro and Nano Technologies). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455777549000019>
3. G. Guisbiers DFL S Meji'a Rosales. Nanomaterial properties: size and shape dependencies.
4. Koçak A, Karasu B. General evaluations of nanoparticles, El-Cezeri Fen ve Muhendislik Derg [Internet]. Vol. 5. 2018. p. 191-236,. Available from: <https://doi.org/10.31202/ecjse.361663>.
5. Navalon S, Garcia H. Nanoparticles for catalysis. Nano [Internet]. 2016;6. Available from: <https://doi.org/10.3390/nano6070123>.
6. Prabha S, Arya G, Chandra R, Ahmed B, Nimesh S. Effect of size on biological properties of nanoparticles employed in gene delivery, Artif. Cells Nanomed Biotechnol. 2016;44:83-91,.
7. Asha AB. Nanomaterials properties. Narain R, editor. Elsevier; 2020. 343–59 p.
8. Hsu CY, Rheima AM, Abbas ZS, Faryad M, Kadhim MM, Altimari US. Nanowires Properties and Applications: A Review Study. South Afr J Chem Eng. 2023 Oct;46:286–311.
9. Cui Y, Wei Q, Park H, Lieber CM. Nanowire nanosensors for highly sensitive and selective detection of biological and chemical species. science. 2001;293(5533):1289–92.
10. Morales AM, Lieber CM. A laser ablation method for the synthesis of crystalline semiconductor nanowires. Science. 1998;279(5348):208–11.
11. Lieber CM, Wang ZL. Functional nanowires. MRS Bull. 2007;32:99–108.
12. Patolsky F, Timko BP, Zheng G. Nanowire-based nanoelectronic devices in the life sciences. MRS Bull. 2007;32:142–9.
13. Li Q, Lu N, Wang L, Chen F. Advances in Nanowire Transistor-Based Biosensors. Vol. 22;2(4):1700263–3. 2018.
14. Ambhorkar P, Wang Z, Ko H, Lee S, Koo K, Kim K. Nanowire-Based Biosensors: From Growth to Applications. Micromachines Internet [Internet]. 2018 Dec 19; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6316191/>
15. McAlpine MC, Ahmad H, Wang D, Heath JR. Highly ordered nanowire arrays on plastic substrates for ultrasensitive flexible chemical sensors. Nat Mater. 2007;6:379–84.
16. Zheng G, Patolsky F, Cui Y, Wang WU, Lieber CM. Multiplexed electrical detection of cancer markers with nanowire sensor arrays. Nat Biotechnol. 2005 Oct;23(10):1294–301.
17. Stern E, Klemic JF, Routenberg DA. Label-free immunodetection with CMOS-compatible semiconducting nanowires. Nature. 2007;445:519–22.

18. Park I, Z. L, Pisano AP. Topdown fabricated silicon nanowire sensors for real-time chemical detection. *Nanotechnol.* 2010;21:015501.
19. Sze SM. *Physics of Semiconductor Devices*. 2nd ed. New York, NY, USA: Wiley; 1981.
20. *Introduction to Nanotechnology Book* – Risal Singh. ShipraMital Gupta;
21. Kolahalam LA, Kasi Viswanath IV, Diwakar BS, Govindh B, Reddy V, Murthy YLN. Review on nanomaterials: Synthesis and applications. *Mater Today Proc.* 2019 Jan 1;18:2182–90.
22. Gleiter H. Nanostructured materials: basic concepts and microstructure. *Acta Mater.* 2000;48:1–29.
23. Wani IA. Nanomaterials, novel preparation routes, and characterizations. In: Shah MA, Bhat MA, Davim JP, editors. *Nanotechnology applications for improvements in energy efficiency and environmental management* IGI Global [Internet]. 2015. Available from: <https://doi.org/10.4018/978-1-4666-6304-6>
24. Jordan CC, Kaiser I, Moore VC. 2013 nanotechnology patent literature review: Graphitic carbon-based nanotechnology and energy applications are on the rise. *Nanotech Bus.* 2014;11:111.
25. Filella M. Nanomaterials. In: *Comprehensive sampling and sample preparation* [Internet]. 2012. p. 109–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381373-2.00032-6>
26. Hadeef F. An Introduction to Nanomaterials. In: Dasgupta N, Ranjan S, Lichtfouse E, editors. *Environmental Nanotechnology Environmental Chemistry for a Sustainable World* [Internet]. Cham: Springer; 2018. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-76090-2_1
27. Jones CF, Grainger DW. In vitro assessments of nanomaterial toxicity. *Adv Drug Deliv Rev.* 2009;61:438–56.
28. Jain A, Ranjan S, Dasgupta N, Ramalingam C. Nanomaterials in food and agriculture: an overview on their safety concerns and regulatory issues. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2016; Available from: <https://doi.org/>
29. Brinker CJ, Scherer G. *The physics and chemistry of sol–gel processing*. San Diego: Academic; 1990.
30. Rajendran K, Sen S. Metallic nanoparticles in the food industry advantages and limitations. In: Sen S, Pathak Y, editors. *Nanotechnology in nutraceuticals, production to consumption*. Boca Raton: CRC Press; 2017.
31. Kruis FE, Fissan H, Peled A. Synthesis of nanoparticles in the gas phase for electronic, optical and magnetic applications—a review. *J Aerosol Sci.* 1998;29(5–6):511–35.
32. Kumar R, Roopan SM, Prabhakarn A, Khanna VG, Chakroborty S. Agricultural waste *Annona squamosa* peel extract: biosynthesis of silver nanoparticles. *Spectrochim Acta Mol Biomol Spectrosc.* 2012;90:173–6.
33. Kumar R, Sen S. Biogenic magnetite nanoparticles. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2013;4:1037–43.
34. Salamon AW, Courtney P, Shuttler I. *Nanotechnology and engineered nanomaterials a primer*. Waltham: PerkinElmer; 2010.
35. Mohapatra S, Acharya A, Roy GS. The role of nanomaterial for the design of supercapacitor. *Lat Am J Phys Educ.* 2012;6:380–4.

36. Kang HY. A review of the emerging nanotechnology industry: materials, fabrications, and applications. *Dep Toxic Subst Control Pollut Prev Green Technol Calif* [Internet]. 2010 [cited 2024 Apr 3];64. Available from: <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=ae25367b40c35f802b32525d46cf1e3ee7deccd0>
37. Allsopp M, Walters A, Santillo D. GRL-TN-09-2007. Green peace Research Laboratories. Technical Note; 2007.
38. Hardman R. A toxicologic review of quantum dots: toxicity depends on physicochemical and environmental factors. *Env Health Perspect*. 2006;114(2):165–72.
39. Matters M. Vol. 7. Sigma-Aldrich Co. LLC; 2012.
40. Kroto HW, Heath O JR, SC C, RF S, R.E. C60: buckminsterfullerene. *Nature*. 1985;318:162–3.
41. Connell MJ. Carbon nanotubes: properties and applications. Boca Raton: CRC Press; 2006.
42. Meyyappan M. Carbon nanotubes: science and applications. Boca Raton: CRC Press; 2005.
43. Cherusseri J, Kar KK. Based on carbon nanomaterials and electronically conducting polymers. In: Mohanty S, Nayak SK, Kaith BS, Kalia S, editors. *Polymer nanocomposites based on inorganic and organic nanomaterials* Scrivener Publishing LLC. Salem; 2015. p. 229–56.
44. Diederich F, Ettl R, Rubin Y, Whetten RL, Beck R, Alvarez M, et al. The higher fullerenes: isolation and characterization of C76, C84, C90, C94, and C70, an oxide of D5h-C70. *Science*. 1991;252:548–51.
45. Wang L. Solvated fullerenes, a new class of carbon materials suitable for high-pressure studies: a review. *J Phys Chem Solids*. 2015;84:85–95.
46. Balaz P. Mechanochemistry in nanoscience and minerals engineering [Internet]. Berlin: Springer; 2008. Available from: <https://doi.org/10.1007/978-3-540-74855-7>
47. Abdelsalam HA, Abdelaziz AY. The smart grid state of the art and future trends. *Electr Power Compon Syst*. 2014;42:306–14.
48. Kumar N, Kumbhat S. Essentials in nanoscience and nanotechnology. New York: Wiley; 2016.
49. Gubin SP. Magnetic nanoparticles [Internet]. Weinheim: Wiley; 2009. Available from: <https://doi.org/10.1002/>
50. Chellammal S. Synthesis and characterization of copper and silver doped zinc sulphide nanocrystallites [PhD thesis,]. [Chennai]; 2013.
51. Du N, Xu Y, Zhang H, Zhai C, Yang D. Selective synthesis of Fe2O3 and Fe3O4 nanowires via a single precursor: a general method for metal oxide nanowires. *Nanoscale Res Lett*. 2010;5:1295–300.
52. Iijima S. Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature*. 1991;354:56–8.
53. Ren Z, Lan Y, Wang Y. Aligned carbon nanotubes physics, concepts, fabrication and devices [Internet]. Berlin: Springer; 2013. Available from: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-30490-3>

54. Ajayan PM. Carbon nanotubes. In: H SN, editor. Handbook of nanostructured materials and nanotechnology [Internet]. New York: Academic; 2000. p. 012513760-7 50058-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978->
55. Ong YT, Ahmad AL, Sharif Zein SH, Tan SH. A review on carbon nanotubes in an environmental protection and green engineering perspective. *Braz J Chem Eng*. 2010;27:227–42.
56. Fahlman BD. Materials chemistry. Dordrecht: Springer; 2007. 6120–2 6 p.
57. M LA, V SM, AL MH, VM C, C V. Adsorption of phenol from aqueous solutions by carbon nanomaterials of one and two dimensions: kinetic and equilibrium studies. *J Nanomater* [Internet]. 2015;2015(405036). Available from: <https://doi.org/>
58. Rastogi V, Yadav P, Bhattacharya SS, Mishra AK, Verma N, Verma A, et al. Carbon nanotubes: an emerging drug carrier for targeting cancer cells. *J Drug Deliv* [Internet]. 2014;2014(670815). Available from: <https://doi.org/10.1155/2014/670815>
59. Thomas S, Rafiei S, Maghsoodlou S, Afzali A. Foundations of nanotechnology, vol 2, Nanoelements formation and interaction. Apple Academic Press; 2014.
60. Koch CC, Ovid'ko IA, Seal S, Veprek S. Structural nanocrystalline materials: fundamentals and applications. New York: Cambridge University Press; 2007.
61. Du D, Zhang W, Asiri AM, Lin Y. Chapter 1 - Sensors Based on Carbon Nanotube Arrays and Graphene for Water Monitoring. In: Street A, Sustich R, Duncan J, Savage N, editors. Nanotechnology Applications for Clean Water (Second Edition) [Internet]. Oxford: William Andrew Publishing; 2014 [cited 2024 Apr 2]. p. 3–19. (Micro and Nano Technologies). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455731169000019>
62. Enoki T, Takai K, Osipov V, Baidakova M, Vul A. Nanographene and nanodiamond; new members in the nanocarbon family. *Chem Asian J*. 2009;4:7964–7804.
63. Liang J, Xu Y, Huang Y, Zhang L, Wang Y, Ma Y. Infrared-triggered actuators from graphene-based nanocomposites. *J Phys Chem C*. 2009;113:9921–7.
64. Liu L, Cui L, Losic D. Graphene and graphene oxide as new nano-carriers for drug delivery applications. *Acta Biomater*. 2013;9:9243–57.
65. Singh V, Joung L, Zhai S, Das SI, Khondaker S, Seal S. Graphene based materials: past, present and future. *Prog Mater Sci*. 2011;56(1178–1271):003.
66. Qu L, Liu Y, Baek JB, Dai D. Nitrogen-doped graphene as efficient metal-free electrocatalyst for oxygen reduction in fuel cells. *Nano*. 2010;4:1321–6.
67. Stankovich S, Dikin DA, Dommett GHB, Kohlhaas KM, Zimney EJ, Stach EA, et al. Graphene-based composite materials. *Nature*. 2006;442:282–6.
68. Liu J, Xue Y, Zhang M, Dai L. Graphene-based materials for energy applications. *MRS Bull*. 2012;37:1265–72.
69. Zhang B, Wang Y, Zhai G. Biomedical applications of the graphene-based materials. *Mater Sci Eng C*. 2016;61:953–64.
70. Sur UK. Graphene. A rising star on the horizon of materials science. *Int J Electrochem* [Internet]. 2012;2012(237689). Available from: <https://doi.org/10.1155/2012/237689>

71. Saleh TA, Gupta VK. Nanomaterial and polymer membranes, synthesis, characterization, and applications [Internet]. Amsterdam: Elsevier; 2016. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804703-3.00004-8>
72. Law M, Goldberger J, Yang P. Semiconductor nanowires and nanotubes. *Annu Rev Mater Res*. 2004;34:83–122.
73. Camargo PHC, Satyanarayana KG, Wypych F. Nanocomposites: synthesis, structure, properties and new application opportunities. *Mater Res*. 2009;12(1).
74. Dolez PI. Nanomaterials Definitions, Classifications, and Applications. *Nanoeng Internet Elsevier*. 2015;3–40.
75. Irwin P, Zhang W, Cao Y, Fang X, Tan DQ. Mechanical and thermal properties. In: Nelson KJ, editor. *Dielectric polymer nanocomposites* [Internet]. New York: Springer; 2010. p. 1-4419-1591–76. Available from: <https://doi.org/10.1007/978->
76. Ponnammam D, Sadasivuni KK. Graphene/polymer nanocomposites: role in electronics. In: Sadasivuni KK, Ponnammam D, Kim J, Thomas S, editors. *Graphene-based polymer nanocomposites in electronics* [Internet]. Cham: Springer; 2015. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-13875-6_1
77. Richards R, Bönemann H. Nanofabrication towards biomedical applications: techniques, tools, applications, and impact. CSSR K, Hormes J, Leuschner C, editors. Weinheim: Wiley; 2005.
78. Naseri MG, Saion EB. Crystalization in spinel ferrite nanoparticles. In: Mastai Y, editor. *Advances in crystallization processes*, InTech [Internet]. 2012. Available from: <http://www.>
79. Rezaie HR, Shokuhfar A, Arianpour F. Nanocomposite materials from theory to application. In: A AÖ, A S, editors. *New frontiers of nanoparticles and nanocomposite materials* [Internet]. Berlin: Springer; 2013. Available from: https://doi.org/10.1007/8611_2012_66
80. Petravic O. Superparamagnetic nanoparticle ensembles. *Superlattice Microst*. 2010;47:569–78.
81. Schwarz JA, Contescu CI, Putyera K. Dekker encyclopedia of nanoscience and nanotechnology. Boca Raton: CRC Press; 2004.
82. Bhagyaraj SM, Oluwafemi OS. Nanotechnology: the science of the invisible. *Synth Inorg Nanomater*. 2018;1-18,.
83. Akbarzadeh A, Samiei M, Davaran S. Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties, and applications in biomedicine, *Nanoscale Res. Lett* [Internet]. 2012;7. Available from: <https://doi.org/10.1186/1556-276X-7-144>.
84. Karak N. Fundamentals of nanomaterials and polymer nanocomposites. *Nanomater Polym Nanocomposites*. 2019;1-45,.
85. Xu JK, Zhang FF, Sun JJ, Sheng J, Wang F, Sun M. Bio and nanomaterials based on Fe₃O₄. *Molecules*. 2014;19:21506-21528,.
86. Khlebtsov NG, Dykman LA. Optical properties and biomedical applications of plasmonic nanoparticles. *J Quant Spectrosc Radiat Transf*. 2010;111:1–35.
87. Huang X, Jain PK, El-Sayed IH, El-Sayed MA. Gold nanoparticles: interesting optical properties and recent applications in cancer diagnostics and therapy. *Nanomed*. 2007 Oct;2(5):681–93.

88. Buzea C, Pacheco I. Nanomaterials and their Classification. 10.1007/978-81-322-3655-9_1. 2017.
89. Qiu Y, Liu Y, Wang L, Xu L, Bai R, Ji Y, et al. Surface chemistry and aspect ratio mediated cellular uptake of Au nanorods. *Biomaterials*. 2010;31:7606–19.
90. Alivisatos AP. Perspectives on the physical chemistry of semiconductor nanocrystals. *J Phys Chem*. 1996;100:13226–39.
91. Smith AM, Nie S. Chemical analysis and cellular imaging with quantum dots. *Analyst*. 2004;129:672–7.
92. Yang Y, Zheng Y, Cao W, Titov A, Hyvonen J, Mandersjesse R, et al. High-efficiency light-emitting devices based on quantum dots with tailored nanostructures. *Nat Photon*. 2015;9:259–66.
93. Ye L, Yong KT, Liu L, Roy I, Hu R, Zhu J, et al. P.N.: A pilot study in non-human primates shows no adverse response to intravenous injection of quantum dots. *Nat Nano*. 2012;7:453–8.
94. Mark AG, Gibbs JG, Lee TC, Fischer P. Hybrid nanocolloids with programmed three-dimensional shape and material composition. *Nat Mater*. 2013;12:802–7.
95. Ashby MF, Ferreira PJ, Schodek DL. Nanomaterials, nanotechnologies and design: an introduction for engineers and architects. Burlington (USA: Elsevier; 2009.
96. Clarke J, Braginski A. The SQUID Handbook: fundamentals and technology of SQUIDs and SQUID systems. Vol. I. New York: Wiley-VCH; 2004.
97. Urbina A, Echeverria I, Perez-Garrido A, Diaz-Sanchez A, Abellan J. Quantum conductance steps in solutions of multiwalled carbon nanotubes. *Phys Rev Lett*. 2003;90(10).
98. Roduner E. Size matters: why nanomaterials are different. *Chem Soc Rev*. 2006;35:583–92.
99. Lokhande J, Pathak Y. Handbook of metallonutraceuticals. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group; 2014.
100. Klabunde KJ, Stark J, Koper O, Mohs C, Park DG, Decker S, et al. Nanocrystals as stoichiometric reagents with unique surface chemistry. *J Phys Chem*. 1996;100:12142–53.
101. L R, T M, V G, M C, P F. Stabilized metal nanoparticles embedded into porous oxides: a challenging approach for robust catalysts. In: Prescott WV, Schwartz AI, editors. Nanorods, nanotubes and nanomaterials research progress. New York: Nova Science Publishers; 2008. p. 71–123.
102. Wang B, Xue D, Shi Y, Xue F. Titania 1D nanostructured materials: synthesis, properties and applications. In: Prescott WV, Schwartz AI, editors. Nanorods, Nanotubes and Nanomaterials Research Progress. New York: New Nova Science Publishers Inc; 2008. p. 163–201.
103. Pigozzi G. [PhD thesis,]. Zurich; 2006.
104. Pokropivny V, Lohmus R, Hussainova I, Pokropivny A, Vlassov S. Introduction in nanomaterials and nanotechnology. – University of Tartu. 2007;225.

105. Labastie P, Calvo F. Nanomaterials and nanochemistry [Internet]. Bréchnignac C, Houdy P, Lahmani M, editors. Berlin: Springer; 2007. Available from: <https://doi.org/10.1007/978-3-540-72993-8>
106. Niépce JC, Pizzagalli L. Structure and phase transitions in nanocrystals. In: Bréchnignac C, Houdy P, Lahmani M, editors. Nanomaterials and nanochemistry [Internet]. Berlin: Springer; 2007. Available from: <https://doi.org/>
107. Antoniammal P, Arivuoli D. Size and shape dependence on melting temperature of gallium nitride nanoparticles. J Nanomater [Internet]. 2012;2012(415797). Available from: <https://doi.org/10.1155/2012/415797>
108. Singh M, Lara S, Tlali S. Effects of size and shape on the specific heat, melting entropy and enthalpy of nanomaterials. J Taibah Univ Sci [Internet]. 2017; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtusci.2016.09.011>.
109. Anton R. On the reaction kinetics of Ni with amorphous carbon. Carbon. 2008;46:656–62.
110. Robbie K, Sit JC, Brett MJ. Advanced techniques for glancing angle deposition. J Vac Sci Technol B. 1998;16:1115–22.
111. Kedia A, Senthil Kumar P. Precursor-Driven Nucleation and Growth Kinetics of Gold Nanostars. J Phys Chem C. 2012 Jan 19;116(2):1679–86.
112. Kedia A, Kumar H, Kumar PS. Tweaking anisotropic gold nanostars: covariant control of a polymer–solvent mixture complex. RSC Adv. 2014 Dec 15;5(7):5205–12.
113. Jin M, Zhang H, Wang J, Zhong X, Lu N, Li Z, et al. Copper can still be epitaxially deposited on palladium nanocrystals to generate core-shell nanocubes despite their large lattice mismatch. ACS Nano. 2012;6:2566–73.
114. Liu L, Yoo SH, Lee SA, Park S. Wet-chemical synthesis of palladium nanosprings. Nano Lett. 2011;11(9):3979–82.
115. Tottori S, Zhang L, Qiu F, Krawczyk KK, Franco-Obregon A, Nelson BJ. Magnetic helical micromachines: fabrication, controlled swimming, and cargo transport. Adv Mater. 2012;24:811–6.
116. Hussein MZ, Azmin W, Mustafa M. Yahaya, A.H.: Bacillus cereus as a biotemplating agent for the synthesis of zinc oxide with raspberry- and plate-like structures. J Inorg Biochem. 2009;103:1145–50.
117. Xie JP, Lee JY, Wang DIC, Ting YP. Identification of active biomolecules in the high-yield synthesis of single-crystalline gold nanoplates in algal solutions. Small. 2007;3:672–82.
118. Leonard SS, Cohen GM, Kenyon AJ, Schwegler-Berry D, Fix NR, Bangsaruntip S, et al. Generation of reactive oxygen species from silicon nanowires. Env Health Insights. 2014;8:21–9.
119. Cheng B, Le Y, Yu JG. Preparation and enhanced photocatalytic activity of Ag@TiO₂ core-shell nanocomposite nanowires. J Hazard Mater. 2010;177:971–7.
120. Buzea C, Pacheco R II, K. Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity. Biointerphases. 2007;2:17–71.
121. Huang X, Teng X, Chen D, Tang F, He J. The effect of the shape of mesoporous silica nanoparticles on cellular uptake and cell function. Biomaterials. 2010;31:438–48.

122. Xia YS, Tang ZY. Monodisperse hollow supraparticles via selective oxidation. *Adv Funct Mater.* 2012;22:2585–93.
123. Li J, Hietala S, Tian X. BaTiO₃ Supercages: Unusual Oriented Nanoparticle Aggregation and Continuous Ordering Transition in Morphology. *ACS Nano.* 2015 Jan 27;9(1):496–502.
124. Mayeen A, Shaji LK, Nair AK, Kalarikkal N. Morphological Characterization of Nanomaterials. *Charact Nanomater.* 2018;335–64.
125. Kumar PS, Pavithra KG, Mu N. Characterization techniques for nanomaterials. *Nanomater Sol Cell Appl Elsevier.* 2019;97–124.
126. Su D. Advanced microscopy characterization of nanomaterial for catalysis. *Green Energy Env.* 2017;2:70–83.
127. De M, Ghosh PS, Rotello VM. Applications of nanoparticles in biology. *Adv Mater.* 2008;20(22):4225–41.
128. Comini E, Faglia G, Sberveglieri G, Pan Z, Wang ZL. Stable and highly sensitive gas sensors based on semiconducting oxide nanobelts. *Appl Phys Lett.* 2002;81(10):1869–71.
129. Chen YJ, Nie L, Xue XY, Wang YG, Wang TH. Linear ethanol sensing of SnO₂ nanorods with extremely high sensitivity. *Appl Phys Lett.* 2006;88:083105.
130. Patzke GR, Krumeich F, Nesper R. Oxidic nanotubes and nanorods--anisotropic modules for a future nanotechnology. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2002 Jul 15;41(14):2446–61.
131. Lu JG, Chang P, Fan Z. Quasi-one-dimensional metal oxide materials—Synthesis, properties and applications. *Mater Sci Eng R Rep.* 2006 May 30;52(1):49–91.
132. Rao CNR, Govindaraj A, Vivekchand SRC, Annu. Inorganic nanomaterials: current status and future prospects. *Prog Chem Sect Inorg Chem.* 2006;102:20.
133. Strelcov E, Dmitriev S, Button B, Cothren J, Sysoev V, Kolmakov A. Evidence of the self-heating effect on surface reactivity and gas sensing of metal oxide nanowire chemiresistors. *Nanotechnology.* 2008;19(35):355502.
134. Ramgir NS, Yang Y, Zacharias M. Nanowire-based sensors. *small.* 2010;6(16):1705–22.
135. Poncharal P, Wang ZL, Ugarte D, de Heer WA. Electrostatic Deflections and Electromechanical Resonances of Carbon Nanotubes. *Science.* 1999 Mar 5;283(5407):1513–6.
136. Wang FD, Dong AG, Buhro WE. Solution-Liquid-Solid Synthesis, Properties, and Applications of One-Dimensional Colloidal Semiconductor Nanorods and Nanowires. *Chem Rev.* 2016;116:10888–10933.
137. Enrico A, Dubois V, Niklaus F, Stemme G. Scalable Manufacturing of Single Nanowire Devices Using Crack-Defined Shadow Mask Lithography. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2019;11:8217–8226.
138. Hobbs RG, Petkov N, Holmes JD. Semiconductor Nanowire Fabrication by Bottom-Up and Top-Down Paradigms. *Chem Mater.* 2012;24,.
139. Jia C, Lin Z, Huang Y, Duan X. Nanowire Electronics: From Nanoscale to Macroscale. *Chem Rev.* 2019 Jul;30;119(15):9074–135.

140. Golden JH, DiSalvo FJ, Fréchet JM, Silcox J, Thomas M, Elman J. Subnanometer-diameter wires isolated in a polymer matrix by fast polymerization. *Science*. 1996;273(5276):782–4.
141. Zhang WX, Yang SH. In Situ Fabrication of Inorganic Nanowire Arrays Grown from and Aligned on Metal Substrates. *Acc Chem Res*. 2009;42:1617–1627.
142. Ek M, Filler MA. Atomic-Scale Choreography of Vapor-Liquid-Solid Nanowire Growth. *Acc Chem Res*. 2018;51:118–126.
143. Goebel JA, Black RW, Puthussery J, Giblin J, Kosel TH, Kuno M. Solution-Based II-VI Core/Shell Nanowire Heterostructures. *J Am Chem Soc*. 2008;130:14822–14833.
144. Lu H, Tang SY, Yun G, Li H, Zhang Y, Qiao R. Modular and Integrated Systems for Nanoparticle and Microparticle Synthesis—A Review. *Biosensors*. 2020 Nov;3;10(11):165.
145. Wang HL, Zepeda-Ruiz LA, Gilmer GH, Upmanyu M. Atomistics of Vapour-Liquid-Solid Nanowire Growth. *Nat Commun*. 2013;4,.
146. Wagner RS, Ellis WC. Vapor–Liquid–Solid Mechanism of Single Crystal Growth. *Appl Phys Lett*. 1964;4:89–90.
147. Hu J, Odom TW, Lieber CM. Chemistry and Physics in One Dimension: Synthesis and Properties of Nanowires and Nanotubes. *Acc Chem Res*. 1999;32:435–445.
148. Trentler TJ, Hickman KM, Goel SC, Viano AM, Gibbons PC, Buhro WE. Solution-Liquid-Solid Growth of Crystalline III-V Semiconductors: An Analogy to Vapor-Liquid-Solid Growth. *Science*. 1995;270,.
149. Hanrath T, Korgel BA. Supercritical Fluid-Liquid-Solid (SFLS) Synthesis of Si and Ge Nanowires Seeded by Colloidal Metal Nanocrystals. *Adv Mater*. 2003;15:437–440.
150. Yu H, Li JB, Loomis RA, Gibbons PC, Wang LW, Buhro WE. Cadmium Selenide Quantum Wires and the Transition from 3D to 2D Confinement. *J Am Chem Soc*. 2003;125:16168–16169.
151. Chai LL, Du J, Xiong SL, Li HB, Zhu YC, Qian YT. Synthesis of Wurtzite ZnS Nanowire Bundles Using a Solvothermal Technique. *J Phys Chem C*. 2007;111:12658–12662.
152. Chen M, Zou YT, Wu LZ, Pan Q, Yang D, Hu HC, et al. Solvothermal Synthesis of High-Quality All-Inorganic Cesium Lead Halide Perovskite Nanocrystals: From Nanocube to Ultrathin Nanowire. *Adv Funct Mater*. 2017;27:1701121.
153. Li W, Gao XF, Xiong DH, Wei F, Song WG, Xu JY, et al. Hydrothermal Synthesis of Monolithic Co₃Se₄ Nanowire Electrodes for Oxygen Evolution and Overall Water Splitting with High Efficiency and Extraordinary Catalytic Stability. *Adv Energy Mater*. 2017;7:1602579.
154. Xu D, Liu ZP, Liang JB, Qian YT. Solvothermal Synthesis of CdS Nanowires in a Mixed Solvent of Ethylenediamine and Dodecanethiol. *J Phys Chem B*. 2005;109:14344–14349.
155. Yu DP, Bai ZG, Ding Y, Hang QL, Zhang HZ, Wang JJ, et al. Nanoscale silicon wires synthesized using simple physical evaporation. *Appl Phys Lett*. 1998;72:3458.
156. Yang P. The chemistry and physics of semiconductor nanowires. *MRS Bull*. 2005;30(2):85–91.
157. Wang N, Cai Y, Zhang RQ. Growth of nanowires. *Mater Sci Eng R Rep*. 2008;Mar;60(1-6):1–51.

158. Holland L, editor. In: Vacuum Deposition of Thin Films. London: Chapman & Hall Ltd; 1966.
159. Shi W, Zheng Y, Peng H, Wang N, Lee CS, Lee ST. Laser Ablation Synthesis and Optical Characterization of Silicon Carbide Nanowires. *J Am Ceram Soc.* 2000;83(12):3228–30.
160. Stern E, Cheng G, Guthrie S, Turner-Evans D, Broomfield E, Lei B, et al. Comparison of laser-ablation and hot-wall chemical vapour deposition techniques for nanowire fabrication. *Nanotechnology.* 2006;17(11):S246.
161. Jia TQ, Chen HX, Huang M, Wu XJ, Zhao FL, Baba M, et al. ZnSe nanowires grown on the crystal surface by femtosecond laser ablation in air. *Appl Phys Lett.* 2006;89.
162. Zhang YF, Tang YH, Peng HY, Wang N, Lee CS, Bello I, et al. Diameter modification of silicon nanowires by ambient gas. *Appl Phys Lett.* 1999;75(13):1842–4.
163. Yu DP, Lee CS, Bello I, Sun XS, Tang YH, Zhou GW, et al. Synthesis of nano-scale silicon wires by excimer laser ablation at high temperature. *Solid State Commun.* 1998;105(6):403–7.
164. Stach EA, Pauzauskie PJ, Kuykendall T, Goldberger J, He R, Yang P. Watching GaN nanowires grow. *Nano Lett.* 2003;3(6):867–9.
165. Wang ZL, Kong XY, Zuo JM. Induced growth of asymmetric nanocantilever arrays on polar surfaces. *Phys Rev Lett.* 2003;91(18):185502.
166. Zhang YF, Tang YH, Duan XF, Zhang Y, Lee CS, Wang N, et al. Yttrium–barium–copper–oxygen nanorods synthesized by laser ablation. *Chem Phys Lett.* 2000;323(1–2):180–4.
167. Yan H quan, He R rui, Pham J, Yang P. Morphogenesis of One-Dimensional ZnO Nano- and Microcrystals. *Adv Mater.* 2003;15(5):402–5.
168. Yan H, He R, Johnson J, Law M, Saykally RJ, Yang P. Dendritic nanowire ultraviolet laser array. *J Am Chem Soc.* 2003;125(16):4728–9.
169. Pan ZW, Dai ZR, Wang ZL. Nanobelts of semiconducting oxides. *Science.* 2001;291(5510):1947–9.
170. Yao BD, Chan YF, Wang N. Formation of ZnO nanostructures by a simple way of thermal evaporation. *Appl Phys Lett.* 2002;81(4):757–9.
171. Wang N, Tang YH, Zhang YF, Lee CS, Lee ST. Nucleation and growth of Si nanowires from silicon oxide. *Phys Rev B.* 1998;58(24):R16024.
172. Zhang YF, Tang YH, Wang N, Lee CS, Bello I, Lee ST. Germanium nanowires sheathed with an oxide layer. *Phys Rev B.* 2000;61(7):4518.
173. Shi WS, Zheng YF, Wang N, Lee CS, Lee ST. A General Synthetic Route to III–V Compound Semiconductor Nanowires. *Adv Mater.* 2001;13(8):591–4.
174. Wang N, Zhang YF, Tang YH, Lee CS, Lee ST. SiO₂-enhanced synthesis of Si nanowires by laser ablation. *Appl Phys Lett.* 1998;73(26):3902–4.
175. Wang N, Yao BD, Chan YF, Zhang XY. Enhanced photothermal effect in Si nanowires. *Nano Lett.* 2003;3(4):475–7.
176. Hass G. Preparation, structure, and applications of thin films of silicon monoxide and titanium dioxide. *J Am Ceram Soc.* 1950;33(12):353–60.

177. Wu ZH, Mei XY, Kim D, Blumin M, Ruda HE. Growth of Au-catalyzed ordered GaAs nanowire arrays by molecular-beam epitaxy. *Appl Phys Lett*. 2002;81(27):5177–9.
178. Chan YF, Duan XF, Chan SK, Sou IK, Zhang XX, Wang N. ZnSe nanowires epitaxially grown on GaP(111) substrates by molecular-beam epitaxy. *Appl Phys Lett*. 2003;83:2665.
179. Schubert L, Werner P, Zakharov ND, Gerth G, Kolb FM, Long L, et al. Silicon nanowhiskers grown on <111> Si substrates by molecular-beam epitaxy. *Appl Phys Lett*. 2004;84(24):4968–70.
180. Björk MT, Ohlsson BJ, Sass T, Persson AI, Thelander C, Magnusson MH, et al. One-dimensional heterostructures in semiconductor nanowhiskers. *Appl Phys Lett*. 2002;80(6):1058–60.
181. Murphy CJ, Sau TK, Gole AM, Orendorff CJ, Gao J, Gou L, et al. Anisotropic metal nanoparticles: synthesis, assembly, and optical applications. *J Phys Chem B*. 2005;109(29):13857–70.
182. Jun Y, Choi J, Cheon J. Shape Control of Semiconductor and Metal Oxide Nanocrystals through Nonhydrolytic Colloidal Routes. *Angew Chem Int Ed*. 2006 May 19;45(21):3414–39.
183. Holmes JD, Johnston KP, Doty RC, Korgel BA. Control of thickness and orientation of solution-grown silicon nanowires. *Science*. 2000;287(5457):1471–3.
184. Che G, Lakshmi BB, Fisher ER, Martin CR. Carbon nanotubule membranes for electrochemical energy storage and production. *Nature*. 1998;393:346.
185. Schönenberger C, Van der Zande BMI, Fokkink LGJ, Henny M, Schmid C, Krüger M, et al. Template synthesis of nanowires in porous polycarbonate membranes: electrochemistry and morphology. *J Phys Chem B*. 1997;101(28):5497–505.
186. Miao JY, Cai Y, Chan YF, Sheng P, Wang N. A novel carbon nanotube structure formed in ultra-long nanochannels of anodic aluminum oxide templates. *J Phys Chem B*. 2006;110(5):2080–3.
187. Sun Y, Gates B, Mayers B, Xia Y. Crystalline silver nanowires by soft solution processing. *Nano Lett*. 2002;2(2):165–8.
188. Vayssieres L. Growth of Arrayed Nanorods and Nanowires of ZnO from Aqueous Solutions. *Adv Mater*. 2003;15(5):464–6.
189. Xu D, Shi X, Guo G, Gui L, Tang Y. Electrochemical preparation of CdSe nanowire arrays. *J Phys Chem B*. 2000;104(21):5061–3.
190. Bergveld P. Development, operation, and application of the ion-sensitive field-effect transistor as a tool for electrophysiology. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1972;19:342–51.
191. Lieber CM. Nanoscale science and technology: building a big future from small things. *MRS Bull*. 2003;28(7):486–91.
192. Perez JM, Josephson L, Weissleder R. Use of magnetic nanoparticles as nanosensors to probe for molecular interactions. *ChemBioChem*. 2004;5:261–4.
193. Patolsky F, Zheng G, Hayden O, Lakadamyali M, Zhuang X, Lieber CM. Electrical detection of single viruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:14017–22.
194. Leão CR, Fazzio A, da Silva AJ. Si nanowires as sensors: choosing the right surface. *Nano Lett*. 2007;7(5):1172–7.

195. Poghosian A, Cherstvy A, Ingebrandt S, Offenhäusser A, Schöning MJ. Possibilities and limitations of label-free detection of DNA hybridization with field-effect-based devices. *Sens. Actuators B Chem.* 2005;111–112:470–80.
196. Ghatak KP, Bhattacharya S. Debye Screening Length Effects of Nanostructured Materials. New York, NY, USA: Springer International Publishing; 2014.
197. Poghosian A, Weil M, Cherstvy AG, Schöning MJ. Electrical monitoring of polyelectrolyte multilayer formation by means of capacitive field-effect devices. *Anal Bioanal Chem.* 2013;405:6425–36.
198. Huang Y, Duan X, Wei Q, Lieber CM. Directed assembly of one-dimensional nanostructures into functional networks. *Science.* 2001;291(5504):630–3.
199. Whang D, Jin S, Wu Y, Lieber CM. Large-scale hierarchical organization of nanowire arrays for integrated nanosystems. *Nano Lett.* 2003;3(9):1255–9.
200. Yu G, Cao A, Lieber CM. Large-area blown bubble films of aligned nanowires and carbon nanotubes. *Nat Nanotechnol.* 2007;2(6):372–7.
201. Freer EM, Grachev O, Duan X, Martin S, Stumbo DP. High-yield self-limiting single-nanowire assembly with dielectrophoresis. *Nat Nanotechnol.* 2010 Jul;5(7):525–30.
202. Fan Z, Ho JC, Jacobson ZA, Yerushalmi R, Alley RL, Razavi H, et al. Wafer-scale assembly of highly ordered semiconductor nanowire arrays by contact printing. *Nano Lett.* 2008;8(1):20–5.
203. Yerushalmi R, Jacobson ZA, Ho JC, Fan Z, Javey A. Large scale, highly ordered assembly of nanowire parallel arrays by differential roll printing. *Appl Phys Lett.* 2007;91(20).
204. Chang YK, Hong FCN. The fabrication of ZnO nanowire field-effect transistors by roll-transfer printing. *Nanotechnology.* 2009 Apr;20(19):195302.
205. Silicon nanowire field-effect transistor-based biosensors for biomedical diagnosis and cellular recording investigation. *Nano Today Internet.* 2011 Apr 1;3];6(2):131–54.
206. Noor MO, Krull UJ. Silicon nanowires as field-effect transducers for biosensor development: A review. *Anal Chim Acta.* 2014;825:1–25.
207. van der Zande BM, Koper GJ, Lekkerkerker HN. Alignment of rod-shaped gold particles by electric fields. *J Phys Chem B.* 1999;103(28):5754–60.
208. Yamamoto K, Akita S, Nakayama Y. Orientation and purification of carbon nanotubes using ac electrophoresis. *J Phys Appl Phys.* 1998;31(8):L34.
209. K WA, W C, V MN, A M. Nanowire-Based Electrochemical Biosensors. *Electroanalysis.* 2006;Mar;18(6):533–50.
210. Smith PA, Nordquist CD, Jackson TN, Mayer TS, Martin BR, Mbindyo J, et al. Electric-field assisted assembly and alignment of metallic nanowires. *Appl Phys Lett.* 2000;77(9):1399–401.
211. He B, Morrow TJ, Keating CD. Nanowire sensors for multiplexed detection of biomolecules. *Curr Opin Chem Biol.* 2008;12(5):522–8.
212. Li M, Bhiladvala RB, Morrow TJ, Siooss JA, Lew KK, Redwing JM, et al. Bottom-up assembly of large-area nanowire resonator arrays. *Nat Nanotechnol.* 2008 Feb;3(2):88–92.

213. Patil A, Fernandes F, Bueno P, Davis J. Graphene-based protein biomarker detection. *Bioanalysis*. 2015;7:725–42.
214. Shen G, Chueh YL, editors. *Nanowire Electronics* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2019 [cited 2024 Apr 3]. (Nanostructure Science and Technology). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-2367-6>
215. Rothberg J, Hinz W, T R. An integrated semiconductor device enabling non-optical genome sequencing. *Nature*. 2011;475:348–52.
216. Hahm J, Lieber CM. Direct ultrasensitive electrical detection of DNA and DNA sequence variations using nanowire nanosensors. *Nano Lett*. 2004;4:51–4.
217. Patolsky F, Zheng G, Lieber CM. Nanowire sensors for medicine and the life sciences. *Nanomed*. 2006;Jun;1(1):51–65.
218. Jensen KK, Orum H, Nielsen PE, Norden B: Kinetics for hybridization of peptide nucleic acids (PNA) with DNA and RNA studied with the BIAcore technique. *Biochemistry*. 1997;36:5072–7.
219. He L, NS Musick MD et al. Colloidal Au-enhanced surface plasmon resonance for ultrasensitive detection of DNA hybridization. *J Am Chem Soc*. 2000;122:9071–7.
220. Hook F, Ray A, Norden B, Kasemo B. Characterization of PNA and DNA immobilization and subsequent hybridization with DNA using acousticshear-wave attenuation measurements. *Langmuir*. 2001;17:8305–12.
221. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science*. 1994;266:2011–5.
222. Patolsky F, Zheng G, Lieber CM. Nanowire-Based Biosensors. *Anal Chem*. 2006 Jul;1;78(13):4260–9.
223. Etzioni R, Urban N, Ramsey S, McIntosh M, Schwartz S, Reid B, et al. The case for early detection. *Nat Rev Cancer*. 2003 Apr;3(4):243–52.
224. Wulfkühle JD, Liotta LA, Petricoin E. Proteomic applications for the early detection of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:267–75.
225. Sidransky D. Emerging molecular markers of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2002 Mar;2(3):210–9.
226. Jin S, Whang D, McAlpine MC, Friedman RS, Wu Y, Lieber CM. Scalable Interconnection and Integration of Nanowire Devices without Registration. *Nano Lett*. 2004 May 1;4(5):915–9.
227. Whang D, Jin S, Lieber CM. Large-scale hierarchical organization of nanowires for functional nanosystems. *J Appl Phys*. 2004;43:4465–70.
228. MacBeath G, Schreiber SL. Printing proteins as microarrays for high-throughput function determination. *Science*. 2000;289(5485):1760–3.
229. Atlas R. Bioterrorism and biodefence research: changing the focus of microbiology. *Nat Rev Microbiol*. 2003;1:70–4.
230. Stadler K, Massignani V, Eickmann M, Becker S, Abrignani S, Klenk HD, et al. SARS — beginning to understand a new virus. *Nat Rev Microbiol*. 2003 Dec;1(3):209–18.

231. Calin GA, Liu CG, Sevignani C, Ferracin M, Felli N, Dumitru CD, et al. MicroRNA profiling reveals distinct signatures in B cell chronic lymphocytic leukemias. *Proc Natl Acad Sci.* 2004 Aug 10;101(32):11755–60.
232. Calin GA, Croce CM. MicroRNA-cancer connection: the beginning of a new tale. *Cancer Res.* 2006;66(15):7390–4.
233. Zhang GJ, Ning Y. Silicon nanowire biosensor and its applications in disease diagnostics: A review. *Anal Chim Acta.* 2012;749:1–15.
234. Zhang GJ, Chua JH, Chee RE, Agarwal A, Wong SM. Label-free direct detection of MiRNAs with silicon nanowire biosensors. *Biosens Bioelectron.* 2009;24(8):2504–8.
235. Cattani-Scholz A, Pedone D, Dubey M, Neppl S, Nickel B, Feulner P, et al. Organophosphonate-Based PNA-Functionalization of Silicon Nanowires for Label-Free DNA Detection. *ACS Nano.* 2008;2:1653–60.
236. Zhang GJ, Luo ZHH, Huang MJ, Kang TG, Ji H. An integrated chip for rapid, sensitive, and multiplexed detection of cardiac biomarkers from fingerprick blood. *Biosens Bioelectron.* 2011;28(1):459–63.
237. Muller-Bardorff M, Hallermayer K, Schroder A, Ebert C, Borgya A, Gerhardt W, et al. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Chem.* 1997;43:458–66.
238. Meyer B, Drosten C, Müller MA. Serological assays for emerging coronaviruses: Challenges and pitfalls. *Virus Res.* 2014 Dec 19;194:175–83.
239. Kaur M, Tiwari S, Jain R. Protein based biomarkers for non-invasive Covid-19 detection. *Sens Bio-Sens Res.* 2020 Aug 1;29:100362.
240. Qiu M, Shi Y, Guo Z, Chen Z, He R, Chen R, et al. Antibody responses to individual proteins of SARS coronavirus and their neutralization activities. *Microbes Infect.* 2005 May 1;7(5):882–9.
241. Arora P, Sindhu A, Dilbaghi N, Chaudhury A. Engineered multifunctional nanowires as novel biosensing tools for highly sensitive detection. *Appl Nanosci.* 2013 Oct 1;3(5):363–72.
242. Yadav S, Rewari S. Dual metal dual layer GAA NW-FET (DMDL-GAA-NW-FET) biosensor for label free SARS-CoV-2 detection. *Microsyst Technol* [Internet]. 2023 Nov 17 [cited 2024 Apr 2]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00542-023-05560-4>
243. Ishikawa FN, Chang HK, Curreli M, Liao HI, Olson CA, Chen PC, et al. Label-Free, Electrical Detection of the SARS Virus N-Protein with Nanowire Biosensors Utilizing Antibody Mimics as Capture Probes. *ACS Nano.* 2009 May 26;3(5):1219–24.
244. Zafar S, Lu M, Jagtiani A. Comparison between Field Effect Transistors and Bipolar Junction Transistors as Transducers in Electrochemical Sensors. *Sci Rep.* 2017 Jan 30;7(1):41430.
245. Sarkar D, Liu W, Xie X, Anselmo AC, Mitragotri S, Banerjee K. MoS₂ Field-Effect Transistor for Next-Generation Label-Free Biosensors. *ACS Nano.* 2014 Apr 22;8(4):3992–4003.
246. Ishikawa FN, Curreli M, Olson CA, Liao HI, Sun R, Roberts RW, et al. Importance of Controlling Nanotube Density for Highly Sensitive and Reliable Biosensors Functional in Physiological Conditions. *ACS Nano.* 2010 Nov 23;4(11):6914–22.

247. Zhu H, Podesva P, Liu X, Zhang H, Teply T, Xu Y, et al. IoT PCR for pandemic disease detection and its spread monitoring. *Sens Actuators B Chem.* 2020 Jan 15;303:127098.
248. Mujawar MA, Gohel H, Bhardwaj SK, Srinivasan S, Hickman N, Kaushik A. Nano-enabled biosensing systems for intelligent healthcare: towards COVID-19 management. *Mater Today Chem.* 2020 Sep 1;17:100306.
249. Morales-Narváez E, Dincer C. The impact of biosensing in a pandemic outbreak: COVID-19. *Biosens Bioelectron.* 2020 Sep 1;163:112274.

