



T.C.
KONYA TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



**FeS₂ Nanopartiküllerinin Antibakteriyel
Fototerapi Özelliklerinin Geliştirilmesine Yönelik
Yeni Yaklaşımlar**

Abdurrahman MUSTAFA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Haziran-2025
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Abdurrahman MUSTAFA tarafından hazırlanan “FeS₂ Nanopartiküllerinin Antibakteriyel Fototerapi Özelliklerinin Geliştirilmesine Yönelik Yeni Yaklaşımlar” adlı tez çalışması 24/06/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Konya Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Prof. Dr. Hüseyin Deveci

.....

Danışman

Doç. Dr. Gülcihan GÜZEL KAYA

.....

Üye

Dr. Öğr. Üyesi FATİH SEVGİ

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Mevlüt UYAN
Enstitü Müdürü

Bu tez çalışması TÜBİTAK tarafından 222M393 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

İmza

Abdurrahman MUSTAFA

Tarih: 24/06/2025

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FeS₂ NANOPARTİKÜLLERİNİN ANTİBAKTERİYEL FOTOTERAPİ ÖZELLİKLERİNİN GELİŞTİRİLMESİNE YÖNELİK YENİ YAKLAŞIMLAR

Abdurrahman MUSTAFA

**Konya Teknik Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı**

Danışman: Doç. Dr. Gülcihan GÜZEL KAYA

2025, 85 Sayfa

Jüri

**Doç. Dr. Gülcihan GÜZEL KAYA
Prof. Dr. Hüseyin DEVECİ
Dr. Öğr. Üyesi Fatih SEVGİ**

Son yıllarda, artan antibiyotik direnci, geleneksel tedavi yöntemlerini yetersiz kılmakta ve antibiyotik kullanılmayan tedavi yöntemlerine olan ihtiyacı giderek artırmaktadır. Fototerapi bu noktada canlı hücrelere zarar vermeyen ve hedefe yönelik bir yöntem olarak ön plana çıkmaktadır. Ancak, fototerapötik malzemelerin etkinliği büyük oranda malzemenin optik, fiziksel ve yüzeysel özelliklerine bağlı kalmaktadır. Bu doğrultuda, FeS₂ gibi düşük toksisite ve geniş spektrumlu ışık absorpsiyonuna sahip, bol bulunan ve düşük maliyetli yarı iletken malzemeler önemli avantajlar sunmaktadır. Bu tez çalışmasında, demir disülfür (FeS₂) nanopartiküllerinin antibakteriyel fototerapi uygulamalarındaki etkinliğini artırmaya yönelik iki yenilikçi strateji geliştirilmiştir. İlk strateji, FeS₂ nanoparçacıklarının fotodinamik etkinliğini artırmak amacıyla n-tipi bir yarı iletken olan tungsten disülfür (WS₂) ile birlikte sentezlenerek p-n tipi FeS₂/WS₂ heteroyapısının oluşturulmasıdır. Bu heteroyapı, foto-uyarılmış elektron-boşluk çiftlerinin yeniden birleşmesini azaltarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu artırmış ve böylece hem fotodinamik hem de fototermal etkide artış sağlamıştır. Heteroyapının ağırlıkça %30 WS₂ içeren formunun fototermal dönüşüm verimliliği %52,6 olarak hesaplanmıştır. 100 µg mL⁻¹ malzeme derişiminde antibakteriyel fototerapi aktivitesi ise *E. coli* ve *S. aureus* için sırasıyla %99,4 ve %100 olarak tespit edilmiştir. İkinci strateji, FeS₂ nanopartiküllerinin aglomerasyonunu engelleyerek bakteri ile etkileşimini arttırmak amacıyla ε-poli-L-lizin ile yüzey modifikasyonunun gerçekleştirilmesidir. Katyonik ve suda çözünebilen bu biyopolimer, nanopartiküllerin yüzey yükünü artırarak daha iyi süspansiyon kararlılığı sağlamış ve malzemenin bakteri hücresi ile elektrostatik etkileşimi güçlendirmiştir. Bu yapıların fototermal verimliliği %65,5'e ulaşmış ve ROS üretimi artmıştır. Antibakteriyel aktivite açısından 125 µg mL⁻¹ malzeme derişiminde her iki bakteri türü için %99'un üzerinde inaktivasyon sağlanmıştır. Elde edilen bulgular, her iki yaklaşımın FeS₂ nanopartiküllerinin antibakteriyel fototerapi uygulamalarındaki etkinliğini artırdığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel fototerapi, FeS₂, Fotodinamik etki, Fototermal etki, p-n heteroyapı, WS₂, ε-poli-L-lizin

ABSTRACT

MS THESIS

NEW STRATEGIES FOR ENHANCED ANTIBACTERIAL PHOTOTHERAPY PROPERTIES OF FeS₂ NANOPARTICLES

Abdurrahman MUSTAFA

**Konya Technical University
Institute of Graduate Studies
Department of Chemical Engineering**

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Gülcihan GÜZEL KAYA

2025, 85 Pages

Jury

Advisor Assoc. Prof. Dr. Gülcihan GÜZEL KAYA

Prof. Dr. Hüseyin DEVECİ

Asst.Prof.Dr.Fatih SEVGİ

In recent years, the increasing prevalence of antibiotic resistance has rendered conventional treatment methods inadequate, thereby intensifying the need for non-antibiotic therapeutic approaches. In this context, phototherapy has emerged as a promising, non-invasive, and targeted treatment. However, the therapeutic efficiency of phototherapeutic agents is considerably dependent on the optical, physical, and surface properties of the materials. Accordingly, semiconductor materials such as iron disulfide FeS₂, which are non-toxic, cost-effective, abundant in nature, and capable of broad-spectrum light absorption, offer significant advantages. In this thesis study, two innovative strategies were developed and systematically investigated to enhance the antibacterial phototherapy efficiency of FeS₂ nanoparticles. The first strategy involves the construction of a p-n type FeS₂/WS₂ heterostructure by combining FeS₂ nanoparticles with n-type semiconductor tungsten disulfide (WS₂) to enhance their photodynamic effect. This heterostructure suppresses the recombination of photo-excited electron-hole pairs and increases the generation of reactive oxygen species (ROS), leading a significant improvement in both photodynamic and photothermal efficiency. The heterostructure containing 30 wt.% WS₂ exhibited a photothermal conversion efficiency of 52.6%, and its antibacterial activity with the concentration of 100 µg mL⁻¹ was determined to be 99.4% and 100% against *E. coli* and *S. aureus*, respectively. The second strategy involves the surface modification of the FeS₂ nanoparticles using ε-poly-L-lysine, a cationic and water-soluble biopolymer, to enhance interactions between bacteria and material with reducing agglomeration tendency. The surface modification increased the surface charge of the nanoparticles resulting in improved colloidal stability and strengthened electrostatic interactions with bacteria cells. The modified structures achieved photothermal efficiency of up to 65.5%, exhibited enhanced ROS production, and provided over 99% inactivation of both bacterial species at a material concentration of 125 µg mL⁻¹. The findings demonstrate that both strategies significantly improved the antibacterial phototherapy performance of FeS₂ nanoparticles.

Keywords: Antibacterial phototherapy, FeS₂, Photodynamic effect, Photothermal effect, p-n heterostructure, WS₂, ε-poly-L-lysine

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın şekillenmesinde fikirleriyle yön veren, bilgeliğiyle yolumu aydınlatan saygıdeğer danışmanım Doç. Dr. Gülcihan Güzel KAYA'ya ve kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi İsmail Cihan KAYA'ya en derin şükranlarımı sunarım. Bilimsel rehberliklerinin ötesinde, sabır ve anlayışlarıyla bana her daim destek veren hocalarıma minnettarım. Tez çalışmamın bazı bölümlerini gerçekleştirebilmem için laboratuvar olanaklarını benimle cömertçe paylaşan, bilimsel birikimiyle yolumu kolaylaştıran Prof. Dr. Hasan AKYILDIZ'a da gönülden teşekkür ederim.

Laboratuvar ortamında birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak araştırma sürecini daha verimli ve anlamlı kılan kıymetli arkadaşlarım Ahmed ALSARORİ, Ömer LODAMİ ve Aybüke ŞENOL'a da teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi destekleriyle her zaman yanımda olan, sabır ve özverileriyle bugünlere gelmemi destekleyen annem Mezyet MUSTAFA ve babam İsmail MUSTAFA'ya teşekkür ederim.

Araştırmaya maddi destek sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK, Proje No: 222M393) teşekkür ederim.

Abdurrahman MUSTAFA
KONYA–2025

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xiv
1. GİRİŞ	1
2. BAKTERİLERİN SINIFLANDIRILMASI	3
2.1. Bakterilerde Antibiyotik Direncinin Oluşumu ve Mekanizmaları	4
2.2. Alternatif Antibakteriyel Tedavi Yöntemleri	6
2.2.1. Bakteriyofaj terapisi.....	6
2.2.2. Antimikrobiyal peptitler	8
2.2.3. Sonodinamik terapi	9
2.2.4. Kemodinamik terapi	9
3. ANTİBAKTERİYEL FOTOTERAPİ	11
3.1. Fototermal Terapi	12
3.2. Fotodinamik Terapi.....	15
3.3. Fototerapi Ajanları.....	18
3.3.1. Metal kalkojenitler	19
4. KAYNAK ARAŞTIRMASI	22
5. MATERYAL VE YÖNTEM.....	28
5.1. FeS ₂ /WS ₂ Heteroyapısının Eldesi.....	29
5.2. FeS ₂ Nanopartiküllerinin ε-PL ile Yüzey Modifikasyonu	30
5.3. Nanopartiküllerin Karakterizasyonu.....	31
5.3.1. XRD analizleri	31
5.3.2. STEM analizleri.....	31
5.3.3. XPS analizleri	31
5.3.4. UV-vis-NIR spektrofotometre ölçümleri	32
5.3.5. FTIR analizleri.....	32
5.3.6. TGA analizleri	32
5.3.7. Zeta potansiyeli ölçümleri	32
5.3.8. Fototermal özelliklerin belirlenmesi	32
5.3.9. Fotodinamik özelliklerin belirlenmesi	33
5.3.10. <i>In vitro</i> antibakteriyel aktivite testi	34
5.3.11. Minimum inhibitör ve bakterisidal derişimin belirlenmesi	35

5.3.12. Bakterilerin morfolojik analizi.....	36
6. ARASTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	37
6.1. FeS ₂ /WS ₂ Heteroyapısının Özellikleri.....	37
6.1.1. XRD ve STEM analizleri.....	37
6.1.2. XPS analizleri ve optik özelliklerin belirlenmesi	38
6.1.3. Fototermal özellikler.....	42
6.1.4. Fotodinamik özellikler.....	44
6.1.5. <i>In vitro</i> antibakteriyel aktivite.....	46
6.1.6. Bakterilerin morfolojik özellikleri	49
6.2. ε-PL/FeS ₂ Nanopartiküllerinin Özellikleri.....	50
6.2.1. FTIR analizleri.....	50
6.2.2. Zeta potansiyeli.....	51
6.2.3. TGA analizi.....	52
6.2.4. Fototermal özellikler.....	53
6.2.5. Fotodinamik özellikler.....	56
6.2.6. <i>In vitro</i> antibakteriyel aktivite.....	57
6.2.7. Bakterilerin morfolojik özellikleri	59
7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	61
7.1 Sonuçlar	61
7.2 Öneriler.....	62
KAYNAKLAR	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

$\bullet\text{O}_2^-$	: Süperoksit radikali
$\bullet\text{OH}$	: Hidroksil radikali
$^1\text{O}_2$	: Singlet oksijen
A	: Yüzey alanı
Cp	: Ölçüm yapılan sıvının ısı kapasitesi
eV	: Elektron voltu
h	: Süspansiyon kabının ısı transfer katsayısı
I	: NIR ışık kaynağının gücü
m	: Ölçüm yapılan sıvının kütlesi
η	: Fototermal dönüşüm verimi
Q_s	: Kontrol çözeltisi tarafından absorplanan ısı miktarı
T	: Sıcaklık
$\Delta T_{\max}$	: Kararlı durumda ulaşılan sıcaklık farkı
θ	: Boyutsuz değer
T_{amb}	: Ortam sıcaklığı
$T_{\max}$	: Ulaşılan maksimum sıcaklık

Kısaltmalar

ABA	: Antibakteriyel ajanlar
Ag	: Gümüş
AMP	: Antimikrobiyal peptitler
Au	: Altın
CuS	: Bakır sülfür
DB	: Değerlik bandı
DBM	: Değerlik bandı maksimum
DBO	: Değerlik bandı ofset
DCF	: 2',7'-diklorofloresin
DCFH-DA	: 2',7'-diklorofloresin diasetat
DNA	: Deoksiribonükleik asit
RNA	: Ribonükleik asit
$e^- - h^+$	: Elektron-boşluk
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
FDT	: Fotodinamik terapi
FeS ₂	: Demir(II) disülfür
FESEM	: Alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu
FT	: Fototerapi
FTA	: Fototermal ajanlar
FTIR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
G ⁻	: Gram-negatif bakteri
G ⁺	: Gram-pozitif bakteri
FTT	: Fototermal terapi
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
İB	: İletim bandı
İBO	: İletim bandı ofset

KDT	: Kemodinamik terapi
KOB	: Koloni oluşturan birim
LSPR	: Lokalize yüzey plazmon rezonansı
MBC	: Minimum bakterisidal konsantrasyon
MDR	: Çoklu ilaç dirençli bakteri
MIC	: Minimum inhibisyon konsantrasyon
MK	: Metal kalkojenitler
MoS ₂	: Molibden disülfür
N ₂	: Azot
NIR	: Yakın kızılötesi
PBS	: Fosfat tamponlu tuz çözeltisi
ROS	: Reaktif oksijen türleri
S	: Kükürt
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
SDT	: Sonodinamik terapi
SPR	: Yüzey plazmon rezonansı
STEM	: Taramalı geçirimli elektron mikroskobu
TEM	: Geçirimli elektron mikroskobu
TGA	: Termogravimetrik analiz
TEMPOL	: 4-Hidroksi-TEMPO
UV-vis-NIR	: Ultraviyole-görünür-kızılötesi
WS ₂	: Tungsten disülfür
XPS	: X-ışını fotoelektron spektroskopisi
XRD	: X-ışını kırınımı
ε-PL	: ε-poli-L-lizin
p-BQ	: 1,4-Benzokinon

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. G^- ve G^+ bakterilerin hücre duvarı yapısı (Kaya ve ark., 2021).....	3
Şekil 2.2. Antibiyotiklerin keşif tarihleri ve direnç gelişim süreleri (Morrison ve Zembower, 2020).....	5
Şekil 2.3. Bakteriyofaj yapısı (Doss ve ark., 2017).....	7
Şekil 3.1. FDT ve FTT aktivitesinin FT ajanı tarafından gerçekleştirilen mekanizması	11
Şekil 3.2. FTT mekanizmaları	12
Şekil 3.3. Yarı iletkenlerdeki fotodinamik etki mekanizması	16
Şekil 3.4. SPR fotodinamik etki mekanizması	16
Şekil 4.1. FeS_2/WS_2 p-n heteroyapısının şematik gösterimi (Zou ve ark., 2015; Ye ve ark., 2021).....	26
Şekil 5.1. FeS_2/WS_2 heteroyapısının NIR ışık altında fototermal ve fotodinamik mekanizma üzerinden bakterilere karşı etkisinin şematik gösterimi	28
Şekil 5.2. FeS_2/WS_2 heteroyapısı eldesinde izlenen sentez adımlarının şematik gösterimi	30
Şekil 5.3. ϵ -PL/ FeS_2 nanoyapılarının eldesinde izlenen sentez adımlarının şematik gösterimi	30
Şekil 5.4. Yayma plaka yöntemiyle antibakteriyel aktivite testinin şematik gösterimi .	35
Şekil 6.1. (a) FeS_2 nanopartiküllerine (reaksiyon sıcaklığı: 240 °C ve reaksiyon süresi: 2 saat) ve (b) ağırlıkça %10, %20 ve %30 oranında WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapılarına ait XRD desenleri (FeS_2 ve WS_2 'ye ait teorik pik pozisyonları şekillerin alt kısmında gösterilmiştir.)	37
Şekil 6.2. (a) FeS_2 nanopartiküllerine (reaksiyon sıcaklığı: 240 °C ve reaksiyon süresi: 2 saat) ve (b) ağırlıkça %30 oranında WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapısına ait STEM görüntüsü.....	38
Şekil 6.3. FeS_2 nanopartiküllerinin ve ağırlıkça %30 oranında WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapısının (a) geniş aralıklı, (b) Fe 2p enerji seviyesine ait ve (c) S 2p enerji seviyesine ait XPS spektrumu	39
Şekil 6.4. (a) FeS_2 nanoparçacıklarına ve (b) WS_2 nano-levhalarına ait absorbands spektrumları (Şekillerin iç kısımlarında, her iki malzeme için ilgili $(ahv)^2-hv$ grafikleri gösterilmektedir.).....	40
Şekil 6.5. Çekirdek seviyesi spektrumu (a) FeS_2 nanopartikülleri, (b) WS_2 nano-levhaları, (c) Fe 2p _{3/2} ve W 4f _{7/2} ve (d) FeS_2/WS_2 heteroyapısına ait bant diyagramının şematik gösterimi	41
Şekil 6.6. (a) Ağırlıkça %10, %20 ve %30 oranında WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapılarının zamana karşı sıcaklık değişimi (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm ⁻² , malzeme derişimi: 1000 µg mL ⁻¹ ve dispersiyon ortamı: saf su), (b) NIR güç yoğunluğunun ağırlıkça %30 oranında WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapısının fototermal özelliklerine etkisi (malzeme derişimi: 1000 µg mL ⁻¹ ve dispersiyon ortamı: saf su), (c) malzeme derişiminin ağırlıkça %30 oranında WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapısının fototermal özelliklerine etkisi (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm ⁻² , ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi), (d) ağırlıkça %30 oranında WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapısının termal kamera görüntüsü (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm ⁻² , malzeme derişimi: 1000 µg mL ⁻¹ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi), (e) ağırlıkça %30 oranında WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapısının ısıtma-soğutma döngüsü (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm ⁻² , malzeme derişimi: 1000 µg mL ⁻¹ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi) ve (f) zaman-ln(θ) eğrisi (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm ⁻² , malzeme derişimi: 1000 µg mL ⁻¹ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi)	43
Şekil 6.7. (a) Ağırlıkça farklı oranlarda WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapılarının DCFH-DA ile etkileşimi sonucu elde edilen floresans spektrumu (NIR	

güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi), **(b)** malzeme derişiminin ağırlıkça %30 oranında WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapısının DCFH-DA ile etkileşimi sonucu elde edilen floresans spektrumu üzerine etkisi (NIR güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi) ve **(c)** tuzaklayıcılar varlığında ağırlıkça %30 oranında WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapısının DCFH-DA ile etkileşimi sonucu elde edilen floresans spektrumu (NIR güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$, malzeme derişimi: $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi) 45

Şekil 6.8. **(a)** Ağırlıkça %30 oranında WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapısı varlığında NIR ışık uygulanmadan ve uygulanarak gerçekleştirilen testlerde elde edilen *S. aureus* ve *E. coli* bakterilerine ait agar plaka görüntüleri (NIR güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$), **(b)** *S. aureus* ve **(c)** *E. coli* bakterisine karşı FeS_2 nanopartiküllerinin ve FeS_2/WS_2 heteroyapısının malzeme derişimine bağlı antibakteriyel aktivitesi (NIR güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$) 47

Şekil 6.9. **(a)** Ağırlıkça %30 oranında WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapısı kullanılarak NIR ışık altında buz banyosunda ve farklı tuzaklayıcılar varlığında gerçekleştirilen testlerde elde edilen *E. coli* bakterilerine ait agar plaka görüntüleri (NIR güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$ ve malzeme derişimi: $100 \mu\text{g mL}^{-1}$) ve **(b)** *E. coli* bakterisine karşı FeS_2/WS_2 heteroyapısının gösterdiği antibakteriyel aktivite (NIR güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$ ve malzeme derişimi: $100 \mu\text{g mL}^{-1}$) 48

Şekil 6.10. FESEM görüntüleri **(a)** *E. coli* kontrol grubu, **(b)** ağırlıkça %30 oranında WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapısı ile inkübe edilmiş *E. coli* bakterisi, **(c)** *S. aureus* kontrol grubu ve **(d)** ağırlıkça %30 oranında WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapısı ile inkübe edilmiş *S. aureus* bakterisi (NIR güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$ ve malzeme derişimi: $100 \mu\text{g mL}^{-1}$) 49

Şekil 6.11. Ağırlıkça farklı oranlarda ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartiküllerinin FTIR spektrumu 50

Şekil 6.12. Ağırlıkça farklı oranlarda ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartiküllerinin zeta potansiyeli 51

Şekil 6.13. Ağırlıkça farklı oranlarda ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartiküllerinin sıcaklığa bağlı kütle değişimi 52

Şekil 6.14. **(a)** Ağırlıkça farklı oranlarda ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartiküllerinin zamana karşı sıcaklık değişimi (NIR güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$, malzeme derişimi: $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ ve dispersiyon ortamı: saf su), **(b)** NIR güç yoğunluğunun ağırlıkça %30 oranında ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartiküllerinin fototermal özelliklerine etkisi (malzeme derişimi: $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ ve dispersiyon ortamı: saf su), **(c)** malzeme derişiminin ağırlıkça %30 oranında ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartiküllerinin fototermal özelliklerine etkisi (NIR güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$, ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi), **(d)** ağırlıkça %30 oranında ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartiküllerinin termal kamera görüntüsü (NIR güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$, malzeme derişimi: $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi), **(e)** ağırlıkça %30 oranında ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartiküllerinin ısıtma-soğutma döngüsü (NIR güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$, malzeme derişimi: $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi) ve **(f)** zaman- $\ln(\theta)$ eğrisi (NIR güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$, malzeme derişimi: $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi) 54

Şekil 6.15. **(a)** Ağırlıkça farklı oranlarda ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartiküllerinin DCFH-DA ile etkileşimi sonucu elde edilen floresans spektrumu (NIR güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi), **(b)** malzeme derişiminin ağırlıkça %30 oranında ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartiküllerinin DCFH-DA ile etkileşimi sonucu elde edilen floresans spektrumu

(NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm ⁻² ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi) ve (c) tuzaklayıcılar varlığında ağırlıkça %30 oranında ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS ₂ nanopartiküllerinin DCFH-DA ile etkileşimi sonucu elde edilen floresans spektrumu (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm ⁻² , malzeme derişimi: 125 µg mL ⁻¹ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi).....	56
Şekil 6.16. (a) Ağırlıkça %30 oranında ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS ₂ nanopartikülleri varlığında NIR ışık uygulanmadan ve uygulanarak gerçekleştirilen testlerde elde edilen <i>S. aureus</i> ve <i>E. coli</i> bakterilerine ait agar plaka görüntüleri (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm ⁻²), (b) <i>S. aureus</i> ve (c) <i>E. coli</i> bakterisine karşı FeS ₂ nanopartiküllerinin ve ağırlıkça %30 oranında ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS ₂ nanopartiküllerinin malzeme derişimine bağlı antibakteriyel aktivitesi (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm ⁻²).....	58
Şekil 6.17. FESEM görüntüleri (a) <i>E. coli</i> kontrol grubu, (b) ağırlıkça %30 oranında ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS ₂ nanopartikülleri ile inkübe edilen <i>E. coli</i> bakterisi, (c) <i>S. aureus</i> kontrol grubu ve (d) ağırlıkça %30 oranında ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS ₂ nanopartikülleri ile inkübe edilen <i>S. aureus</i> bakterisi (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm ⁻² ve malzeme derişimi: 125 µg mL ⁻¹).....	59

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 4.1. Sülfür–esaslı kalkojenitlerin antibakteriyel FT çalışmaları.....	23
Çizelge 5.1. Tez kapsamında kullanılan kimyasallar ve markaları	29
Çizelge 6.1. Malzemelerin ϵ –PL içeriği	53



1. GİRİŞ

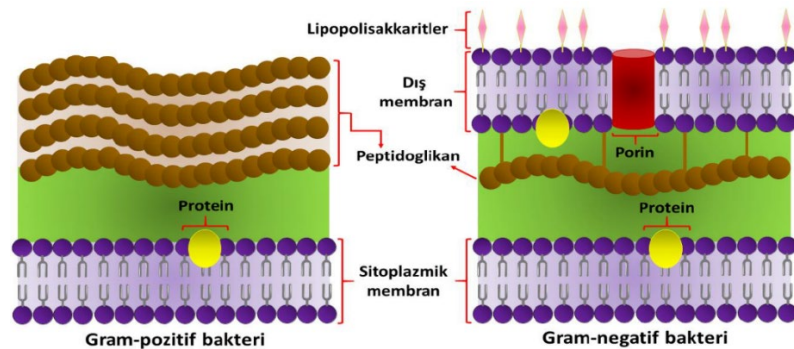
Son yıllarda artan antibiyotik direnci, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde ciddi zorluklara neden olmaktadır ve bu durum halk sağlığı açısından küresel bir tehdit oluşturmaktadır. Geleneksel antibiyotiklerin aşırı ve bilinçsiz kullanımı, bakterilerde genetik mutasyonları ve direnç mekanizmalarını tetiklediği için mevcut tedavi yöntemlerinin etkinliği önemli ölçüde azalmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan tahminlere bakıldığında yakın gelecekte antibiyotik direncine sahip bakterilerden kaynaklanan enfeksiyonlar, kanserden daha fazla ölüme yol açabilecek potansiyele sahiptir. Bu nedenle, antibiyotiklere alternatif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, günümüz biyoteknoloji araştırmalarının en öncelikli konularından biri haline gelmiştir (Naghavi ve ark., 2024). Bu bağlamda, antibakteriyel fototerapi (FT), özellikle son on yılda dikkat çeken yenilikçi ve umut vadeden bir yaklaşım olarak öne çıkmıştır. FT; fotodinamik terapi (FDT) ve fototermal terapi (FTT) olmak üzere iki ana bileşenden oluşmakta ve bu terapötik yaklaşımlar, ışığa duyarlı ajanların uygun dalga boyundaki ışıkla uyarılması sonucu bakteri hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşmasına veya lokal ısı artışı yoluyla hücre hasarına neden olmaktadır. Geleneksel antibiyotiklerin aksine bu yöntemler, çoklu ilaç dirençli bakterilere (MDR) karşı yüksek aktivite gösterebilmekte ve hedefe yönelik, canlı hücrelere ve dokulara zarar vermeyen ve yan etkisi düşük bir tedavi imkânı sunmaktadır. FT ajanı olarak kullanılacak malzemelerin optik, fiziksel ve biyoyumluluk özellikleri, bu yöntemin verimliliğinde belirleyici rol oynamaktadır. Bu noktada, metal kalkojenitler (MK) son yıllarda araştırmacıların yoğun bir şekilde ilgisini çekmektedir. Metal sülfür bileşiminden oluşan MK'ler, yarı iletken yapıları, geniş spektrumda ışık soğurum kapasiteleri, düşük toksisiteleri ve yüksek fotokimyasal kararlılıkları nedeniyle FT uygulamalarında sıklıkla değerlendirilmektedir. Bu malzemeler arasında FeS₂, doğada bol bulunan, düşük maliyetli, toksik olmayan ve yüksek ışık soğurum katsayısına sahip bir yarı iletken olması nedeniyle dikkat çekmektedir. FeS₂, görünür ve yakın kızılötesi (NIR) bölgede ışık absorpsiyonu sağlayabilmesi ve ışık enerjisini ısıya dönüştürebilme verimliliğinin yüksek olması nedeniyle FTT uygulamaları için oldukça uygundur. Ayrıca ROS üretimi ile FDT etkisi de gösterdiği literatürde rapor edilmiştir (AlSarori ve ark., 2025). Ancak, FeS₂ nanoparçacıklarının fotodinamik etkisi, FeS₂'nin dar bant aralığı (0.95–1.6 eV) nedeniyle fotouyarım sonrası oluşan elektron-boşluk (e^-h^+) çiftlerinin hızla yeniden birleşmesi sonucu sınırlı kalabilmektedir. Bu yeniden birleşme, ROS üretimini azaltmakta ve

fotodinamik etkiyi kısıtlamaktadır. Dolayısıyla, e^-h^+ çiftlerinin ayrılmasını teşvik edecek yapısal düzenlemelerin yapılması, bu malzemenin FT'deki etkisini maksimize edebilmek adına büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmada bu sorunu aşmak amacıyla iki özgün strateji uygulanmıştır. İlk strateji, FeS₂ nanopartiküllerinin n-tipi bir yarı iletken olan WS₂ ile birlikte kullanılarak p-n tipi heteroyapı oluşturulmasıdır. Bu heteroyapı, iç elektrik alan oluşturarak foto-uyarılmış yük taşıyıcılarının ayrılmasını kolaylaştırmakta ve böylece fotodinamik etkinliği artırmaktadır. FeS₂/WS₂ heteroyapısının hem FTT hem de FDT mekanizmalarını aynı anda etkinleştirerek sinerjistik bir antibakteriyel etki oluşturacağı öngörülmüştür. Bu tez kapsamında tasarlanan bu heteroyapının ilk kez antibakteriyel FT'de kullanımı gerçekleştirilmiş ve yapısal, optik, morfolojik ve biyolojik özellikleri detaylı olarak analiz edilmiştir. İkinci strateji, FeS₂ nanopartiküllerinin yüzey özelliklerinin değiştirilmesi ile antibakteriyel aktivitesinin artırılmasıdır. Bu amaçla, suda çözünebilen, biyouyumlu ve katyonik bir polimer olan ϵ -poli-L-lizin (ϵ -PL) kullanılarak nanopartiküller yüzey modifikasyonuna tabi tutulmuştur. Bu modifikasyon işlemi nanopartiküllerin yüzey yükünü artırarak bakteri hücresi ile malzeme arasında daha güçlü elektrostatik etkileşim sağlamıştır. Böylece nanopartiküllerin hedefe ulaşma yeteneği ve ROS üretim verimi artırılmıştır. Yukarıda açıklanan iki strateji kapsamında sentezlenen nanoyapıların çeşitli analizler ile yapısal, optik ve termal karakterizasyonları gerçekleştirilmiş; ayrıca fototermal ve fotodinamik performansları hem fiziksel ölçümler hem de biyolojik testler ile detaylı olarak değerlendirilmiştir. Model organizmalar olarak Gram-pozitif (G⁺) *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve Gram-negatif (G⁻) *Escherichia coli* (*E. coli*) bakteri suşları seçilmiş ve farklı hücre duvarı yapılarına sahip patojenlere karşı elde edilen aktivite karşılaştırmalı biçimde incelenmiştir. Bu tez çalışması, FeS₂ nanopartiküllerini FT uygulamalarında daha etkili hale getirilebilmek amacıyla yeni bir perspektif sunmaktadır. Sunulan yaklaşımlar, FeS₂'nin fotokimyasal ve biyolojik performansının artırılması için uygulanabilir, çevre dostu ve ekonomik çözümler ortaya koymakta ve gelecekteki biyomedikal uygulamalara güçlü bir zemin oluşturmaktadır. Aynı zamanda, antibiyotik direnci gibi küresel bir sağlık sorununa karşı antibiyotikten bağımsız ve fiziksel tabanlı bir alternatif tedavi yöntemi geliştirme yolunda önemli bir adım niteliğindedir.

2. BAKTERİLERİN SINIFLANDIRILMASI

Bakteriler su, toprak, insan ve hayvan vücutlarında yaygın olarak bulunan, ekosistemlerin devamlılığı açısından kritik öneme sahip mikroorganizmalardır. Organik materyalleri ayrıştırarak karbon döngüsüne katkıda bulunabilmekte, biyolojik azot fiksasyonu yoluyla bitkilere azot sağlayabilmekte ve hayvanların sindirim sisteminde besinlerin parçalanmasına yardımcı olabilmektedirler. Genelde bakterilerin %99'u insan yaşamına katkı sağlarken, yalnızca %1'i patojenik olup tehdit oluşturmaktadır. Ancak bu oran az görünse de, bakterilerin antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnç nedeniyle halk sağlığı ve yaşam kalitesi için giderek artan bir tehdit haline gelmektedir (Ramond ve ark., 2022).

Bakteriler, hücre duvarlarının yapısına bağlı olarak G^+ ve G^- olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Bu ayırım, bakterilerin Gram boyama yöntemine verdikleri tepkiye dayanmaktadır ve antibakteriyel ajanlara (ABA) karşı duyarlılıklarını önemli ölçüde etkilemektedir. G^+ bakteriler (*Bacillus anthracis*, *Clostridium difficile*, *Mycoplasma hyosynoviae*, *Staphylococcus aureus* vb.), Şekil 2.1'de gösterildiği gibi yaklaşık 20–50 nm kalınlığında, teikoik asitlerle desteklenmiş kalın bir peptidoglikan tabakasına sahiptir. Bu yapı, G^+ bakterilerin ABA'lara karşı daha az direnç göstermesine yol açmaktadır. Buna karşılık, G^- bakteriler (*Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Brachyspira hyodysenteriae*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* vb.), ince bir peptidoglikan tabakaya ve lipopolisakkarit ile kaplı bir dış membran içeren daha karmaşık bir hücre duvarına sahiptir. Bu dış membran, G^- bakterilerin ABA'lara karşı daha dirençli hale gelmesine neden olmaktadır. Hücre duvarı özellikleri, bu bakterilerin çevresel koşullara adaptasyonlarını artırırken, antibiyotik tedavilerinin etkinliğini de önemli ölçüde etkilemektedir (Kaya ve ark., 2021).



Şekil 2.1. G^- ve G^+ bakterilerin hücre duvarı yapısı (Kaya ve ark., 2021)

2.1. Bakterilerde Antibiyotik Direncinin Oluşumu ve Mekanizmaları

ABA'lar, bakterileri öldürme veya büyümelerini durdurma/yavaşlatma yeteneğine sahip malzemeler olarak tanımlanmaktadır. Bu malzemelerin antibakteriyel aktivitesi genel olarak dört temel mekanizma üzerinden açıklanmaktadır: (1) hücre duvarı sentezinin inhibisyonu, (2) DNA sentezine müdahale, (3) protein sentezini bloke etme ve (4) hücre zarının bozulmasıdır (Baran ve ark., 2023).

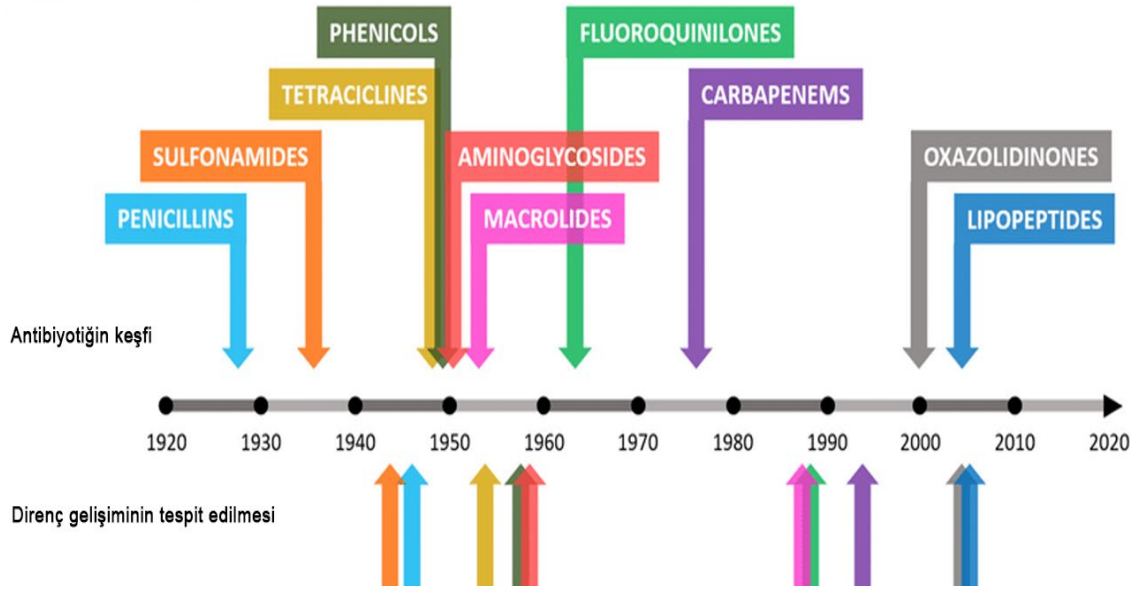
ABA'lar arasında bulunan β -laktamlar (penisilinler, karbapenemler, monobaktamlar ve sefalosporinler), bakteri hücre duvarının sentezini inhibe ederek etki etmektedir. β -laktamlar, peptidoglikan tabakasının sentezi için gerekli olan transpeptidazlara ve DD-peptidazlara bağlanarak, peptitler arası bağların oluşumunu engellemektedir. Glikopeptidler, örneğin vankomisin ve teikoplanin, başlangıç peptidoglikan zincirlerinin terminal D-alanin kısmına bağlanarak hücre duvarı sentezi için gerekli çapraz bağlanma süreçlerini engellemektedir (Uddin ve ark., 2021).

Kinolonlar, nitroimidazoller ve ansamisinler gibi ABA'lar bakteriyel DNA'yı hedef almaktadır. Kinolonlar, DNA replikasyonunu inhibe eden ajanlar olarak Topoizomeraz II enzimlerine (G^+ bakterilerde Topoizomeraz IV ve G^- bakterilerde DNA giraz) bağlanmaktadır. Nitroimidazoller ise nükleik asit sentezine müdahale etmektedir. Örneğin, rifamisin bir ansamisin türü antibiyotik olup RNA sentezinin ilk adımında DNA'ya bağlı RNA polimeraz enzimini bloke etmektedir (Spencer ve Panda, 2023).

ABA'ların bir diğer etkisi, protein sentezine müdahale etmeleridir. Aminoglikozitler, 30S ribozom alt birimine ait olan 16S ribozomal RNA'ya bağlanarak protein sentezini inhibe etmektedir. Tetrasiklinler, tRNA'nın ribozomun ilgili kısmına bağlanmasını engelleyerek protein zincirinin uzamasını durdurmaktadır. Makrolidlerin protein sentezi üzerindeki inhibisyonu, 50S alt birimindeki yeni oluşan protein tüneline bloke ederek gerçekleşmektedir. Oksazolidinonlar, aminoasil bölgesi ile yüklenmiş tRNA'nın bağlanmasını bozarak protein sentezine müdahale eden yeni nesil ABA'lardır. Amfenikoller, linkozamidler, glisilsiklinler ve streptograminler de protein sentezini inhibe eden etkili ABA'lar arasında yer almaktadır (Ying ve ark., 2019).

ABA'ların etki mekanizmalarından birisi de hücre zarının bozulmasıdır. Polimiksin ve daptomisin gibi polipeptit ve siklik lipopeptid temelli antibiyotikler bu tür ABA'lar arasında yer almaktadır. Pozitif yüklü polimiksinin negatif yüzey yüküne sahip bakteri hücrelerine bağlanması ve daptomisinin lipid yapıdaki kuyruğunu bakteri hücre zarına yerleştirmesiyle hücre sıvısının sızması hücrenin ölümüne yol açmaktadır (Upmanyu ve Malviya, 2020).

Antibakteriyel direnç, bulaşıcı hastalıkların tedavisinde küresel bir tehdit haline gelmiş ve özellikle antibiyotiklerin yanlış ve gereğinden fazla miktarda kullanımıyla hızla artış göstermiştir. 1940 yılında penisilinin keşfinden kısa bir süre sonra dirençli bakterilerin ortaya çıkması, bakteriyel enfeksiyonların tedavisini giderek daha karmaşık hale getirmiştir. Şekil 2.2’de çeşitli antibiyotiklerin keşif tarihleri ve bu antibiyotiklere karşı direnç gelişim süreleri gösterilmektedir. Antibiyotiklerin keşfinden kısa bir süre sonra direnç mekanizmalarının geliştiğini ve bu durumun küresel bir sağlık problemi haline geldiğini açıkça ortaya koymaktadır. Özellikle tarımda, hayvanlarda ve insanlarda kullanılan antimikrobiyallerden kaynaklı bakteri direncinin artışı yeni ve etkili tedavi yaklaşımlarına duyulan ihtiyacı daha da artırmaktadır (Morrison ve Zembower, 2020).



Şekil 2.2. Antibiyotiklerin keşif tarihleri ve direnç gelişim süreleri (Morrison ve Zembower, 2020)

Bakteriler, antibiyotik direncinin gelişimi sürecinde genetik mutasyonlar veya yatay gen transferi yoluyla iki farklı direnç mekanizması gösterebilmektedir. Antibiyotik direnci (1) doğal ve (2) kazanılmış direnç olarak iki temel kategoride incelenmektedir. Doğal dirençte mikroorganizmalar antimikrobiyal ajanların hedef aldığı bölgeleri doğal olarak bulundurmazken, kazanılmış dirençte bakteriler genetik değişikliklerle bu ajanlara karşı koyma yeteneği kazanmaktadır. Bu direnç, genellikle bakteriyel genomdaki mutasyonlardan veya direnç genlerinin yatay transferinden kaynaklanmaktadır. Örneğin, antibiyotiği inaktive eden enzimlerin üretimi, hedef bölgede değişiklik yapılması ve antibiyotiğin hücre dışına atılması gibi mekanizmalar bakteri direncinin gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Mancuso ve ark., 2021).

2.2. Alternatif Antibakteriyel Tedavi Yöntemleri

Antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin küresel bir sağlık sorunu haline gelmesi, geleneksel tedavilere alternatif yöntemlerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu doğrultuda, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde antibiyotik kullanımına ihtiyaç duyulmayan platformlar giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Günümüzde, bakterilerin biyolojik süreçlerini hedef alan veya fiziksel/kimyasal mekanizmalar üzerinden patojenleri etkisiz hale getiren çeşitli yenilikçi tedavi yaklaşımları üzerine yoğunlaşmaktadır. Özellikle bakteriyofaj terapisi, antimikrobiyal peptitler, sonodinamik, kemodinamik ve antibakteriyel FT gibi yöntemler bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde umut vadeden alternatifler arasında yer almakta ve antibiyotik direncine karşı etkili çözümler sunmaktadır.

2.2.1. Bakteriyofaj terapisi

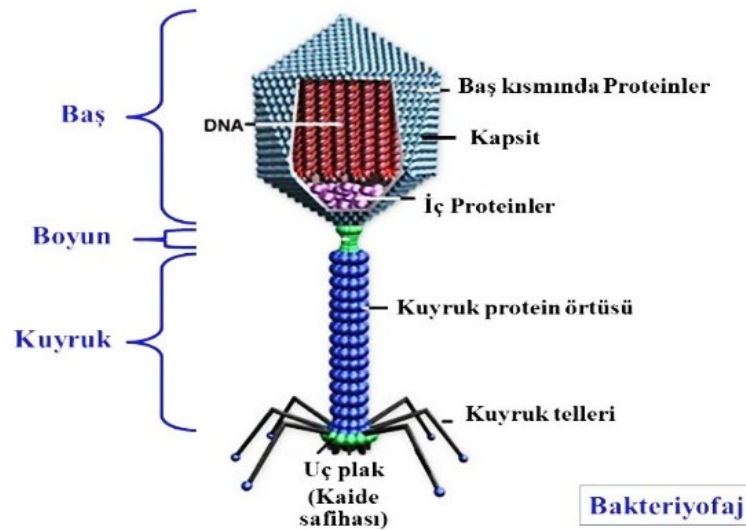
Bakteriyofaj terapisi, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde bakteriyofaj adı verilen virüslerin kullanıldığı alternatif bir terapi yöntemi olarak giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bakteriyofajlar, belirli bakterilere spesifik olarak bağlanarak bakterilerin hücresel işlevlerini bozup bakterileri yok etme yeteneğine sahip olan doğal mikroorganizmalardır. İlk kez 1917 yılında Felix d'Herelle tarafından tanımlanan bakteriyofajların enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde uygulanabilirliği 20. yüzyılın başlarında tartışılmaya başlanmıştır. Ancak antibiyotiklerin keşfi ve yaygın kullanımı, bakteriyofaj terapinin bilimsel gündemdeki yerini geçici olarak kaybetmesine neden olmuştur. Günümüzde, özellikle antibiyotik direncinin küresel bir sağlık krizi haline gelmesi, bakteriyofajların yeniden dikkate alınmasını sağlamıştır (Olawade ve ark., 2024).

Bakteriyofajlar, enfeksiyona neden olan bakterilere özgü bir saldırı mekanizması ile çalışmaktadır. Şekil 2.3'te gösterildiği gibi bakteriyofajlar baş, boyun ve kuyruk olmak üzere üç temel yapısal bölümden oluşmaktadır. Baş kısmında, fajın genetik materyali (DNA veya RNA) ve bunu çevreleyen protein yapılı bir kapsit bulunmaktadır. Boyun kısmı genetik materyalin bakteriye aktarılmasını sağlarken, kuyruk kısmı bakteriye bağlanmayı ve genetik materyalin aktarımını destekleyen proteinlerden oluşmaktadır. Bakteriyofajlar, bakterilerin yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanarak genetik materyallerini hücre içersine enjekte etmektedir. Bu işlem sonucunda bakterinin metabolik sistemi kontrol altına alınıp fajın çoğalması için gerekli olan yeni partiküller üretilmektedir. Son aşamada, enfekte olan bakterinin hücre yapısının bozulmasıyla yeni

faj partikülleri çevreye salınmakta ve enfeksiyon ortadan kaldırılmaktadır (Doss ve ark., 2017).

Bakteriyofaj terapisinin en önemli avantajlarından biri, spesifik bir bakteriyel hedefe yönelinmesi ve bu nedenle sağlıklı mikrobiyotayı etkilememesidir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin aksine fajlar yalnızca enfeksiyona neden olan patojenlere karşı etkili olup yan etkileri minimize edilmektedir. Ayrıca, antibiyotiklere dirençli bakterilere karşı etkili olmaları, fajların modern tıptaki potansiyelini artırmaktadır. Biyofilmlere nüfuz etme yetenekleri de antibiyotik tedavilerinin yetersiz kaldığı durumlarda önemli bir avantaj sağlamaktadır (Nobrega ve ark., 2015).

Bununla birlikte, bakteriyofaj terapinin uygulanabilirliği bazı zorluklardan dolayı sınırlı kalmaktadır. Öncelikle, bakteriyofajların dar spektrumlu etkisi, tedavi edilecek enfeksiyon için spesifik bir fajın seçilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu durum, hastadan izole edilen bakterilere uygun fajların hızlı bir şekilde belirlenmesi gerektiği anlamına gelmekte ve tedavi sürecini uzatabilmektedir. Ayrıca, bakterilerin fajlara karşı direnç geliştirme potansiyeli, terapinin uzun vadeli etkinliğini tehdit eden bir faktör olmaktadır. Bunun yanı sıra, insan bağışıklık sistemi fajlara karşı bir yanıt oluşturabilmekte ve tedavinin etkisini sınırlayabilmektedir. Klinik uygulamalarda karşılaşılan bir diğer sorun, bakteriyofajların üretim ve saklama süreçlerinin antibiyotiklere göre daha karmaşık ve maliyetli olmasıdır. Bakteriyofaj terapisinin geniş ölçekli kullanımı için gerekli olan düzenleyici çerçeveler ve klinik araştırmalar da henüz yeterli düzeyde değildir (Nobrega ve ark., 2015).



Şekil 2.3. Bakteriyofaj yapısı (Doss ve ark., 2017)

2.2.2. Antimikrobiyal peptitler

Antimikrobiyal peptitler (AMP'ler), amino asitlerden oluşan kısa, katyonik ve amfipatik yapıya sahip peptitlerdir. Genellikle 10–60 amino asit uzunluğunda olup doğal formda bağışıklık sisteminde, bitkilerde, hayvanlarda ve mikroorganizmalarda bulunabilmektedirler. Çoğunlukla hidrofobik ve katyonik amino asitlerden oluşmaları, onların negatif yüklü bakteriyel hücre zarına yüksek afinite ile bağlanmasını sağlamaktadır. Bu etkileşim sonucunda AMP'ler hücre zarında bozulmalara neden olarak bakterilerin ölmesine neden olmaktadır (Huan ve ark., 2020). Bunun yanı sıra, AMP'ler yalnızca zar hedefli mekanizmalarla değil, hücre içi süreçleri bozarak da etki gösterebilmektedirler. Örneğin, DNA, RNA ve protein sentezini inhibe ederek bakterinin yaşamsal fonksiyonlarını engelleyebilmektedirler. AMP'lerin geleneksel antibiyotiklerden farkı, genellikle çok hızlı etki göstermeleri ve bakterilerin direnç geliştirmesinin daha zor olmasıdır (Mahlapuu ve ark., 2016).

Örneğin, Tian ve arkadaşları (2024), MR–22 adlı yeni bir AMP'nin MDR (*E-coli*) üzerindeki antibakteriyel aktivitesini ve etki mekanizmasını incelemiştir. Bu çalışmada, MR–22'nin bakteri hücre zarının bütünlüğünü bozarak hücre ölümüne neden olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, fare modellerinde MR–22'nin *in vivo* koşullarda da etkili olduğu gösterilmiştir (Tian ve ark., 2024).

AMP'ler, geniş spektrumlu antimikrobiyal etkileri ve düşük direnç geliştirme potansiyelleri nedeniyle önemli terapötik ajanlar olarak kabul edilse de klinik uygulamaları bazı sınırlamalarla karşı karşıya kalmaktadır. Öncelikle, AMP'lerin düşük stabilite sorunu önemli bir engel teşkil etmektedir. Çoğu AMP, proteaz enzimleri tarafından hızla parçalanarak inaktive olmakta ve bu da antibakteriyel uygulamalarda kullanımını sınırlamaktadır (Joo ve ark., 2016). Bir diğer önemli sınırlama ise yüksek üretim maliyetidir. AMP'ler genellikle sentetik veya rekombinant biyoteknolojik yöntemlerle üretilmektedir, ancak üretim süreçleri klasik antibiyotiklere kıyasla oldukça pahalıdır. Özellikle uzun amino asit zincirine sahip peptitler, sentez süreçlerinde daha fazla maliyet gerektirmektedir (Midura-Nowaczek ve Markowska, 2014). Ayrıca, bazı AMP'ler sadece bakteriyel hücre zarlarını değil, aynı zamanda memeli hücre zarlarını da hedef alarak sitotoksik etkilere neden olabilmektedirler. Özellikle katyonik AMP'ler, negatif yüklü bakteri zarlarını seçici olarak hedef alsa da yüksek konsantrasyonlarda memeli hücre membranlarında da bozulmalara yol açabilmektedir. (Campoccia ve ark., 2024).

2.2.3. Sonodinamik terapi

Sonodinamik terapi (SDT), günümüzde artan antibiyotik direnci sorununa karşı geliştirilen yenilikçi bir tedavi yöntemidir. Bu yöntem, düşük frekanslı ultrason dalgalarının biyolojik etkilerini kullanarak enfeksiyon tedavisinde etkinliği artırmayı hedeflemektedir. SDT'nin işleyişi, sonosensitizer adı verilen özel kimyasal maddelerin (kurkumin, metilen mavisi, emodin, TiO_2 vb.), ultrason enerjisiyle aktive edilmesi sonucu ROS oluşumu üzerine tasarlanmaktadır. ROS, yüksek oksidatif stres yoluyla bakterilerin hücre zarını, protein ve DNA yapısını hedef alarak bakterileri etkisiz hale getirmektedir (Roy ve ark., 2021).

SDT tedavisi ilk olarak kanser tedavisi için geliştirilmiştir (Cai ve ark., 2021; Yamaguchi ve ark., 2021). Ultrason dalgalarının sonosensitizer maddelerle etkileşime girerek ROS üretmesi, kanser hücrelerini seçici olarak yok etmede etkili bir mekanizma sunmaktadır. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar SDT'nin yalnızca kanser hücreleri üzerinde değil, aynı zamanda bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde de etkili olduğunu ortaya koymuştur (Zhuang ve ark., 2014; Alves ve ark., 2019; Pourhajibagher ve ark., 2020).

SDT, antibakteriyel ve antitümör tedavi alanlarında umut vadeden bir yöntem olmasına rağmen çeşitli sınırlamaları nedeniyle geniş çaplı klinik uygulamalara henüz entegre edilememiştir. SDT'nin en önemli kısıtlamalarından biri kullanılan sonosensitizerlerin hızla vücuttan atılmasından dolayı etki gösterememesidir. Birçok sonosensitizer karaciğer ve böbrek tarafından hızla elimine edilmekte ve enfekte bölgelere ulaşımı zorlaştırmaktadır. Sonosensitizerlerin büyük bir kısmı aynı zamanda fotosensitizer olarak işlev gördüğü için tedavi sonrası ışığa karşı aşırı hassasiyet gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra, SDT tedavisinin uygulama parametrelerindeki tutarsızlıklar, farklı çalışmalarda sonuçların karşılaştırılabilirliğini sınırlamakta ve terapinin mekanizmasının anlaşılmasını zorlaştırmaktadır (Lafond ve ark., 2019).

2.2.4. Kemodinamik terapi

Kemodinamik terapi (KDT), hızla gelişen ve antibakteriyel araştırmalarda popüler bir yöntem haline gelen yenilikçi bir tedavi stratejisidir. Bu yöntem, hidrojen peroksitin (H_2O_2) Fenton veya Fenton benzeri reaksiyonlar aracılığıyla hidroksil radikallerine ($\bullet OH$) dönüştürülmesi prensibine dayanmaktadır. Özellikle antikanser ve antibakteriyel

uygulamalarda yaygın olarak kullanılan KDT sırasında gerçekleşen tipik reaksiyon Denklem (2.1)'de gösterilmektedir (Zhang ve ark., 2024):



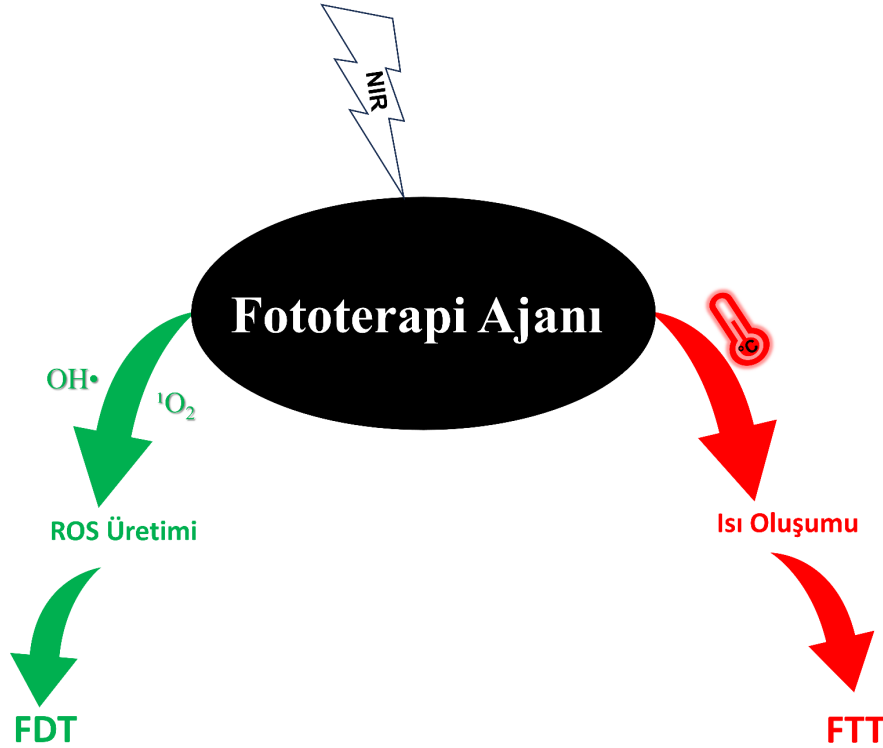
KDT'nin temel mekanizması, $\bullet OH$ radikallerine dayanmaktadır. Bu radikaller, bakteriyel biyofilmlerin yapısında bulunan hücre dışı DNA'yı (eDNA) parçalayarak biyofilmi bozmakta ve biyofilm içerisinde korunan bakterilerin açığa çıkmasını sağlamaktadır. Ardından, $\bullet OH$ radikalleri doğrudan bakteriyel hücre zarıyla etkileşime girerek lipidleri, proteinleri ve diğer yapısal bileşenleri tahrip etmektedir. Bu süreç, hücre zarı bütünlüğünün bozulmasına, hücre içeriği sızıntısına ve nihayetinde bakteriyel hücre ölümüne neden olmaktadır (Zhang ve ark., 2024).

KDT'nin en önemli avantajlarından biri, antibiyotik kullanımı gerektirmeksizin ROS üretilmesidir. Bu durum, tedavi sırasında antibiyotik direncinin ortaya çıkma riskini ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca, düşük yan etkisi ve yüksek seçiciliği ile sağlıklı dokulara zarar verilmeden enfekte dokuların tedavi edilmesine olanak tanımaktadır (Jia ve Wu, 2023) .

Avantajlarının yanı sıra KDT'nin etkinliği ciddi sınırlamalarla karşı karşıya kalmaktadır. İlk olarak, Fenton reaksiyonunun gerçekleşmesi için düşük pH değeri gerekmektedir; ancak, enfekte dokular genellikle nötr veya hafif asidik ortamlar sunmaktadır. Bu durum, ROS üretimini sınırlandırarak tedavinin etkisini azaltmaktadır. İkinci olarak, enfekte bölgelerde H_2O_2 seviyelerinin yetersiz olması, $\bullet OH$ oluşumunu engellemektedir. Üstelik, enfekte bölgelerde aşırı glutatyon ekspresyonu, üretilen $\bullet OH$ radikallerini etkisiz hale getirerek tedavi etkinliğini daha da zayıflatmaktadır (Jia ve Wu, 2023; Ge ve ark., 2024).

3. ANTİBAKTERİYEL FOTOTERAPİ

Son yıllarda optik teknolojisi hızla gelişmekte olup, görüntüleme ve tedavi gibi çeşitli biyomedikal alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Geleneksel tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığında FT, yan etkilerinin yok denecek kadar az olması bakımından önemli bir avantaja sahiptir. FDT ve FTT, FT'nin tipik örnekleri olarak kanser ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde büyük potansiyele sahiptir. Şekil 3.1'de gösterildiği gibi FDT yönteminde tedavi süreci, süperoksit radikali ($\bullet\text{O}_2^-$), singlet oksijen ($^1\text{O}_2$) ve $\bullet\text{OH}$ gibi ROS'un oluşumuna dayanmaktadır. Bu aktif bileşikler, fotokimyasal süreç sonucu oluşan taşıyıcıların oksijen (O_2) ve su (H_2O) gibi çevrede bulunan moleküllerle reaksiyona girmesiyle üretilebilmektedir. ROS, bakteri hücre zarının yapısını doğrudan bozarak bakterilerin ölmesini sağlamaktadır (Kim ve ark., 2023). Diğer taraftan, FTT için fototermal etki yoluyla bölgesel olarak yüksek sıcaklık üretilmektedir. Bu fototermal ajanlar (FTA), ışığa maruz kaldıklarında farklı mekanizmalar üzerinden bakteriyel hücre ölümüne yol açabilmektedir. FTA, ışık enerjisini absorbe ederek ısıya dönüştürüp bölgesel sıcaklığı $40 - 60\text{ }^\circ\text{C}$ seviyelerine yükselterek bakteri protein yapısının denatüre olmasını, hücre zarlarının bozulmasını ve nihayetinde bakterilerin ölümünü sağlamaktadır (Wu ve ark., 2024).



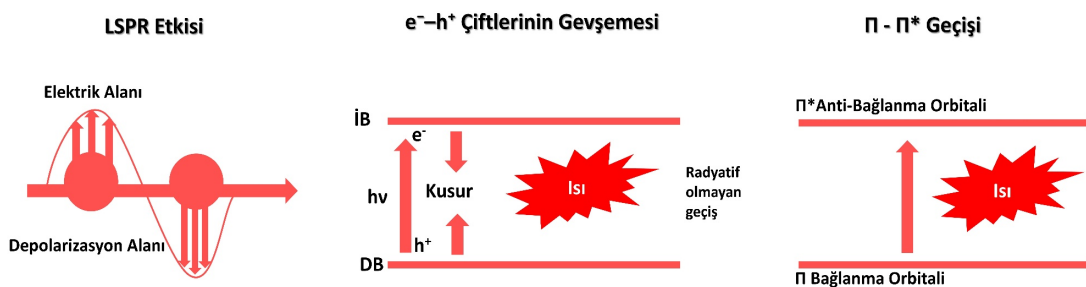
Şekil 3.1. FDT ve FTT aktivitesinin FT ajanı tarafından gerçekleştirilen mekanizması

FTT ve FDT, tek başlarına kullanıldıklarında da etkili olabilmekte ve antibakteriyel etkinlik gösterebilmektedirler. Ancak, bakteri inaktivasyonu için yüksek miktarda ROS üretimi veya yüksek sıcaklık gerekmektedir. Bununla birlikte, uzun süre yüksek sıcaklık uygulaması sağlıklı hücrelere ve dokulara zarar verebilmektedir. Bu nedenle, bakterilerin sağlıklı hücrelere zarar vermeyen optimum sıcaklıkta öldürülmesi gerekmektedir. Daha düşük sıcaklıklarda da FTT'nin etkinliği azaldığından antibakteriyel etkinliği artırmak amacıyla çoğunlukla FDT ile birlikte uygulanmaktadır (Li ve ark., 2018). Diğer bir ifade ile bu iki yöntemin kombinasyonu bakteri direnci oluşmadan canlı hücre ve dokulara zararın minimum olduğu etkin bir tedavi yöntemi sunmaktadır (Overchuk ve ark., 2023).

3.1. Fototermal Terapi

FTT, çeşitli ışık kaynakları ile FTA'ların ışınlanması sonucunda ışık enerjisinin ısı enerjisine dönüştürüldüğü bir tedavi yöntemidir. Elde edilen bu ısı enerjisi, hücre zarının parçalanması, hücre sıvısının sızması, protein ve enzimlerin denatürasyonu ile hücre bütünlüğünün bozulması üzerinden bakterileri etkili bir şekilde yok edebilmektedir. FTT ilk olarak kanser tedavilerinde kullanılan bir yöntem olmuştur. Ancak, araştırmacılar FTT'yi antibakteriyel aktivite ve yara iyileşmesi gibi farklı alanlarda da uygulamaya başlamışlardır. FTT, bakterilere karşı fiziksel termal etki üzerinden aktivite gösterdiğinden geleneksel antibiyotiklere kıyasla bakterinin direnç geliştirme olasılığı oldukça düşüktür. Düşük yan etkisi ve uygulaması kolay bir teknik olması nedeniyle FTT oldukça dikkat çekmektedir (Jaque ve ark., 2014).

FTT çalışma mekanizması, FTA tarafından ışık enerjisinin ısı enerjisine dönüştürülerek çevreye aktarılması prensibine dayanmaktadır. Şekil 3.2'de görüldüğü üzere farklı malzemelerin kendine özgü fotofiziksel özellikleri nedeniyle fototermal dönüşüm mekanizmalarının malzemeye bağlı olarak değişiklik gösterdiği bilinmektedir (Han ve Choi, 2021).



Şekil 3.2. FTT mekanizmaları

Soy metal bazlı nanomalzemelerin (gümüş (Ag) ve altın (Au)) FTT’de yaygın bir şekilde kullanıldığı bilinmektedir. Bu malzemelerin üstün fototermal özellikleri, lokalize yüzey plazmon rezonansı (LSPR) adı verilen özel bir etkiye dayanmaktadır (Kim ve ark., 2019). Bu etki, belirli bir dalga boyundaki ışığın (örneğin, NIR ışık) nanopartiküller tarafından soğurulmasıyla ortaya çıkmaktadır. Bu süreçte, nanopartiküllerin yüzeyindeki serbest elektronlar uyarılmakta ve ardından aynı frekansta titreşim göstermektedir. Bu olgu LSPR etkisi olarak adlandırılmaktadır. LSPR etkisi, iki farklı şekilde ortaya çıkabilmektedir: (1) radyatif (ışık yayarak) veya (2) radyatif olmayan (ısı ve elektron transferiyle). Radyatif sönümlenme, etrafında elektrik alanının güçlenmesini sağlarken; radyatif olmayan sönümlenme, sıcak elektronların oluşmasına neden olmaktadır. Bu sıcak elektronlar, malzeme içerisinde farklı enerji seviyeleri arasında geçiş yaparak ekstra enerji üretmektedir. LSPR etkisi, nanopartiküllerin boyutu, şekli ve bileşimi gibi özelliklere bağlı olarak değişebilmektedir. Örneğin, partikül boyutu veya yapısı değiştirilerek partiküllerin ışık soğurma kapasitesi artırılabilir (Shibu ve ark., 2013).

Metal oksitler ve kalkojenitler gibi yarı iletken malzemeler, düşük maliyetleri, kolay sentez prosedürü ve düşük toksisiteleri ile fototermal dönüşüm uygulamaları için olağanüstü adaylar arasında yer almaktadır. Bu malzemelerde fototermal dönüşüm mekanizması, e^-h^+ çiftlerinin oluşumu ve gevşemesi sürecine dayanmaktadır. Bu süreçte yarı iletken malzeme üzerine düşen ışık enerjisini soğurarak aktif e^-h^+ çiftleri oluşturmaktadır. Bu olayın gerçekleşebilmesi için soğurulan enerjinin yarı iletkenin bant aralığı enerjisine eşit veya daha yüksek olması gerekmektedir. Işık soğurulduktan sonra iletim bandında (İB) e^- üretilmekte ve aynı zamanda değerlik bandında (DB) h^+ oluşmaktadır. Bu noktada, radyatif (foton yayılımı) veya radyatif olmayan (fononlar aracılığıyla) gevşeme süreci devreye girmektedir. Yüksek enerji seviyelerinden daha düşük enerji seviyelerine geçiş, bu süreçler ile sağlanmaktadır. Özellikle radyatif olmayan gevşeme süreci, ortaya çıkan fazla enerjinin ısı olarak salımına neden olmaktadır. Bu süreç, kristal örgünün termal enerji seviyesinin artmasına yol açmakta ve bu sıcaklık artışı ölçülebilir bir hale gelmektedir (Cui ve ark., 2023).

Kristal örgü titreşimleri, karbon ve polimer bazlı malzemelerde fototermal dönüşümün gerçekleştirdiği bir diğer önemli mekanizmadır. Bu mekanizmada, Π bağlarında daha gevşek tutulan elektronlar, Π orbitalinden Π^* orbitaline düşük enerji ile kolayca uyarılabilir. Özellikle, ışık ile uyarılan elektronların ($\Pi \rightarrow \Pi^*$), NIR bölgesinde güçlü bir soğurma etkisi ortaya çıkmaktadır. Uyarılan elektronlar, temel enerji

seviyelerine geri dönerken soğurdukları enerjiyi ısı olarak serbest bırakmakta ve bu süreçte ortam sıcaklığında belirgin bir artış görülmektedir (Cui ve ark., 2023).

FTT, MDR patojenlerin tedavisinde potansiyel bir çözüm ve antibiyotiklere alternatif olarak öne çıkmaktadır. Bu yöntemin avantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir (Naskar ve Kim, 2023):

- ✓ Geniş spektrumlu antibakteriyel etki: FTT, kullanılan ışık kaynaklarının (örneğin, NIR) yüksek penetrasyon kabiliyeti sayesinde G^- ve G^+ bakterilerde hücre zarının yapısından bağımsız olarak etkili olabilmektedir.
- ✓ İyi doku penetrasyonu ve düşük doku hasarı riski: Yaygın olarak kullanılan 700–1400 nm dalga boyundaki NIR ışık derin dokulara nüfuz edebilme yeteneğine sahiptir ve bu sayede derin dokularda bile bakteriyel enfeksiyonların tedavi edilme şansını artırmaktadır.
- ✓ Bölgesel hipertermi etkisi: FTT, sadece enfekte bölgeyi hedef alarak antibakteriyel aktiviteyi desteklemekte ve böylece sağlıklı hücrelere zarar verme riskini en aza indirmektedir.
- ✓ Biyofilmler içinde ABA penetrasyonunun kolaylaştırılması: Hipertermi etkisi, biyofilm tabakasının geçirgenliğini artırarak ABA'ların mikroorganizmalara ulaşmasını kolaylaştırmaktadır.
- ✓ İnvazif olmayan (tedavi sırasında canlı vücudunda herhangi bir kesik gerektirmeyen tıbbi işlem) ve temassız bir mekanizma: FTT, bakterilerin bu terapiye karşı direnç geliştirme olasılığını en aza indirerek invazif olmayan ve doğrudan temas gerektirmeyen bir tedavi yöntemi sunmaktadır.

Bu özellikler göz önüne alındığında, MDR patojenlerle mücadelede FTT destekli tedaviye olan ilginin giderek artmakta olduğu açıkça görülmektedir.

FTT'ye duyulan büyük ilgiye rağmen bu yöntemin pratik uygulamalarda tam anlamıyla kullanılabilmesi için aşılması gereken problemler bulunmaktadır. Öncelikle, FTT'nin bakterileri yok edebilmesi için genellikle yüksek sıcaklıklara ($\geq 50^\circ\text{C}$) ihtiyaç duyulduğu bilinmektedir. Ancak, uzun süreli hipertermi, yalnızca bakteri hücrelerini öldürmekle kalmayıp, enfekte bölge çevresindeki sağlıklı hücrelere ve dokulara da termal hasar verebilmektedir. Bu nedenle, daha stratejik bir tasarım ile tedavi koşullarının optimize edilmesi gerekmektedir. Buna ek olarak, yüksek uyarma ışık gücü ve yüksek FTA dozajı gerekliliği, normal dokular üzerinde olumsuz ve sitotoksik etkilere yol açabilmektedir (Naskar ve Kim, 2023).

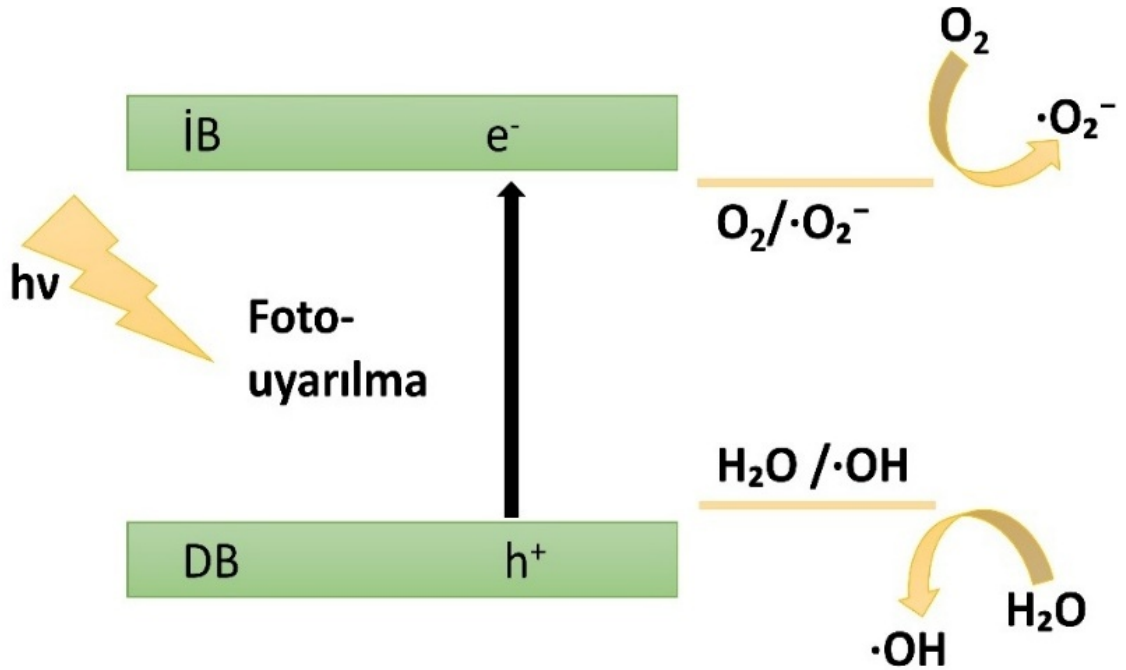
3.2. Fotodinamik Terapi

Fotodinamik etkinin ilk kez 1900 yılında keşfedilmesiyle ışık soğurum yeteneğine sahip FDT ajanlarının geliştirilmesine yönelik önemli çalışmalar yürütülmüştür. FDT, fotokatalizörler gibi ışığa duyarlı malzeme (fotosensitör) ve bir ışık kaynağının bir araya getirilmesi ile bakteriyel hücreleri öldürmeyi amaçlayan bir tedavi yöntemidir (Hu ve ark., 2022). Günümüzde, FDT klinik bir tedavi yöntemi olarak kanser tedavisinde, özellikle invazif olmayan tümörlerin tedavisinde yoğun bir şekilde uygulanmaktadır. Cerrahi müdahale, kemoterapi ve radyoterapi gibi geleneksel kanser tedavilerine alternatif önemli bir adım olarak kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra, FDT, bakteriyel enfeksiyonlar gibi tedavisi zor hastalıkların tedavisinde de uygulanmaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda çeşitli fotosensitizerler varlığında gerçekleştirilen antibakteriyel uygulamalarda FDT'nin antibakteriyel etkinliği incelenmiş ve bu yöntemin düşük toksisiteye sahip olması, antibiyotik direnci gelişme olasılığının son derece düşük olması, yok denecek kadar az yan etkiler göstermesi ve yüksek antibakteriyel aktivite göstermesi gibi avantajları ortaya konulmuştur (Gunaydin ve ark., 2021).

FDT mekanizmasının temel prensibi, ışığa duyarlı malzemelerin lazer ışınımına maruz kalmasının ardından $\bullet\text{OH}$, $^1\text{O}_2$ veya $\bullet\text{O}_2^-$ gibi radikallerin oluşumuna dayanmaktadır. ROS, bakteriyel hücrelerine penetre olduktan sonra bakteri hücrelerindeki nükleik asit, lipit ve protein gibi makromoleküllere geri dönüşü olmayan hasarlar verebilmektedir. Diğer bir ifadeyle FDT yolu ile üretilen ROS, hücrelerin fizyolojik aktivitelerini doğrudan veya dolaylı olarak bozarak hücre ölümüne neden olmaktadır. Alternatif bir mekanizma olarak, ROS bakteriyel hücre duvarlarına ve zarlarına bağlanarak da hücre ölümüne yol açabilmektedir (Kong ve Chen, 2022).

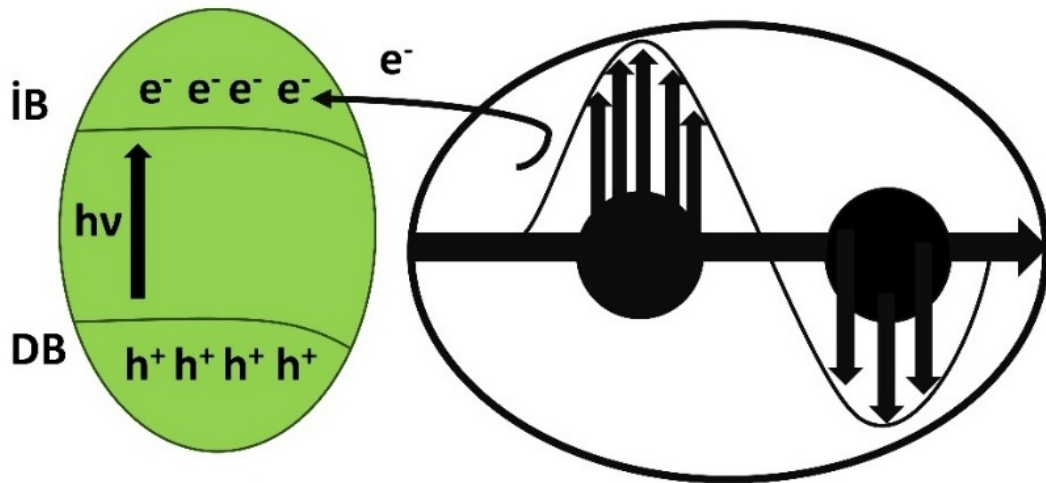
Yarı iletken malzemenin temel antibakteriyel aktivite mekanizması, ışık uyarımı ile ROS üretimi ve bu türlerin bakteriyel hücreler üzerindeki yıkıcı etkilerine dayanmaktadır. Bu mekanizma, yarı iletken malzemelerin ışık ışınımına maruz kalmasıyla başlayan bir dizi fotofiziksel ve fotokimyasal reaksiyonu içermektedir. Şekil 3.3'te gösterildiği gibi öncelikle, uygun bir enerjiye sahip ışık yarı iletken yüzeyine çarptığında bu malzemenin DB'nda bulunan e^- , İB'na yükseltilmektedir. Bunun sonucunda, İB'nda yüksek enerjili uyarılmış e^- oluşurken, DB'nda ise pozitif yüklü h^+ ortaya çıkmaktadır. Oluşan bu e^-h^+ çiftleri, redoks reaksiyonları aracılığıyla çevrede bulunan H_2O ve O_2 molekülleriyle etkileşime girerek çeşitli ROS'ların oluşmasını sağlamaktadır. Örneğin, İB'nda bulunan e^- , çözünmüş O_2 moleküllerini indirgeyerek $\bullet\text{O}_2^-$ radikallerinin oluşumunu sağlarken, DB'ndaki h^+ H_2O moleküllerini oksitleyerek $\bullet\text{OH}$

radikallerini oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra, oluşan ROS türleri, ortam koşullarına bağlı olarak birbirleriyle etkileşime girerek farklı ROS'lara dönüşebilmektedir (Zhou ve ark., 2021).



Şekil 3.3. Yarı iletkenlerdeki fotodinamik etki mekanizması

Yüzey plazmon rezonansı (SPR), FDT aracılı antibakteriyel aktivitenin artırılmasında önemli bir potansiyele sahiptir. Işığa maruz kalan soy metaller ile metalik bileşikler, SPR etkisini oluşturarak elektronları aktive edebilmektedir. Bu aktif elektronlar, kolayca İB'na transfer edilebilmekte ve böylece antibakteriyel aktivite elde edilebilmektedir (Şekil 3.4.).



Şekil 3.4. SPR fotodinamik etki mekanizması

SPR'nin antibakteriyel aktivitenin artırılmasındaki diğer bir işlevi, soy metallerin plazmon rezonans frekansına yakın bir ışınlamaya maruz kalması sonucu oluşan güçlü yerel elektrik alanlarının, e^-h^+ çiftlerinin ayrılma hızını artırmasıdır. Bu mekanizma, yük taşıyıcılarının rekombinasyonunu engelleyerek daha fazla ROS üretimini teşvik etmektedir (Yeshchenko ve ark., 2022).

Genel olarak FDT'nin öne çıkan avantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir (Naskar ve Kim, 2023):

- ✓ Geniş spektrumlu etki mekanizması: FDT, genellikle ROS üretimi yoluyla bakterilere karşı geniş spektrumlu bir etki göstermektedir. Bu süreç, bakterilerin yalnızca tek bir metabolik fonksiyonunu veya hücresel yapısını hedef almak yerine birden fazla biyokimyasal süreci ve hücresel bileşeni bozarak etkili bir antibakteriyel etki oluşturmaktadır.
- ✓ Işıkla tetiklenen antibakteriyel aktivite: FDT, ışığa duyarlı malzemeler kullanılarak ROS üretimini sağlamakta ve bu sayede ışık altında antibakteriyel aktiviteyi mümkün kılmaktadır. Bu mekanizma, bakterilerin ışığa duyarlı bileşiklere karşı direnç geliştirme olasılığını önemli ölçüde azaltmaktadır.
- ✓ Hedeflenebilirlik ve kontrollü uygulama: FDT, enfekte bölgedeki bakterilere spesifik olarak bağlanarak bölgesel bir tedavi sunmaktadır. Ayrıca, ışık uygulanma süresi ve ışınlanan bölgenin seçilebilmesi ile tedavi süreci hassas bir şekilde kontrol edilebilmektedir.
- ✓ Düşük sitotoksikite: FDT, genellikle canlı organizmalardaki sağlıklı hücrelere ve dokulara karşı düşük sitotoksikite göstermektedir. Bu özellik, FDT'nin bakteri kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde güvenli bir yöntem olarak kullanılmasını sağlamaktadır.
- ✓ Diğer tedavi yöntemleri ile kombinasyon imkânı: FDT; radyoterapi, kemoterapi ve FTT gibi diğer tedavi yöntemleriyle kombine edilebilmektedir. Böylece sinerjik etkiler sağlanarak tedavi etkinliği artırılabilir.
- ✓ Bakterilerin düşük direnç geliştirme olasılığı: FDT mekanizması, bakterilerin kendi genomlarını değiştirerek direnç geliştirmelerini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, tedavi edilen bakterilerin sonraki nesillere hızlı bir şekilde direnç mekanizmalarını aktarma ihtimali oldukça düşük kalmaktadır. Böylece, bakterilerin FDT'ye karşı direnç geliştirme riski büyük ölçüde azalmaktadır.

Bu avantajlar doğrultusunda FDT, antibiyotiklere dirençli bakterilere karşı etkili ve yenilikçi bir alternatif yöntem olarak değerlendirilmektedir.

Sahip olduğu birçok avantaja rağmen FDT'nin, canlı organizmalarda bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için bazı kısıtlamaların giderilmesi gerekmektedir. FDT'nin etkinliği, ROS üretimine dayandığı için ışığa duyarlı malzemelerin yanı sıra uygun bir ışık kaynağına da ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak, insan dokusunun belirli bir kalınlığa sahip olması, kısa dalga boyuna sahip ışığın düşük penetrasyon yeteneği veya istenen derinliğe ulaşamaması nedeniyle FDT'nin antibakteriyel enfeksiyonlar için biyolojik dokularda kullanımı sınırlı kalmaktadır (Gao ve ark., 2022). ROS, oldukça reaktif olduğu için hızla bozunmakta ve kısa süreli bir etki göstermektedir. Bu noktada tedavi yalnızca ROS'un aktif olduğu süre boyunca etkili olabilmektedir. Ayrıca, bazı ışığa duyarlı malzemelerin düşük kararlılık göstermesi, toksisiteye yol açabilmesi ve bakterilere spesifik bağlanma yeteneğinin yetersiz olması klinik kullanım açısından önemli zorluklar oluşturmaktadır (Hu ve ark., 2022).

3.3. Fototerapi Ajanları

FTT ve FDT yöntemlerinin kombinasyonu ile tasarlanan FT; çok hedefli bakterisidal etki temelinde geliştirilmiş olup tek bir tedavi yönteminin yetersizliklerini sinerjistik etkileşim yoluyla gidermeyi amaçlamaktadır. Literatür çalışmalarında sinerjik antibakteriyel aktivite sağlamak amacıyla çeşitli malzemelerin kullanıldığı rapor edilmiştir. Antibakteriyel FT'de yaygın bir şekilde kullanılan malzemeler genellikle karbon, polimer ve metal temelli malzemeler şeklinde sınıflandırılmaktadır (Lu ve ark., 2024). Metal temelli malzemeler; sahip oldukları benzersiz optik, elektronik ve katalitik özellikleri nedeniyle FT uygulamalarında karbon ve polimer bazlı malzemelere kıyasla daha geniş bir araştırma alanına sahip olup yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Bu malzemelerin yüksek ışık soğurma kapasitesi, geniş spektrumda fotokatalitik aktivite göstermesi ve ROS üretimini teşvik etmesi, antibakteriyel etkinliklerini artıran temel faktörler arasında bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, metal temelli malzemeler genellikle kararlı kristal yapıları ve biyoyumlulukları sayesinde uzun vadeli kullanıma daha elverişli olmaktadır (Luo ve ark., 2024). Bu malzemeler genel olarak metal oksitler ve MK'ler olmak üzere iki ana sınıfa ayrılmaktadır. Metal oksitler (TiO_2 , ZnO , CuO , Fe_2O_3 vb.), uygun bant aralıkları ve yüksek fotokatalitik aktiviteleri sayesinde ROS üretimini artırarak antibakteriyel etki gösterebilmektedir. MK'ler de (FeS_2 , WS_2 , CdS , CuS , MoS_2 vb.), dar bant aralıkları ve gelişmiş optoelektronik özellikleri ile metal oksitlere kıyasla

daha çok avantaj sunmaktadırlar. Özellikle, görünür ışık altında geniş spektrumlu ışık absorpsiyon kapasitesine sahip olmaları, kalkojenitlerin antibakteriyel FT uygulamalarında oksit bazlı malzemelere göre daha verimli olmasını sağlamaktadır. Bu özellikleri nedeniyle MK'ler, son yıllarda antibakteriyel FT alanında artan bir ilgiyle incelenmekte ve çeşitli uygulamalarda değerlendirilmektedir (Mammari ve Duval, 2023).

3.3.1. Metal kalkojenitler

Son yıllarda, MK'ler doğal olarak bol bulunmaları, çeşitli değerlik sayısına sahip olmaları, farklı elektronik konfigürasyonlar sergilemeleri ve kimyasal olarak kararlı olmaları nedeniyle kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Özellikle, antibakteriyel uygulamalarda MK'ler, düşük maliyetleri, partikül boyutunun kontrol edilebilmesi, üretim yöntemlerinin çeşitliliği ve çevre dostu olmaları nedeniyle oldukça ilgi çekici hale gelmiştir (Munonde ve Nomngongo, 2023).

MK'lerin antibakteriyel özellikleri birkaç temel faktörle açıklanmaktadır. Öncelikle, bu bileşiklerin yapısal özellikleri belirli koşullar altında istenilen şekilde değiştirilebilmekte ve bu da antibakteriyel etki mekanizmalarını doğrudan etkileyebilmektedir. Bunun yanı sıra, belirli fizikokimyasal özelliklere sahip olacak şekilde tasarlanan MK'lerin; üstün optik, fiziksel ve elektriksel özellikleri sayesinde etkili ve güvenli ABA'lar geliştirmek için umut verici stratejiler sunduğu kanıtlanmıştır (Tang ve ark., 2021).

Özellikle, fotodinamik özellik gösteren MK'ler, soğurduğu ışığı doğrudan ROS'a dönüştürerek antibiyotik kullanımı gerektirmeyen, çevre dostu ve sürdürülebilir bir yaklaşım sunmaktadır. Benzer şekilde, bazı MK'ler Fenton reaksiyonu veya nanoenzim aracılı mekanizmalar yoluyla ROS üretimini katalize edebilmektedir. Bunun yanı sıra, MK esaslı fototermal uygulamalar, ışık soğurumu yapabilen nano ajanların ışık enerjisini verimli bir şekilde ısı enerjisine dönüştürerek bölgesel hipertermi oluşturmaya dayanmaktadır. Böylece, patojenik bakterilerin protein yapıları bozulmakta ve metabolik faaliyetleri kısıtlanmaktadır/engellenmektedir (Tang ve ark., 2021). Son olarak, farklı antibakteriyel malzemelerin MK'ler ile bir araya getirilmesi sonucu bakterisidal etkiler sağlanabilmekte ve bu sayede antibiyotik direncinin oluşumu en aza indirilebilmektedir. Böylece, MK'ler yenilikçi ve etkili ABA'lar olarak ön plana çıkmaktadır.

3.3.1.1 FeS₂ nanopartikülleri

FeS₂, benzersiz özellikleri ve geniş uygulama alanları nedeniyle metal sülfidler üzerine yapılan araştırmalarda öne çıkan ve ilgi gören bir malzemedir. Özellikle nano-yapılı metal sülfidler, kendine özgü elektriksel, kimyasal, manyetik ve optik özellikleri nedeniyle geniş çapta çalışılmakta ve umut vadeden uygulamalara sahip olduğu bilinmektedir. Uygun bant aralığına sahip olması, görünür bölgede son derece yüksek optik soğurum katsayısı göstermesi ve en önemlisi, bol bulunabilirliği, toksik olmaması ve düşük üretim maliyetleri gibi avantajları FeS₂'yi dikkat çekici bir yarı iletken yapmaktadır. FeS₂, ilk kez 1983 yılında fotovoltaiik bir yarı iletken olarak incelenmiş ve FeS₂ esaslı çalışmalar hızla artmıştır (Yersak ve ark., 2013). FeS₂, fotovoltaiik sistemler, şarj edilebilir piller, güneş pilleri, fotodedektörler, fotokataliz ve FT gibi alanlarda da önemli potansiyel sunmaktadır (Jamal ve ark., 2023).

FeS₂ nanopartikülleri, ilk kez 2016 yılında FTT uygulamalarında tümör tedavisinde kullanılmıştır (Meng ve ark., 2016). Söz konusu çalışmada, PEG ile kaplanmış ve yaklaşık 350 nm partikül boyutunda üretilmiş olan FeS₂ nanopartiküllerinin fototermal dönüşüm verimi %33,1 olarak belirlenmiştir. Ayrıca, lazer ışığının açılıp kapatılmasıyla gerçekleştirilen kararlılık testleri, bu malzemenin lazer ışığı altında yapısal kararlılığını koruduğunu ortaya koymuştur. Bu araştırmanın ardından, farklı bilim insanları FeS₂ nanopartiküllerinin kanser ve tümör tedavisine yönelik fototermal özelliklerini incelemiş ve yapılan çalışmalar sonucunda %49,5 gibi oldukça yüksek bir fototermal dönüşüm verimi elde edilmiştir (Xiao ve ark., 2020).

FeS₂ nanopartiküllerinin ışık altında ROS oluşturarak antibakteriyel etki gösterdiğini kanıtlayan ilk çalışma 2015 yılında yayımlanmıştır (Friedlander ve ark., 2015). Bu araştırmanın ardından, farklı bilimsel gruplar da FeS₂ nanopartiküllerinin antibakteriyel özelliklere sahip olduğunu belirlemiş ve benzer bulguları rapor etmiştir (Gao ve ark., 2018; Pasha ve ark., 2019). Bu çalışmalardan biri 2020 yılında gerçekleştirilen ve TiO₂-FeS₂ nanokompozitinin antibakteriyel aktivitesini inceleyen araştırmadır (Mutalik ve ark., 2020). Bu çalışmada, geliştirilen nanokompozitin FeS₂ nanopartikülleri sayesinde NIR ışık altında da ROS üretme kapasitesine sahip olduğu ve böylece antibakteriyel etki sergilediği ortaya konmuştur. Bu bilgiler ışığında, FeS₂ nanopartiküllerinin sahip olduğu bu benzersiz özellikleri bu malzemeyi diğer MK ve FT malzemeleri ile karşılaştırıldığında avantajlı bir konuma getirmektedir. Yüksek fototermal dönüşüm verimi, ışık altında ROS üretme kapasitesi ve lazer ışığı altında kararlılık gibi üstün nitelikler, FeS₂ nanopartiküllerini özellikle kanser tedavisi ve

antibakteriyel uygulamalar için son derece etkili bir malzeme haline getirmektedir. Ayrıca, düşük maliyetli üretim süreci ve biyouyumlu yapısı FeS₂'nin pratik kullanıma yönelik potansiyelini artırarak diğer FT malzemelerine alternatif bir malzeme olmasını sağlamaktadır.

FeS₂ nanoyapıları, farklı bileşim ve fazlarda sentezlenmiş olup son on yılda bu nanomalzemelerin sentezine yönelik çalışmalar artış göstermiştir. FeS₂ esaslı yapıların üretimi için yaygın olarak kullanılan sentez yöntemleri arasında hidrotermal, solvotermal, sülfidasyon ve sıcak besleme yöntemleri yer almaktadır. Bu yöntemler içerisinde sıcak besleme yöntemi, yüksek saflıkta ve kontrollü morfolojide FeS₂ nanoyapılarının elde edilmesine olanak tanıdığı için en verimli ve etkili yöntemlerden biri olarak öne çıkmaktadır (Kaur ve ark., 2020).

Sıcak besleme yöntemi, yüksek saflıkta, farklı geometrilerde ve homojen boyut dağılımına sahip nanomalzemelerin sentezi için yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Bu yöntemde, öncül çözeltinin yüksek kaynama noktasına sahip koordinasyon bileşiklerinin bulunduğu sıcak çözeltiye hızla enjekte edilmesiyle homojen bir çekirdeklenme süreci başlatılmaktadır. Bu süreçte çekirdeklenme ve büyüme aşamaları, parçacık boyut dağılımının hassas bir şekilde kontrol edilmesini sağlamak ve böylece yüksek saflıkta homojen bir morfolojiye sahip nanomalzemelerin elde edilmesine olanak tanımaktadır (Kaur ve ark., 2020).

4. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi, mevcut antibiyotiklerin etkisini giderek azaltmakta ve bu durum ilaç firmalarını yeni antibiyotikler üretmeye yönlendirmektedir. Ancak yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi hem yüksek maliyet gerektiren hem de zaman alan bir süreçtir. Üstelik bakteriler, kısa sürede yeni geliştirilen antibiyotiklere de direnç kazanarak bu ilaçların etkisini sınırlamaktadır (Serri ve ark., 2019). Son yıllarda, geleneksel antibiyotik tedavilerine alternatif olarak geliştirilen bakteriyofaj, sonodinamik, kemodinamik, FTT ve FDT gibi yöntemler üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Daha önceki bölümlerde ele alındığı gibi bu alternatif yaklaşımlar belirli avantajlara sahip olmakla birlikte çeşitli sınırlamaları nedeniyle antibakteriyel tedavide geniş kapsamlı kullanımları kısıtlı kalmaktadır. Özellikle etki mekanizmalarındaki sınırlamalar, spesifik koşullara bağımlılık ve bazı yöntemlerin biyouyumluluk sorunları, bu tedavi yöntemlerinin klinik uygulamalarda yaygınlaşmasını engellemektedir. Bu noktada FT diğer yöntemlere kıyasla daha yüksek antibakteriyel aktivite sunması, hızlı etki göstermesi ve yan etkilerinin yok denecek kadar daha az olması nedeniyle öne çıkmaktadır. FT'nin bu üstün özellikleri, antibiyotik direnciyle mücadelede etkili bir strateji olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır.

FTT, tek başına antibakteriyel etki gösterebilmesine rağmen, önceki bölümlerde ele alınan sınırlamalar nedeniyle bu yöntemin etkisi belirli ölçüde kısıtlanmaktadır. FTT, lokal sıcaklık artışı sağlayarak bakterilere zarar vermekte, ancak yüksek sıcaklıkların yalnızca bakterilere değil sağlıklı dokulara da zarar verebileceği bilinmektedir. Ayrıca, sıcaklığın düşük seviyelerde tutulması fototermal dönüşüm verimliliğini azaltarak tedavi etkinliğini sınırlamaktadır (Li ve ark., 2018). Benzer şekilde, FDT de sahip olduğu sınırlamalar nedeniyle antibakteriyel etkinliğini belirli ölçüde kaybetmektedir. FDT'nin temel mekanizması, doğrudan ROS üretimine dayanmaktadır. Fakat, ROS oldukça reaktif olması nedeniyle hızla bozunmakta ve etki alanı sınırlı kalmaktadır.

Bu veriler ışığında, söz konusu sınırlamaların üstesinden gelmenin en etkili yolu, FTT ve FDT'lerin bir arada kullanılmasıdır. Bu iki yöntemin kombine edilmesiyle maksimum antibakteriyel aktivitenin sağlanmasının yanı sıra her iki terapinin temel sınırlamaları da aşılmaktadır. Böylece, daha etkili ve güvenli bir antibakteriyel tedavi stratejisinin geliştirilmesi mümkün hale gelmektedir. Son on yılda yapılan literatür çalışmaları, FT uygulamalarında MK'lerin antibakteriyel etkinlik açısından öne çıkan malzemeler arasında yer aldığını göstermektedir. Yüksek fototermal dönüşüm

verimlilikleri, geniş spektrumlu ışık soğurma kapasiteleri ve ROS üretme yetenekleri sayesinde, bu malzemeler antibakteriyel tedavilerde umut vadeden sonuçlar ortaya koymuştur (Tang ve ark., 2021). Çizelge 4.1’de fotodinamik ve fototermal etkiyi aynı anda gösterebilen MK’lerin antibakteriyel etkilerinin araştırıldığı çalışmalar listelenmiştir. Malzemenin sahip olduğu özelliklerin yanı sıra, kullanılan ışığın güç yoğunluğu ve uygulanma süresi de FT’nin etkinliği üzerinde belirleyici bir rol oynamaktadır (Yang ve ark., 2019; Wang ve ark., 2020). Bu nedenle farklı araştırmaları doğrudan kıyaslamak doğru bir yaklaşım olmayacaktır. Ancak, Çizelge 4.1’de görüldüğü gibi pek çok sülfür temelli MK’nin, özellikle NIR ışık altında, antibakteriyel özellikler sergilediği tespit edilmiştir.

Çizelge 4.1. Sülfür-esaslı kalkojenitlerin antibakteriyel FT çalışmaları

Malzeme/ Kullanım miktarı	Sentez yöntemi	Modifikasyon	Fototermal dönüşüm verim (%)	Antibakteriyel aktivite	Referans
CuS (50 µg mL ⁻¹)	Biyominerali- zasyon	Sığır serum albumini	24,68 (980 nm, 1,59 W cm ⁻² , 45 dk)	<i>S. aureus</i> (%51,90) <i>E. coli</i> (%58,30)	(Yin ve ark., 2016)
CS@MoS ₂ -Ti –	Elektroforetik çöktürme	Kitosan, Ti	– (660 nm, 0,5 W cm ⁻² , 10 dk)	<i>S. aureus</i> (%99,65) <i>E. coli</i> (%99,84)	(Feng ve ark., 2018)
MoS ₂ (200 µg mL ⁻¹)	Sıvı faz eksfolasyon	<i>N,N'</i> -di-sek bütıl- <i>N,N'</i> -dinitroso- 1,4-fenilendiamin	– (808 nm, 1,0 W cm ⁻² , 10 dk)	<i>S. aureus</i> (%97,20) <i>E. coli</i> (%98,90)	(Gao ve ark., 2018)
Ag ₂ S (200 µg mL ⁻¹)	–	WS ₂	33,00 (808 nm, 1 W cm ⁻² , 20 dk)	<i>S. aureus</i> (%99,93) <i>E. coli</i> (%99,84)	(Lin ve ark., 2019)
Bi ₂ S ₃ (140 µg mL ⁻¹)	Poliol sentezi	Au nanoçubuk	35,30 (808 nm, 3,0 W cm ⁻² , 2 dk)	<i>S. aureus</i> (%100,00) <i>E. coli</i> (%100,00)	(Wang ve ark., 2020)
MoS ₂ (80 µg mL ⁻¹)	–	Polietilenimin	23,80 (808 nm, 1,0 W cm ⁻² , 2 dk)	<i>S. aureus</i> (%78,70) <i>E. coli</i> (%100,00)	(Cao ve ark., 2020)
FeS ₂ (500 µg mL ⁻¹)	Hidrotermal	Carbon nanoküre	35,00 (808 nm, 2,5 W cm ⁻² , 10 dk)	<i>S. aureus</i> (5,50 log azalma) <i>E. coli</i> (6,00 log azalma)	(Xi ve ark., 2021)
CuS (30 µg mL ⁻¹)	Sülfürleme	NH ₂ -MIL-88B(Fe) ve trifenilamin- tetrazin	48,07 (808 nm, 1,2 W cm ⁻² , 5 dk)	<i>S. aureus</i> (%99,90) <i>E. coli</i> (%99,90)	(Lou ve ark., 2024)
WS ₂ (32 µg mL ⁻¹)	Hidrotermal	S siyahı	– (808 nm, 1 W cm ⁻² , 5 dk)	<i>S. aureus</i> (%97,95) <i>E. coli</i> (%66,95)	(Aksoy Çekceoglu ve ark., 2024)

FeS ₂ (100 µg mL ⁻¹)	Sıcak besleme	–	38,6 (808 nm, 2,5 W cm ⁻² , 10 dk)	<i>S. aureus</i> (%90,00) <i>E. coli</i> (%85,00)	Bu çalışma
FeS ₂ (100 µg mL ⁻¹)	Sıcak besleme	WS ₂	52,6 (808 nm, 2,5 W cm ⁻² , 10 dk)	<i>S. aureus</i> (%100,00) <i>E. coli</i> (%99,40)	Bu çalışma
FeS ₂ (125 µg mL ⁻¹)	Sıcak besleme	ε-PL	65,5 (808 nm, 2,5 W cm ⁻² , 10 dk)	<i>S. aureus</i> (%100,00) <i>E. coli</i> (%99,60)	Bu çalışma

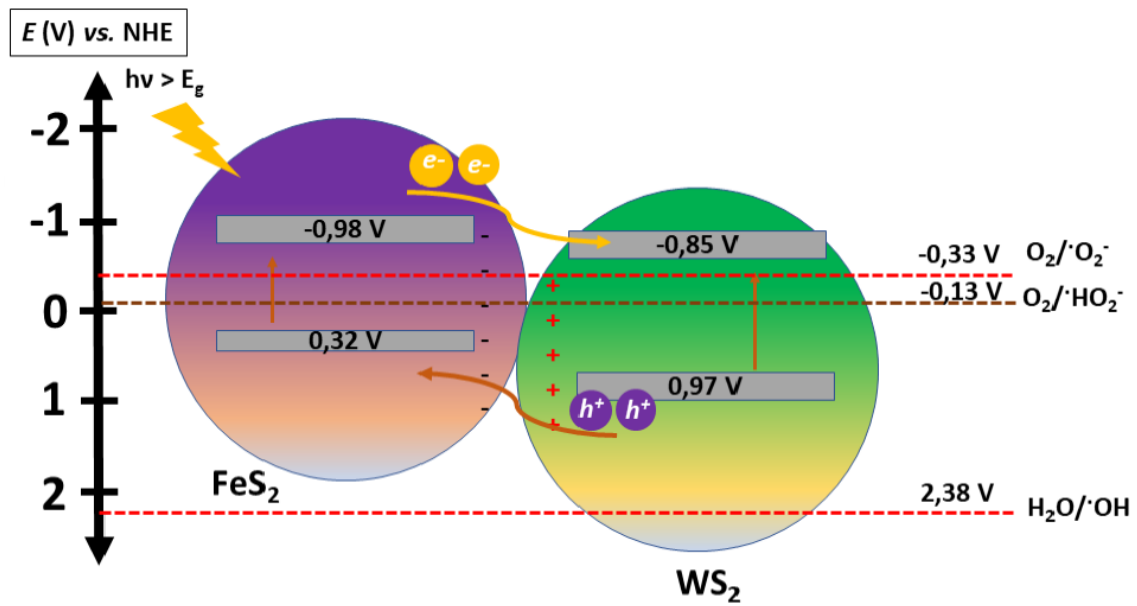
FT uygulamalarında yaygın olarak kullanılan MoS₂, dikkat çeken bir MK'dir. Chen ve ark. tarafından yapılan çalışma, MoS₂'nin fototermal ve fotodinamik etkileri sayesinde antibakteriyel etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Ancak, MoS₂'nin geniş bant aralığı, hidrofobik yapısı ve ROS üretiminde sınırlamalar barındırması tek başına kullanımını kısıtlamaktadır. ROS'un hızla bozunması ve etki alanının dar olması FDT'de etkinliğini azaltmaktadır (Chen ve ark., 2022). CuS de FT uygulamalarında önemli bir MK malzemesi olarak öne çıkmaktadır. Chan ve ark. tarafından yapılan çalışmada CuS nanopartiküllerinin yüksek fototermal dönüşüm verimi ve ROS üretme yeteneği sayesinde bakteriyel enfeksiyonlar ve kanser hücreleri üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, CuS'nin klinik uygulamalar açısından bazı önemli sınırlamaları bulunmaktadır. Yüksek sitotoksikite riski, yalnızca bakterilere değil aynı zamanda sağlıklı insan hücrelerine de zarar verebilme potansiyeli taşımaktadır. Bunun yanı sıra, biyouyumluluk sorunları ve stabilite eksiklikleri, CuS'nin uzun vadeli tıbbi uygulamalarda kullanımını kısıtlayan faktörler arasında bulunmaktadır. ROS üretiminin sınırlı olması, bazı bakteri türlerine karşı etkinliğini azaltırken düşük çözünürlüğü, biyolojik sistemlerde homojen dağılım göstermesini zorlaştırmaktadır (Chan ve ark., 2023). Bu bilgiler ışığında, FeS₂ nanopartikülleri diğer MK'lere kıyasla dar bant aralığı, hidrofilik yapısı, ayarlanabilir optik özellikleri ve geniş spektrumlu ışık soğurumu gibi üstün özellikleriyle öne çıkmaktadır.

Bu tez çalışmasında, FeS₂ nanopartiküllerinin FT özelliklerinin yüksek olmasının antibakteriyel aktivite ile doğru orantılı olduğu temel alınarak malzemenin antibakteriyel aktivitesini artırmaya yönelik FT özelliklerinin geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bu doğrultuda, iki farklı yaklaşım tasarlanmıştır: (1) FeS₂/WS₂ heteroyapısının oluşturulması ve (2) ε-PL kullanılarak FeS₂ nanopartiküllerinin yüzey modifikasyonunun gerçekleştirilmesidir.

Bilindiği üzere fotodinamik etki doğrudan ROS oluşum verimi ile ilişkilendirilebilmektedir (Youf ve ark., 2021). ROS oluşum veriminin yüksek olması için

fotouyarım sonucu oluşacak olan e^-h^+ çiftlerinin etkili bir şekilde birbirinden ayrılması gerekmektedir (Wu ve ark., 2021). FeS_2 nanopartiküllerinin 0,95–1,58 eV gibi dar bir bant aralığına sahip olduğu düşünüldüğünde fotouyarım sonucu oluşacak olan e^-h^+ çiftlerinin hızlı bir şekilde yeniden birleşme ihtimali bulunmaktadır. Fotouyarım sonucu oluşacak olan e^-h^+ çiftlerini yeniden birleşmeden birbirinden ayırmanın en etkili yöntemlerinden birinin başka bir yarı iletken ile heteroyapı oluşturmak olduğu literatürde yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (Çınar ve ark., 2020; Dursun ve ark., 2020; Chen ve ark., 2022). Yarı iletkenlerin iletkenlik tipine ve bant pozisyonlarına bağlı olarak oluşturulan bu heteroyapıların çalışma prensipleri değişiklik gösterebilmektedir. Bunlar içerisinde en etkilisinin bir n–tipi ve p–tipi yarı iletken kullanılarak oluşturulan heteroyapı olduğu bilinmektedir (Meng ve ark., 2019). Bu iki yarı iletkenin birleşmesi ile p– ve n–tarafındaki yük yoğunlukları denge durumuna ulaşmaya yani Fermi enerji seviyeleri eşitleninceye kadar n– tarafındaki elektronlar p– tarafına geçerek buradaki boşluklar ile birleşmektedir. Hareketli yüklerden arınan ara bölgede yapısal elektrik alanın oluşması ile yük transferi engellenmektedir. Elde edilen bu heteroyapı ışık ile uyarıldığında enerjisi p– ve n–tipi yarı iletkenin bant aralığından büyük olan fotonlar bu malzemelerde e^-h^+ çiftlerinin oluşmasını sağlamaktadır. Yapısal elektrik alan etkisi ile oluşan e^-h^+ çiftleri birbirinden ayrılarak zıt yönlerde doğru hareket etmekte ve yeniden birleşmesi engellenerek ROS oluşumu, dolayısıyla da fotodinamik etki artırılabilir. Bu bilgiler ışığında tez kapsamında, p–tipi yarı iletken olan FeS_2 nanopartikülleri n–tipi yarı iletken olan WS_2 nano–levhalar ile heteroyapı oluşturacak şekilde üretilmiştir. WS_2 nano–levhalar, gösterdiği fotoelektrik özellikler sayesinde son yıllarda optoelektronik uygulamalarda üzerine en çok çalışılan MK’lerden bir tanesi olmuştur (Cong ve ark., 2018). Buna ek olarak, FeS_2 ile uyumlu bant pozisyonuna sahip olması ve NIR ışık altında fototermal ile fotodinamik etki gösterdiğinin bilinmesi de bu malzemenin seçimindeki en büyük faktörler olmuştur (Yong ve ark., 2014). FeS_2 nanopartiküllerinin WS_2 ile heteroyapı oluşturduğu durumda Şekil 4.1’de gösterildiği gibi ara yüzeyde iç elektrik alan oluşmakta ve fotouyarım sonucu oluşan e^-h^+ çiftlerinin etkili bir şekilde birbirinden ayrılmaktadır. Fotouyarım sonucu oluşan ve WS_2 iletim bant pozisyonuna aktarılan elektronların indirgenme potansiyelinin, O_2 indirgenme potansiyeli değerine kıyasla daha negatif olması $\bullet O_2$ ve $\bullet HO_2$ radikallerinin oluşabileceğini göstermektedir. Hem FeS_2 nanopartiküllerinin hem de WS_2 nano–levhaların değerlik bandı potansiyellerinin $H_2O/\bullet OH$ redoks potansiyeline kıyasla düşük olmasından dolayı fotouyarım sonucu oluşacak olan değerlik bant boşlukları doğrudan H_2O moleküllerini oksitleyerek $\bullet OH$

radikali oluşturmamacaktır. Diğer taraftan, oluşan oksit radikallerinin $\bullet\text{O}_2$ ve $\bullet\text{OH}$ radikalleri üretebileceği bilinmektedir (Wen ve ark., 2021). Şekil 4.1’de verilen şematik gösterim ve meydana gelmesi gereken mekanizmalardan yola çıkılarak üretilmiş olan p–n çiftinin, FeS_2 nanopartiküllerine kıyasla daha etkili bir şekilde ROS oluşumu sağlayacağı ve fotodinamik etkiyi arttıracığı kanıtlanmaktadır. Buna ek olarak WS_2 nano–levhaların da fototermal etki göstermesinden dolayı fototermal dönüşüm veriminde de artış olmaktadır.



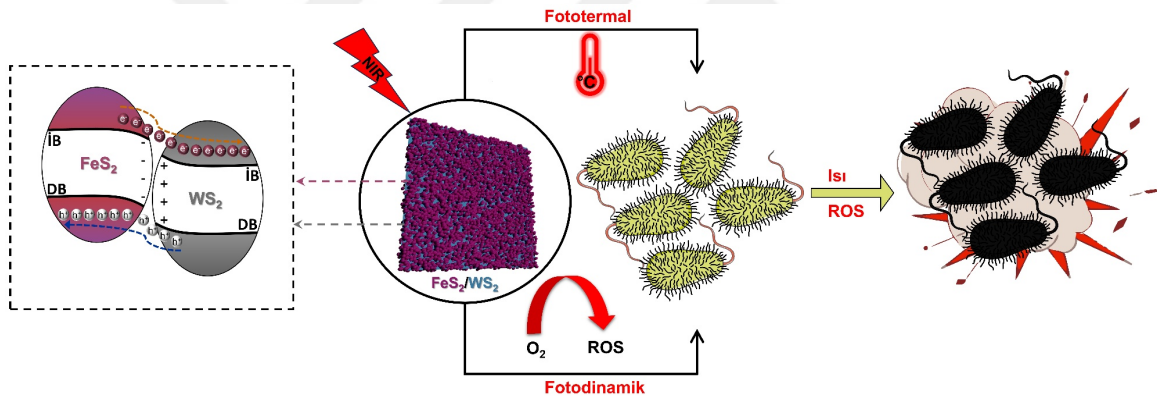
Şekil 4.1. FeS_2/WS_2 p–n heteroyapısının şematik gösterimi (Zou ve ark., 2015; Ye ve ark., 2021)

Antibakteriyel uygulamalarda kullanılacak malzemelerin yüzey özellikleri oldukça önemlidir. Homojen partikül dağılımı elde etmek, yüzey yükünü değiştirmek veya termal/kimyasal kararlılığı sağlamak gibi amaçlarla malzemelere yüzey modifikasyonu uygulanmaktadır. Literatür çalışmalarında metal, metal oksit ve MK malzemelerin yüzey modifikasyonu işlemlerinde genellikle fonksiyonel amin grupları içeren malzemelerin, kuaterner amonyum tuzlarının ve polimerlerin kullanıldığı görülmektedir (Liu ve ark., 2020; Sun ve ark., 2021; Yougbaré ve ark., 2021). Bunlar içerisinde, geniş spektrumda antibakteriyel etki gösteren, doğal ve katyonik polimerler ön plana çıkmaktadır. Bu polimerler içerisinde ise kitosan, homojen partikül boyutuna ve pozitif yüzey yüküne sahip malzemelerin eldesinde yüzey modifikasyon ajanı olarak yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak kitosan suda çözünmemekte ve kitosan çözeltisi asidik çözücüler yardımıyla hazırlanmaktadır. Kitosan, pH duyarlı bir malzeme

olup pH 6,5'ten daha düşük pH değerlerinde katyonik formda bulunmakta ve yüzey modifikasyon ajanı olarak davranabilmektedir. Ayrıca yüzeyi kitosan ile modifiye edilen malzeme düşük pH değerlerinde pozitif yüzey yüküne sahip iken pH değeri arttıkça malzemenin zeta potansiyelinin azaldığı hatta negatif değerlere düştüğü görülmektedir (Chandrasekaran ve ark., 2020; Li ve Zhuang, 2020). Örneğin Almada ve ark. kitosan kaplı Au nano-çubukların fototermal dönüşüm verimini araştırmak için yaptıkları çalışmada bu malzemenin pH değerine bağlı yüzey yükünü incelemişlerdir. Yapılan zeta potansiyeli analizi sonucu kitosan kaplı Au nano-çubukların pH 5'te zeta potansiyelinin yaklaşık 35 mV, PBS çözeltisinde (pH 7,4) ise 2 mV olduğu tespit edilmiştir (Almada ve ark., 2017). Bu durumun PBS çözeltisi kullanılan antibakteriyel uygulamalarda malzeme-bakteri etkileşimine, dolayısıyla antibakteriyel FT etkisine olumlu bir katkısının olmayacağı açıktır. Kullanımı her geçen gün artan polimerlerden bir diğeri ise katyonik, doğal ve bakterilerin dış membranının parçalanmasında etkin olan ϵ -PL'dir. ϵ -PL suda çözünebilen bir polimer ve pH 8,5'ten daha düşük pH değerlerinde pozitif yüzey yüküne sahip olduğu için sulu ortamlarda oda sıcaklığında kolay bir şekilde yüzey modifikasyonunda kullanılabilir (Mundo ve ark., 2020). Çok düşük derişimleri bile etkin bir yüzey modifikasyonunun gerçekleşmesinde yeterli olmaktadır (Amariei ve ark., 2018; Guo ve ark., 2020). Bu noktadan yola çıkarak, tez kapsamında FeS₂ nanopartiküllerinin antibakteriyel etkisinin artırılmasında ikinci yaklaşım olarak ϵ -PL ile FeS₂ nanopartiküllerinin yüzey modifikasyonu yapılmıştır.

5. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasında FeS_2 nanopartiküllerinin antibakteriyel FT özelliklerinin geliştirilmesine yönelik iki farklı yaklaşım sistematik olarak incelenmiştir. Birinci yaklaşımda, dar bant aralığına sahip FeS_2 nanopartiküllerinin fotodinamik etkinliğini artırmak amacıyla, sıcak besleme yöntemi kullanılarak FeS_2/WS_2 heteroyapısı oluşturulmuştur. n-tipi yarı iletken özellik gösteren WS_2 ile p-tipi FeS_2 'nin bir araya getirilmesiyle oluşturulan p-n heteroyapısının, ışık kaynaklı ROS üretimini artırarak antibakteriyel FT etkinliğini güçlendireceği öngörülmüştür. Heteroyapısının ışık uyarımı ile fotodinamik ve fototermal etki üzerinden bakteriyel hücrelere karşı gösterdiği sinerjik etki Şekil 5.1'de şematik olarak gösterilmektedir. Literatürde ilk defa bu tez kapsamında, FeS_2/WS_2 heteroyapısı antibakteriyel FT'de kullanılmış ve elde edilen yapının özellikleri detaylı şekilde incelenmiştir.



Şekil 5.1. FeS_2/WS_2 heteroyapısının NIR ışık altında fototermal ve fotodinamik mekanizma üzerinden bakterilere karşı etkisinin şematik gösterimi

İkinci yaklaşımda ise FeS_2 nanopartiküllerinin bakteri hücreleri ile olan etkileşimini artırarak FT etkisini iyileştirmeye yönelik bir yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla ϵ -PL kullanılarak FeS_2 nanopartiküllerinin yüzey modifikasyonu ıslak emdirme yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Bu modifikasyon işleminin nanopartiküllerin bakteri hücre zarına bağlanmasını kolaylaştırarak antibakteriyel etkinliği artıracığı hipotezine dayanarak ϵ -PL modifikasyonunun antibakteriyel FT üzerindeki etkisi tez kapsamında ilk defa ayrıntılı olarak araştırılmıştır.

Her iki yaklaşımda sentezlenen nanoyapıların yapısal, morfolojik, optik, fototermal ve fotodinamik özellikleri çeşitli karakterizasyon teknikleri ile analiz

edilmiştir. Ayrıca, antibakteriyel etkinlik testleri farklı bakteri türleri üzerinde gerçekleştirilmiş ve FT etki mekanizmaları detaylı bir şekilde incelenmiştir. Tez kapsamında malzeme sentezinde ve ölçümlerde kullanılan kimyasallar Çizelge 5.1’de verilmiştir.

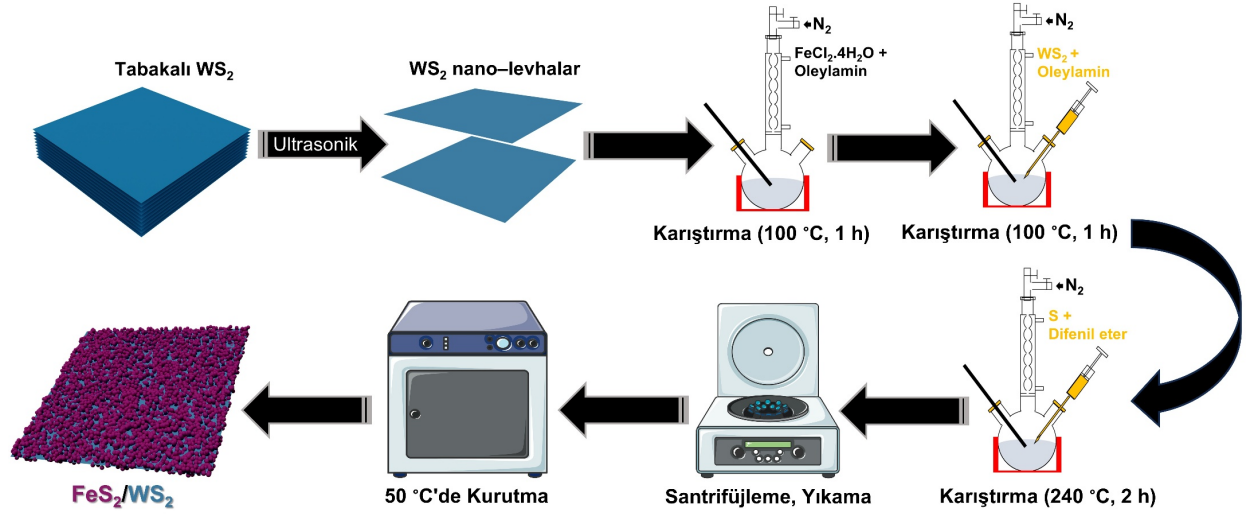
Çizelge 5.1. Tez kapsamında kullanılan kimyasallar ve markaları

Kimyasal Malzemeler	Marka	Amaç
FeCl ₂ ·4H ₂ O	Sigma Aldrich, %99	Demir kaynağı
S tozu	Sigma Aldrich, %99	S kaynağı
ε-PL	Sigma Aldrich	ε-PL kaynağı
Oleylamin	Sigma Aldrich, %70	Çözücü
WS ₂ tozu	Sigma Aldrich, 2 µm, %99	WS ₂ kaynağı
Difenil eter	Sigma Aldrich, %99	Çözücü
DCFH-DA	Sigma Aldrich, %97	Hücre içi ROS belirlenmesi
p-benzokinon	Sigma Aldrich, %98	Hücre içi ROS tuzaklayıcı
PBS	Sigma Aldrich, %99,	Biyolojik testler
Glutaraldehit	Tekkim, %50	Bakteri fiksasyonu
Kloroform, metanol ve etanol	Tekkim, %99	Temizlik
TEMPOL ve izopropanol	Merck	Hücre içi ROS tuzaklayıcı
Mueller-Hinton besiyeri	Merck	Antibakteriyel aktivite
Mueller-Hinton agar	Merck	Antibakteriyel aktivite

5.1. FeS₂/WS₂ Heteroyapısının Eldesi

FeS₂/WS₂ heteroyapısı, FeS₂ sentez çözeltisine (Fe/S mol oranı 1/6) eksfoliye edilmiş WS₂ nano-levhalarının (ağırlıkça FeS₂’nin %10, %20 ve %30’u oranında) eklenmesiyle sıcak besleme yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. FeS₂/WS₂ heteroyapısının elde edilmesinde izlenen adımlar Şekil 5.2’de şematik olarak sunulmuştur. İlk olarak uygun miktarda WS₂ tozu 5 mL oleylamin içerisinde su banyosunda ultrasonik işlem uygulanarak 1 saat boyunca homojen şekilde dağıtılmıştır. Bunu takiben 2 mmol FeCl₂·4H₂O ve 5 mL oleylamin N₂ atmosferi altında üç boyunlu bir balon içinde 100 °C sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Eksfoliye edilen WS₂ nano-levha süspansiyonu, bu karışıma hızlıca enjekte edilmiştir. Sentez sıcaklığı 240 °C’ye yükseltildikten sonra 5 mL difenil eter içerisinde çözülmüş S tozu reaksiyon ortamına aktarılmıştır. Heteroyapının oluşması için elde edilen süspansiyon N₂ akışı altında 2 saat

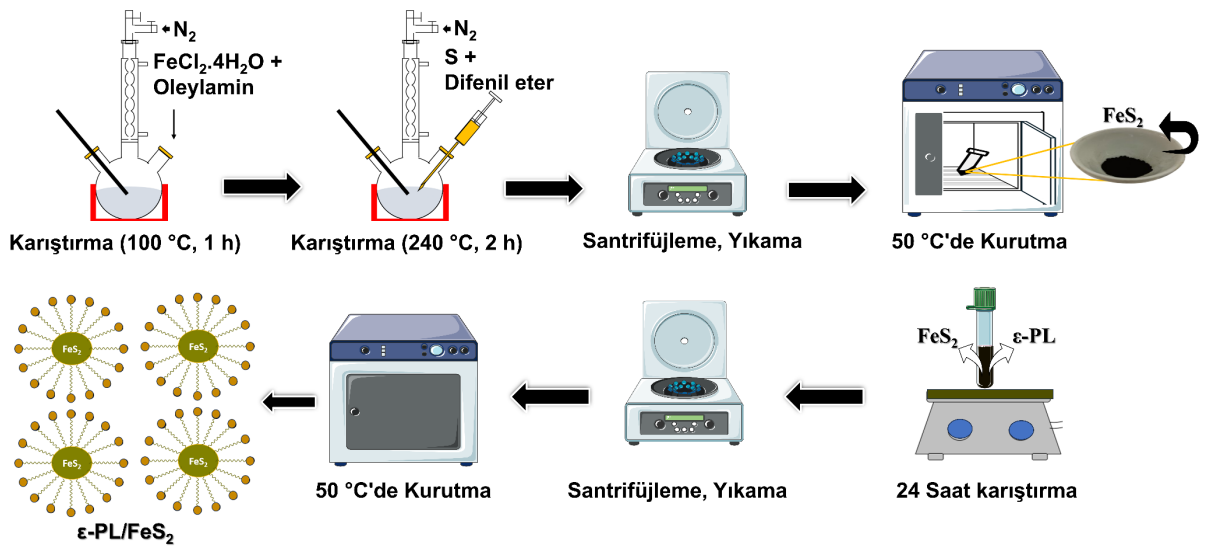
boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra 15 mL kloroform ve 15 mL metanol eklenmiş olup 6000 rpm’de 10 dakika santrifüj işlemi uygulanarak çökelti ayrılmıştır. Safsızlıkların tamamen uzaklaştırılması amacıyla bu işlem üç kez tekrarlanmıştır. Son olarak elde edilen nanopartiküller 50 °C’de bir etüvde gece boyunca kurutulmuştur.



Şekil 5.2. FeS₂/WS₂ heteroyapısı eldeinde izlenen sentez adımlarının şematik gösterimi

5.2. FeS₂ Nanopartiküllerinin ϵ -PL ile Yüzey Modifikasyonu

FeS₂ nanopartiküllerinin yüzey yükünü arttırmak amacıyla ıslak emdirme yöntemi kullanılarak şematik olarak Şekil 5.3’te gösterilen prosedür izlenerek ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmıştır.



Şekil 5.3. ϵ -PL/FeS₂ nanoyapılarının eldeinde izlenen sentez adımlarının şematik gösterimi

İlk olarak farklı oranlarda (FeS₂'nin ağırlıkça %10, %20 ve %30'u oranında) ε-PL'nin 10 mL saf su içerisinde çözülmesiyle ε-PL çözeltileri hazırlanmıştır. FeS₂ nanopartikülleri 10 mL saf su içerisinde ultrasonikatörde dağıtıldıktan sonra ε-PL çözeltisi eklenmiş ve süspansiyon oda sıcaklığında 1 gün boyunca manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılmıştır. Filtrasyon işleminin ardından elde edilen malzemeler sırasıyla saf su ve etanol ile yıkanıp oda sıcaklığında kurutulmuştur (Guzel Kaya ve ark., 2020).

5.3. Nanopartiküllerin Karakterizasyonu

Üretilen nanopartiküllerin yapısal, morfolojik ve optik özellikleri, elementel bileşimi, yüzey kimyası, termal kararlılığı; X-ışını kırınımı (XRD), taramalı geçirimli elektron mikroskobu (STEM), alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu (FESEM), X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS), Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR), termogravimetrik analiz (TGA), zeta potansiyeli ölçümleri ve UV-görünür bölge-NIR (UV-vis-NIR) spektrofotometresi gibi çok yönlü karakterizasyon teknikleri ile kapsamlı bir şekilde analiz edilmiştir. Bu analizler ile sentezlenen nanopartiküllerin kristal yapısı, yüzey morfolojisi, kimyasal bağ yapısı, optik özellikleri, yüzey yük dağılımı ve termal davranışları detaylı olarak değerlendirilmiştir.

5.3.1. XRD analizleri

Malzemelerin kristal yapısı, XRD cihazı (Bruker D8 Advance) yardımıyla incelenmiştir. Kırınım desenleri, 2° dakika⁻¹ tarama hızıyla 2θ: 10°–60° aralığında olacak şekilde elde edilmiştir.

5.3.2. STEM analizleri

Malzemelerin morfolojik incelemeleri, STEM (ZEISS GeminiSEM 500) analizi ile gerçekleştirilmiştir. Malzemeler uygun çözücü içerisinde dağıtıldıktan sonra STEM analizi yapılmıştır.

5.3.3. XPS analizleri

Malzemelerin kimyasal bileşimi, elementel oranları ve elementlerin değerlik durumları, XPS (Thermo Scientific K-Alpha) analizi ile belirlenmiştir. Ayrıca, heteroyapıya ait değerlik ve iletim bandı ofsetlerinin hesaplanmasında da XPS spektrumları kullanılmıştır.

5.3.4. UV–vis–NIR spektrofotometre ölçümleri

Malzemelerin optik özellikleri, 400–1000 nm dalga boyu aralığında Shimadzu UV–1800 spektrofotometresi kullanılarak incelenmiştir.

5.3.5. FTIR analizleri

Malzemelerin yüzeyinde bulunan fonksiyonel grupların ve kimyasal bağ yapılarının belirlenmesi amacıyla FTIR analizleri (Bruker/Vertex70) gerçekleştirilmiştir. Analizler, $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı aralığında yapılmış olup elde edilen yapıların karakteristik titreşim bantları/pikleri üzerinden bağ yapılarına ilişkin bilgiler elde edilmiştir.

5.3.6. TGA analizleri

Malzemelerin termal kararlılığının ve bozunma sıcaklıklarının belirlenmesi amacıyla TGA analizi (Mettler Toledo) gerçekleştirilmiştir. TGA analizleri, N_2 atmosferi altında $25\text{--}800\text{ }^{\circ}\text{C}$ sıcaklık aralığında ve $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ dakika⁻¹ ısıtma hızıyla yapılmıştır. Bu analiz üzerinden $\epsilon\text{--PL}$ modifikasyonu sonucu FeS_2 nanopartikülleri üzerine tutunan $\epsilon\text{--PL}$ miktarı belirlenmiştir.

5.3.7. Zeta potansiyeli ölçümleri

Malzemelerin yüzey yükünü belirlemek amacıyla zeta potansiyeli ölçümleri (Malvern/DLS MPT2) gerçekleştirilmiştir. Bu ölçümler için 1 mg malzeme, 1 mL saf su içerisinde ultrasonikatör yardımıyla homojen bir şekilde dağıtılmıştır. Elde edilen süspansiyon üzerinden yapılan zeta potansiyeli analizleri, nanopartiküllerin kolloidal kararlılığı ve yüzey yük dağılımı hakkında bilgi sağlanmıştır.

5.3.8. Fototermal özelliklerin belirlenmesi

Malzemelerin fototermal özellikleri 808 nm dalga boyuna sahip NIR ışık altında farklı güç yoğunluğunda ($2,5, 2,0, 1,5, 1,0$ ve $0,5\text{ W cm}^{-2}$) ve 10 dakika ışınlama süresince incelenmiştir. Farklı malzeme derişimine ($1000, 500, 250, 125, 100, 75$ ve $50\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$) sahip süspansiyonlar, malzemelerin 1 mL saf su veya PBS içerisinde ultrasonikatör yardımıyla dağıtılmasıyla hazırlanmıştır. Süspansiyonların sıcaklık değişimleri, Optiris Xi 400 model kızılötesi kamera kullanılarak izlenmiş ve kaydedilmiştir. Sıcaklık verileri ile ısınma, doğrusal regresyon ve fototermal kararlılık eğrileri elde edilmiştir. Fototermal

dönüşüm verimliliği (η) ise Denklem (5.1) kullanılarak hesaplanmıştır (Getiren ve ark., 2020).

$$\eta = \frac{hA\Delta T_{mak} - Q_s}{I(1 - 10^{-A\lambda})} \quad (5.1)$$

Denklem (5.1)'de h ve A sırasıyla süspansiyon kabının ısı transfer katsayısını ve yüzey alanını temsil etmektedir. ΔT_{max} , kararlı durumda ulaşılan sıcaklık farkını ifade etmektedir. Q_s , kontrol çözeltisi tarafından absorplanan ısı miktarını belirtmektedir. I , NIR ışık kaynağının gücünü, $A\lambda$ ise malzemenin 808 nm dalga boyundaki soğurum değerini göstermektedir. hA değeri, zaman sabitinin (τ) $t - \ln\theta$ grafiğinden elde edilmesinin ardından Denklem (5.2) - (5.4) kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\theta = \frac{T - T_{amb}}{T_{max} - T_{amb}} \quad (5.2)$$

$$t = -\tau \ln \theta \quad (5.3)$$

$$hA = \frac{mC_p}{\tau} \quad (5.4)$$

Denklem (5.2)'de θ boyutsuz bir değer olup, T_{amb} ve T_{max} sırasıyla ortam sıcaklığını ve ulaşılan maksimum sıcaklığı ifade etmektedir. T , belirli bir t anındaki sıcaklığı göstermektedir. Denklem (5.4)'te ise m süspansiyonun kütlesini, C_p ise özgül ısı kapasitesini göstermektedir.

5.3.9. Fotodinamik özelliklerin belirlenmesi

Malzemelerin FDT performansı, 808 nm NIR ışık altında 2',7'-diklorofloresin diasetat (DCFH-DA) kullanılarak incelenmiştir. DCFH-DA'nın DCFH'ye dönüşümünü başlatmak amacıyla 0,001 M DCFH-DA (0,5 mL) ve 0,01 M NaOH (2 mL) karışımı karanlık ortamda 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Farklı malzeme derişimlerinde (1000, 500, 250, 125, 100, 75 ve 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$) saf su veya PBS çözeltisinde hazırlanan süspansiyonlardan 20 μL alınarak 180 μL DCFH çözeltisine eklenmiştir. DCFH'nin ortamdaki radikal türler tarafından oksitlenmesi ile 2',7'-diklorofloresin (DCF)

dönüşümü için elde edilen süspansiyonlar optimum NIR güç yoğunluğunda 10 dakika boyunca NIR ışığa maruz bırakılmıştır. Ardından, oluşan DCF'nin floresan şiddeti Ossila optik spektrometresi kullanılarak ölçülmüştür (uyarma dalga boyu: 365 nm; emisyon dalga boyu: 525 nm). Elde edilen emisyon piki şiddeti, ROS oluşumu ile ilişkilendirilmiştir.

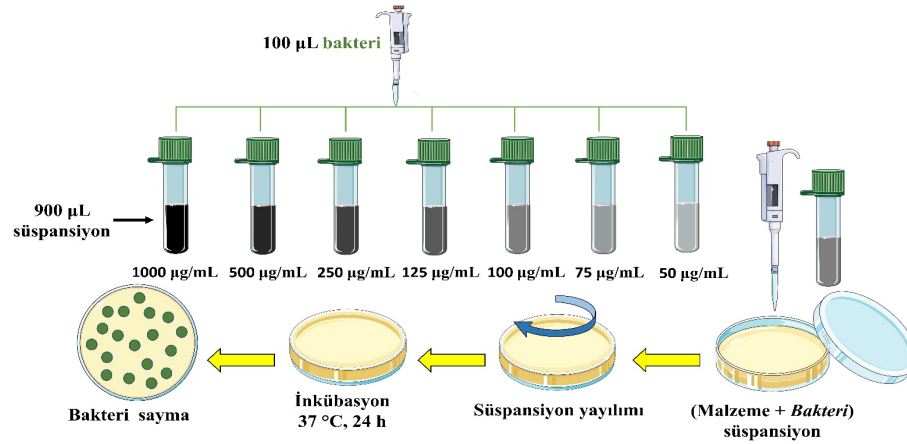
5.3.10. *In vitro* antibakteriyel aktivite testi

Antibakteriyel aktivite testlerinde model organizma olarak *E. coli* (ATCC 35218) (G^-) ve *S. aureus* (ATCC 25923) (G^+) bakteri suşları kullanılmıştır. Bakteri kültürlerinin aktive edilmesi amacıyla 21 g Mueller–Hinton besiyeri 1 L saf su içerisinde çözülerek sıvı besiyeri hazırlanmıştır. Antibakteriyel aktivite testlerinin yürütüleceği katı büyüme ortamı (bakterilerin yüzeye yayılması ve koloni oluşumlarının gözlemlenebilmesi için gerekli ortam) ise 38 g Mueller–Hinton agarın 1 L saf su içerisinde çözülmesiyle elde edilmiştir. Hazırlanan çözeltiler 121 °C'de 15 dakika otoklavlanarak steril hale getirilmiştir.

Hücre zar bütünlüğünü koruyarak hücre dışı ortamda ozmotik dengeyi sağlama kapasitesi sayesinde PBS çözeltisi, canlı hücrelerle gerçekleştirilen biyolojik uygulamalarda yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu çalışmada da PBS çözeltisi, fizyolojik pH değeri olan 7,4'e sahip olması ve iyonik içeriğinin hücre içi sıvılara benzerlik göstermesi nedeniyle kullanılmıştır. Literatürde de belirtildiği üzere PBS çözeltisi biyouyumlu yapısıyla hücre hasarı, toksik etki ya da partikül çökmesine yol açmadığı için bu tez kapsamında antibakteriyel aktivite deneylerinde biyolojik ortam olarak tercih edilmiştir. (Velásquez-Hernández ve ark., 2019),

Numunelerin antibakteriyel aktivitesi, yayma plaka yöntemi kullanılarak NIR ışık uygulanmadan ve uygulanarak test edilmiştir. Öncelikle bakteri aktivasyon işlemi, her bir bakteriden ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de gliserin içerisinde saklanan) 100 μL alınarak 100 mL taze besiyere eklenerek 200 rpm çalkalama eşliğinde $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saatte gerçekleştirilmiştir. Bakteriyel büyüme, 1×10^6 koloni oluşturan birim (KOB) mL^{-1} yoğunluğa tekabül edecek şekilde ayarlanmıştır. Şekil 5.4'te gösterildiği gibi farklı malzeme derişimine (1000, 500, 250, 125, 100, 75 ve 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$) sahip süspansiyonlar (900 μL), 100 μL bakteriyel süspansiyon ile karıştırılmıştır. Kontrol grupları yalnızca PBS ve bakteri içerecek şekilde hazırlanmıştır. Her gruptan 100 μL alınarak Mueller–Hinton agar içeren plakalara yayılmış ve $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat inkübe edilmiştir. Malzemelerin antibakteriyel aktivitesi (%) Eşitlik (5.5) kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\text{Antibakteriyel aktivite} = \frac{KOB_{kontrol} - KOB_{örnek}}{KOB_{kontrol}} \times 100 \quad (5.5)$$



Şekil 5.4. Yayma plaka yöntemiyle antibakteriyel aktivite testinin şematik gösterimi

Antibakteriyel aktivitede rol oynayan temel reaktif türlerin belirlenmesi için $\bullet\text{O}_2^-$ ve $\bullet\text{OH}$ radikallerinin tuzaklanmasında sırasıyla TEMPOL (1 mmol L^{-1}) ve izopropanol (1 mmol L^{-1}) içeren ortamda antibakteriyel aktivite testleri ve floresans şiddeti ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

5.3.11. Minimum inhibitör ve bakterisidal derişimin belirlenmesi

Bakteri büyümesinin engellendiği en düşük malzeme miktarı olarak bilinen minimum inhibitör derişimi (MIC) değeri, agar dilüsyon yöntemi kullanılarak belirlenmiştir (Chen ve ark., 2023). *In vitro* antibakteriyel aktivite testlerinde olduğu gibi farklı derişimlerde ($0,001-250 \text{ µg mL}^{-1}$) hazırlanan malzeme süspansiyonları (900 µL), 100 µL bakteriyel süspansiyon ile karıştırılmıştır. Hazırlanan süspansiyonlar 10 dakika boyunca NIR lazer ışığına ($2,5 \text{ W cm}^{-2}$) maruz bırakılmış ardından, her bir karışımdan 100 µL alınarak Mueller–Hinton agar içeren plakalara yayılmıştır. Plaklar 37 °C 'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Elde edilen veriler, malzeme derişiminin logaritması ile antibakteriyel etki arasındaki ilişkiyi yansıtan Gompertz fonksiyonu kullanılarak GraphPad Prism yazılımı aracılığıyla analiz edilmiş ve MIC değeri bu eğri üzerinden hesaplanmıştır. Minimum bakterisidal derişimi (MBC) ise agar plakası üzerinde bulunan bakterilerin %99,9'unun öldüğü en düşük malzeme derişimi olarak tanımlanmaktadır (Mogana ve ark., 2020). Yukarıda bahsedilen *in vitro* antibakteriyel aktivite testlerine benzer şekilde izlenen prosedürde agar üzerinde bakterilerin %99,9'unun öldürüldüğü malzeme derişimi MBC olarak belirlenmiştir.

5.3.12. Bakterilerin morfolojik analizi

Bakterilerin morfolojik yapısının incelenmesinde FESEM (ZEISS GeminiSEM 500) cihazı kullanılmıştır. İlk olarak $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ derişimindeki malzeme + bakteri süspansiyonu 37°C 'de 24 saat inkübe edildikten sonra süspansiyon 5000 rpm'de 15 dakika süreyle santrifüjlenmiştir. Elde edilen çökeltiler, $200 \mu\text{L}$ PBS ile üç kez yıkanmış ve ardından bakterilerin fiksasyon işlemi için $200 \mu\text{L}$ %2,5'lik glutaraldehit çözeltisi eklenerek 2 saat bekletilmiştir. Fiksasyon sonrasında çökeltiler, üç kez $200 \mu\text{L}$ PBS çözeltisi ve ardından farklı etanol derişimi (hacimce %30'dan %100'e kadar) içeren etanol çözeltileri ile ardışık olarak dehidre edilmiştir. Son aşamada, numuneler oda sıcaklığında kurutularak analizlere hazır hale getirilmiştir. Analizden önce iletkenliği sağlamak amacıyla bakteri yüzeyi altın ile kaplanmıştır.

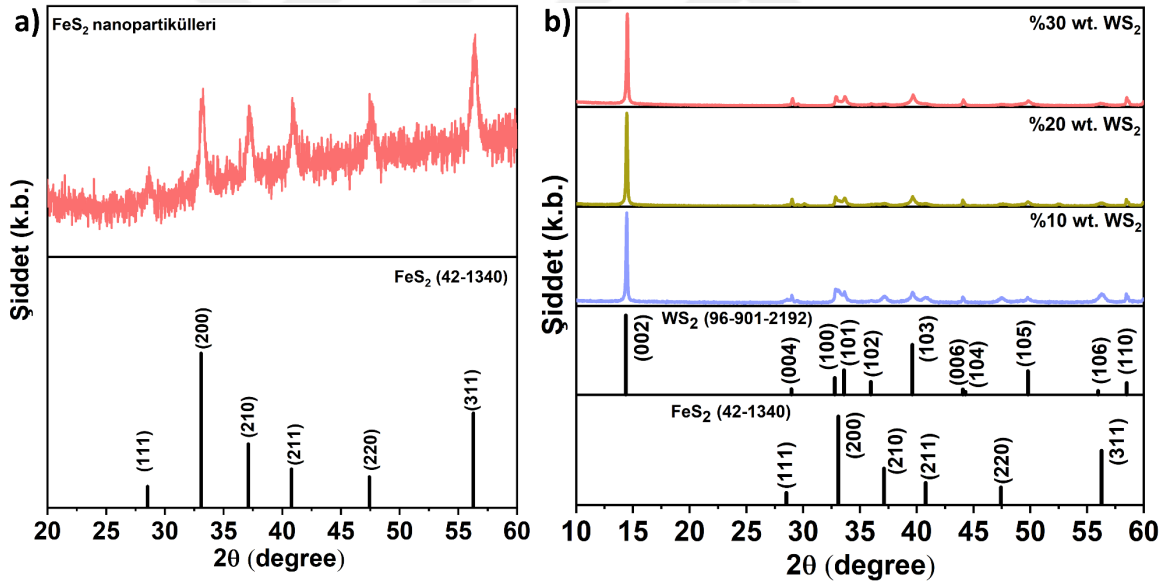
6. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

Bu kısımda iki farklı strateji üzerinden elde edilen yapıların analiz sonuçları ayrıntılı şekilde sunulmuştur. İlk olarak, FeS₂/WS₂ heteroyapısının yapısal, morfolojik, fototermal, fotodinamik ve antibakteriyel özellikleri değerlendirilmiştir. İkinci kısımda ise ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılan FeS₂ nanopartiküllerine ilişkin karakterizasyon verileri ve antibakteriyel aktivite sonuçları yorumlanmıştır.

6.1. FeS₂/WS₂ Heteroyapısının Özellikleri

6.1.1. XRD ve STEM analizleri

Şekil 6.1(a)'da saf FeS₂ nanopartiküllerine ait XRD deseni (JCPDS: 42-1340) gösterilmiştir. Elde edilen XRD deseninden safsızlık içermeyen ve kübik kristal yapıya sahip FeS₂ nanopartiküllerinin sentezlendiği belirlenmiştir.

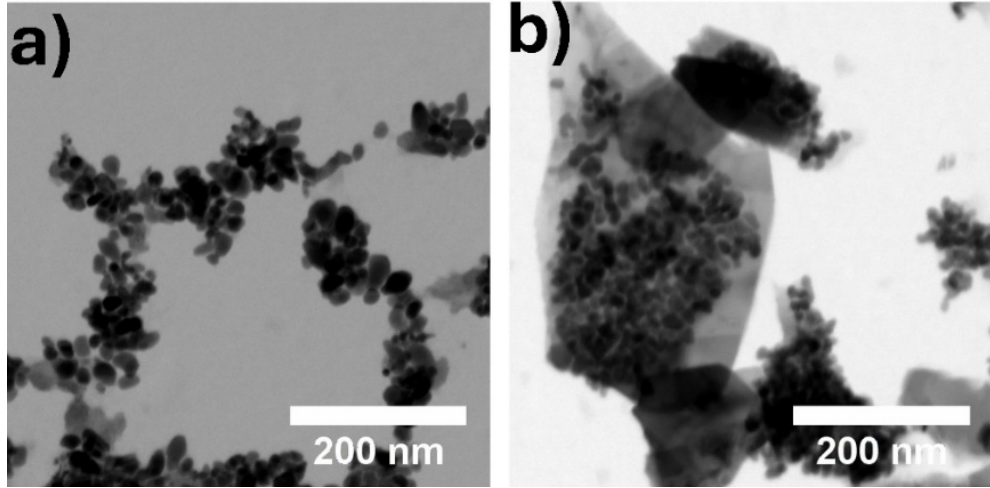


Şekil 6.1. (a) FeS₂ nanopartiküllerine (reaksiyon sıcaklığı: 240 °C ve reaksiyon süresi: 2 saat) ve (b) ağırlıkça %10, %20 ve %30 oranında WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapılarına ait XRD desenleri (FeS₂ ve WS₂'ye ait teorik pik pozisyonları şekillerin alt kısmında gösterilmiştir.)

Ağırlıkça %10, %20 ve %30 oranında WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapılarının XRD desenleri (JCPDS: 96-901-2192) Şekil 6.1(b)'de gösterilmiştir. Hekzagonal WS₂ fazına ait kırınım pikleri, kullanılan WS₂ miktarından bağımsız olarak tüm yapılar da açıkça gözlemlenmiş ve elde edilen yapıların herhangi bir safsızlık fazı içermediği doğrulanmıştır. WS₂ fazının güçlü pikinin (002) FeS₂ nanopartiküllerinin

piklerini baskılamasına rağmen FeS_2 nanopartiküllerine ait (210), (211) ve (220) piklerinin hala ayırt edilebilir durumda olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, WS_2 miktarındaki artışa bağlı olarak yaklaşık $14,36^\circ$ 'deki WS_2 nano-levhaların karakteristik kırınım pikinin şiddetinin arttığı tespit edilmiştir.

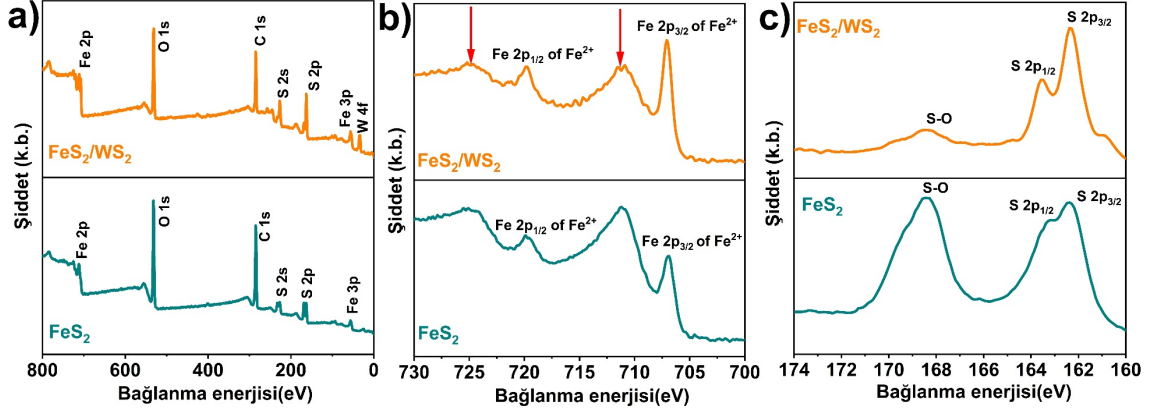
Şekil 6.2(a)'da saf FeS_2 nanopartiküllerine ait STEM görüntüsü verilmiştir. FeS_2 nanopartiküllerinin küresel bir morfolojiye sahip olduğu ve partikül boyutunun 20 - 25 nm arasında değiştiği tespit edilmiştir. Şekil 6.2(b)'de ağırlıkça %30 oranında WS_2 içeren FeS_2/WS_2 heteroyapısına ait STEM görüntüsü verilmiştir. Heteroyapı oluşumu sırasında WS_2 nano-levhaların heterojen çekirdekleşme bölgesi olarak davrandığı ve sentez sırasında FeS_2 nanopartiküllerinin eksfolie olmuş WS_2 nano-levhalar üzerinde olduğu görülmüştür. Literatür çalışmalarında da benzer morfolojide heteroyapıların elde edildiği rapor edilmiştir (Zhang ve ark., 2020; Wu ve ark., 2022).



Şekil 6.2. (a) FeS_2 nanopartiküllerine (reaksiyon sıcaklığı: 240°C ve reaksiyon süresi: 2 saat) ve **(b)** ağırlıkça %30 oranında WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapısına ait STEM görüntüsü

6.1.2. XPS analizleri ve optik özelliklerin belirlenmesi

FeS_2 nanopartiküllerinin ve ağırlıkça %30 oranında WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapısının kimyasal bileşimi, XPS analizi ile detaylı bir şekilde incelenmiştir. Her iki malzemeye ait geniş aralıklı XPS spektrumu Şekil 6.3(a)'da gösterilmiştir. Her iki spektrumda da Fe, S, C ve O elementlerine ait ortak pikler gözlenmiş olup W 4f pikine yalnızca FeS_2/WS_2 heteroyapısında rastlanmıştır. O ve C piklerinin varlığı sırasıyla yüzey oksidasyonu ve havadan kaynaklanan C kontaminasyonu ile ilişkilendirilmiştir.

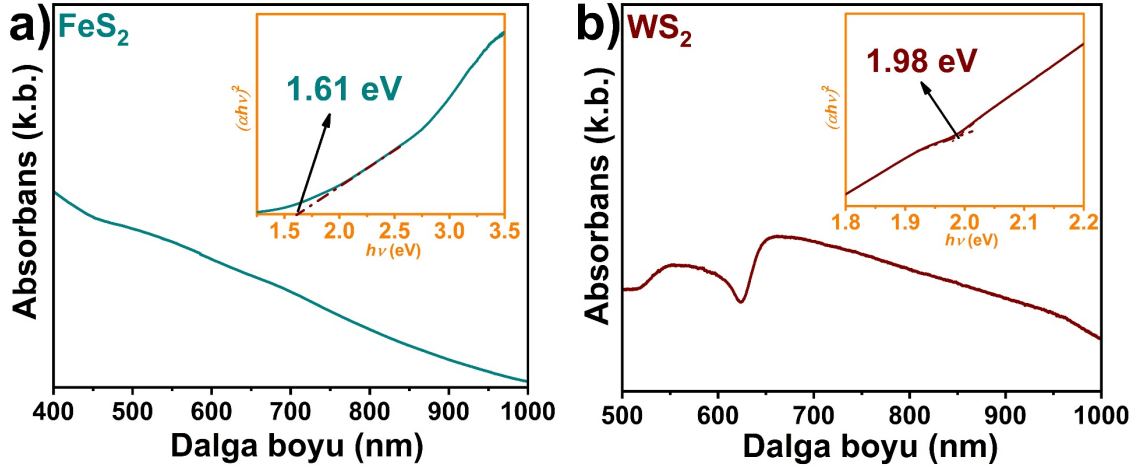


Şekil 6.3. FeS₂ nanopartiküllerinin ve ağırlıkça %30 oranında WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapısının (a) geniş aralıklı, (b) Fe 2p enerji seviyesine ait ve (c) S 2p enerji seviyesine ait XPS spektrumu

Fe 2p ve S 2p temel seviye XPS spektrumları sırasıyla Şekil 6.3(b) ve (c)'de gösterilmiştir. FeS₂ nanopartikülleri için 706,89 eV ve 719,59 eV bağlanma enerjisinde gözlenen iki pik FeS₂ fazından kaynaklı Fe²⁺ iyonlarına karşılık gelmiştir. Bununla birlikte, kırmızı oklar ile işaretlenmiş kısımlar Fe³⁺-O yüzey durumlarına atfedilmiş olup yüzeyde Fe²⁺'nin Fe³⁺'e oksidasyonunu işaret etmiştir. FeS₂/WS₂ heteroyapısına ait spektrumda Fe 2p_{3/2} ve Fe 2p_{1/2} pikleri sırasıyla 707,08 eV ve 719,79 eV civarında yer almış ve FeS₂ nanopartiküllerine ait piklere kıyasla hafif bir kayma göstermiştir. Bu kayma, FeS₂ ile WS₂ arasındaki etkileşim sonucu heteroyapının oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (Akter ve ark., 2024; Öcebe ve Kaya, 2024). Ayrıca, yaklaşık 711,12 eV ve 724,80 eV bağlanma enerjisinde yer alan piklerin şiddetindeki azalma, FeS₂ yüzeyindeki bağ yapmamış grupların azalması ile bağdaştırılmıştır. Şekil 6.3(c)'de görüldüğü üzere S 2p orbitalleri metal-sülfür bağlarına karşılık gelen 162,39 eV (2p_{3/2}) ve 163,28 eV (2p_{1/2}) bağlanma enerjisinde iki pik sergilemiştir. Ayrıca, SO₄²⁻ iyonlarına karşılık gelen pik, 168,40 eV bağlanma enerjisinde oluşmuştur. Fe³⁺-O piklerinin şiddetindeki azalmaya benzer şekilde SO₄²⁻ pikinin şiddetinde de heteroyapı oluşumu ile belirgin bir azalma gözlenmiştir. Bu azalma, heteroyapı oluşumu sırasında yüzey oksidasyonunun ve sülfat türlerinin miktarının azalmasına dayandırılmıştır. Diğer bir ifadeyle FeS₂ ve WS₂ arasındaki arayüzey etkileşimi, daha az yüzey kontaminasyonu/oksidasyonunu dolayısıyla daha kararlı bir yüzey oluşumunu teşvik etmiştir.

Optik özellikleri, yük transfer sürecini ve FeS₂ - WS₂ arayüz bant pozisyonunu ortaya koymak amacıyla bu malzemelerin bant diyagramları; UV-vis-NIR

spektrofotometresi ve valans bant XPS spektrumları kullanılarak oluşturulmuştur. FeS₂ nanopartikülleri ve WS₂ nano-levhalarına ait optik soğurum spektrumları sırasıyla Şekil 6.4(a) ve (b)'de gösterilmiştir. Şekillerde açıkça görüldüğü üzere, her iki malzeme de görünür bölgeden NIR bölgeye geniş bir aralıkta soğurum sergilemiştir. Bu özellik, FT uygulamaları için söz konusu malzemeleri NIR ışık altında potansiyel adaylar hâline getirmektedir. Ayrıca, her iki malzemenin optik bant aralıkları iç resimlerde gösterilen Tauc eğrileri kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplamalar sonucunda FeS₂ ve WS₂ için optik bant aralığı sırasıyla 1,61 eV ve 1,98 eV olarak belirlenmiştir. Bu değerlerin literatürde raporlanan verilerle uyumlu olduğu tespit edilmiştir (Zhang ve ark., 2019; Wang ve ark., 2021; AlSarori ve ark., 2025).



Şekil 6.4. (a) FeS₂ nanoparçacıklarına ve (b) WS₂ nano-levhalarına ait absorbans spektrumları (Şekillerin iç kısımlarında, her iki malzeme için ilgili $(\alpha h\nu)^2-h\nu$ grafikleri gösterilmektedir.)

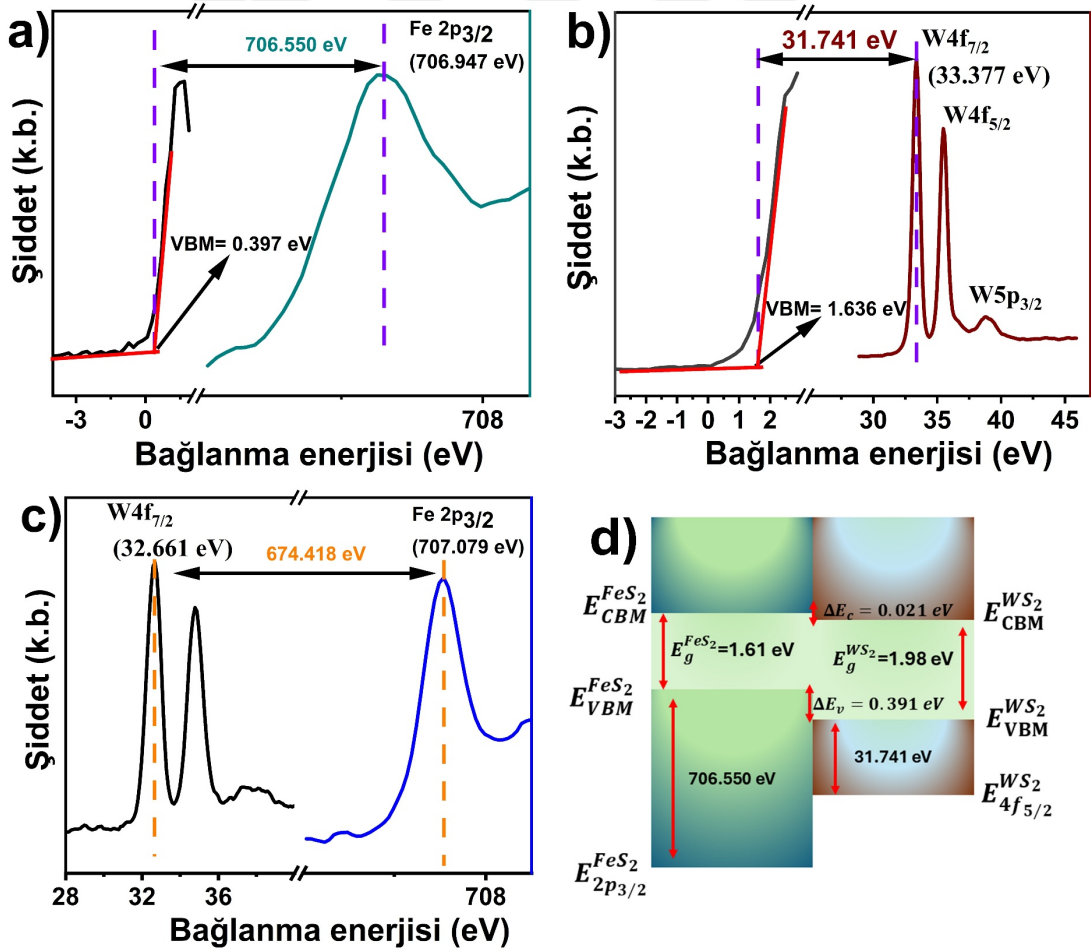
XPS analizi, kimyasal bileşimin belirlenmesinin yanı sıra heteroyapının değerlik bandı ofset (DBO) değerinin hesaplanmasında kullanılmıştır (Kraut ve ark., 1983; Hudait ve ark., 2014). DBO değerinin belirlenmesi için heteroyapıdaki Fe 2p ve W 4f çekirdek seviyeleri arasındaki enerji farkına ek olarak çekirdek seviyeleri ve değerlik bandı maksimum (DBM) arasındaki enerji farkı da hesaplanmıştır. Heteroyapıdaki Fe 2p_{3/2} ve FeS₂'nin DBM değeri $(E_{2p_{3/2}}^{FeS_2} - E_{DBM}^{FeS_2})$, W 4f_{7/2} ve WS₂'nin DBM değeri $(E_{4f_{7/2}}^{WS_2} - E_{DBM}^{WS_2})$ ve Fe 2p_{3/2} - W 4f_{7/2} çekirdek seviyeleri $(E_{2p_{3/2}}^{FeS_2} - E_{4f_{7/2}}^{WS_2})$ arasındaki enerji farkı sırasıyla Şekil 6.5(a), (b) ve (c)'de gösterilmiştir. Doğrusal ekstrapolasyon yöntemi ile elde edilen Fermi seviyesine göre DBM değeri, FeS₂ ve WS₂ için sırasıyla 0,397 eV ve 1,636 eV olarak belirlenmiştir. Bu sonuç, FeS₂'nin p-tipi, WS₂'nin ise n-tipi iletkenliğe

sahip olduğunu kanıtlamıştır (Correa ve ark., 2023). Ayrıca $(E_{2p_{3/2}}^{FeS_2} - E_{DBM}^{FeS_2})$, $(E_{4f_{7/2}}^{WS_2} - E_{DBM}^{WS_2})$ ve $(E_{2p_{3/2}}^{FeS_2} - E_{4f_{7/2}}^{WS_2})$ değerleri sırasıyla 706,550 eV, 31,741 eV ve 674,418 eV olarak hesaplanmıştır. Bu veriler yardımıyla Denklem (6.1) kullanılarak FeS_2/WS_2 heteroyapısına ait DBO değeri 0,391 eV olarak hesaplanmıştır.

$$DBO = (E_{2p_{3/2}}^{FeS_2} - E_{DBM}^{FeS_2}) - (E_{4f_{7/2}}^{WS_2} - E_{DBM}^{WS_2}) - (E_{2p_{3/2}}^{FeS_2} - E_{4f_{7/2}}^{WS_2}) \quad (6.1)$$

FeS_2/WS_2 heteroyapısının DBO değeri belirlendikten sonra FeS_2 optik bant aralığı ($E_g^{FeS_2}$) ve WS_2 optik bant aralığı ($E_g^{WS_2}$) değerleri kullanılarak Denklem (6.2) üzerinden iletkenlik bandı ofset (İBO) değeri 0,021 eV olarak hesaplanmıştır.

$$İBO = E_g^{FeS_2} + DBO - E_g^{WS_2} \quad (6.2)$$



Şekil 6.5. Çekirdek seviyesi spektrumu (a) FeS_2 nanopartikülleri, (b) WS_2 nano-levhaları, (c) Fe 2p_{3/2} ve W 4f_{7/2} ve (d) FeS_2/WS_2 heteroyapısına ait bant diyagramının şematik gösterimi

FeS₂/WS₂ heteroyapısına ait bant diyagramının şematik çizimi, XPS ve UV–vis–NIR sonuçlarından elde edilen verilerin kombinasyonu ile Şekil 6.5(d)’de gösterilmiştir. Bu verilerden FeS₂ ve WS₂’nin sırasıyla p–tipi ve n–tipi yarı iletken özellikler gösterdiği ve iki malzeme arasında bir p–n birleşiminin mümkün olduğu sonucuna varılmıştır. Bu durum, söz konusu heteroyapının fotoelektronik uygulamalarda potansiyel kullanılabilirliğini göstermiştir.

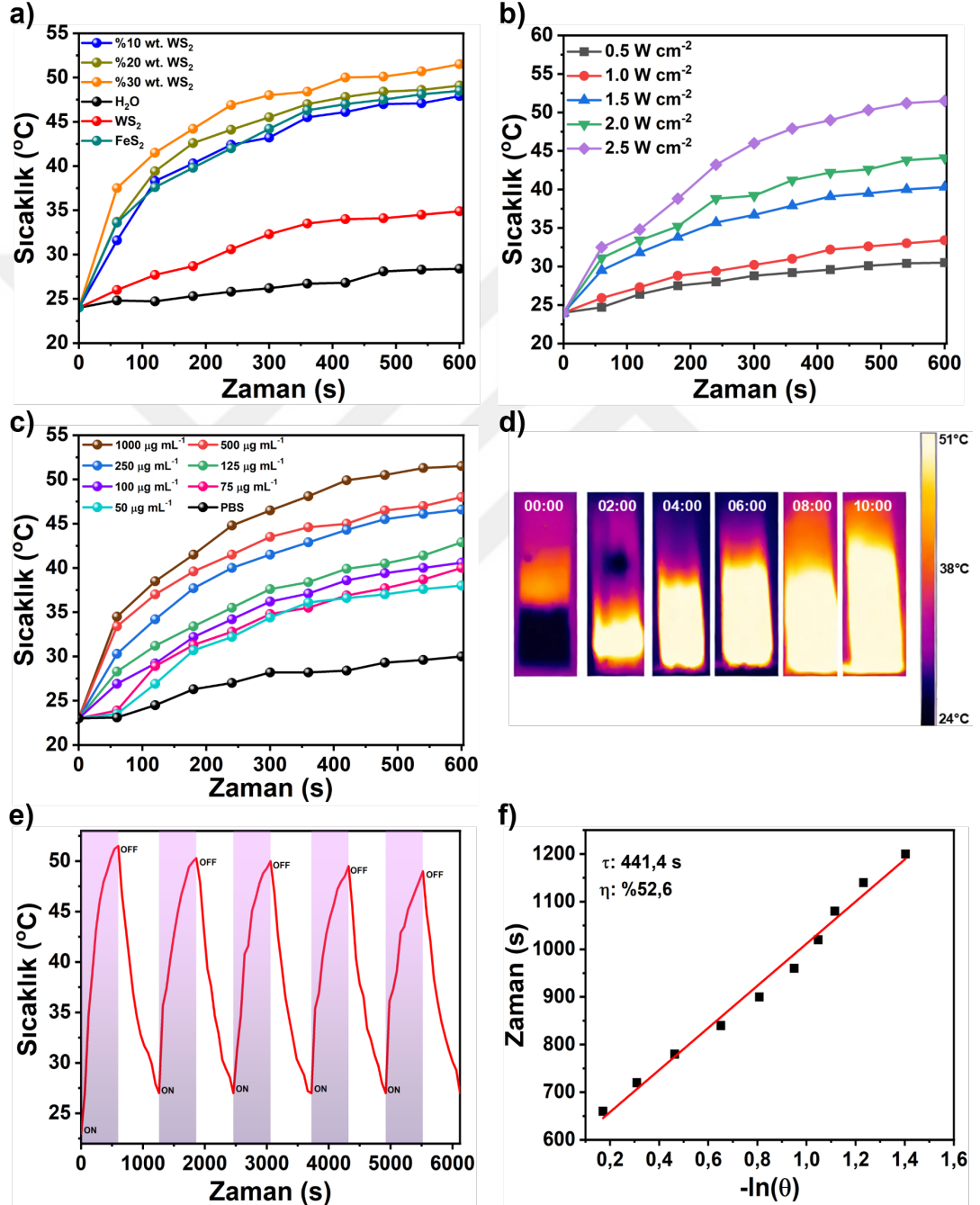
6.1.3. Fototermal özellikler

Malzemelerin fototermal özellikleri ilk olarak 1000 µg mL⁻¹ malzeme derişiminde 2,5 W cm⁻² güç yoğunluğuna sahip 808 nm NIR ışık altında incelenmiştir. Ağırlıkça farklı oranlarda WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapılarının saf su içerisindeki zamana bağlı sıcaklık değişimi, saf FeS₂ nanopartikülleri ve WS₂ nano-levhaları ile karşılaştırmalı olarak Şekil 6.6(a)’da gösterilmiştir. NIR ışık altında saf suyun sıcaklığının ihmal edilebilir ölçüde arttığı (~ 4 °C) açık bir şekilde görülmüştür. Saf FeS₂ nanopartiküllerini içeren süspansiyonun sıcaklığı ise 10 dakikada 48,5 °C’ye ulaşmıştır. Ağırlıkça %10 oranında WS₂ nano-levha ilavesiyle FeS₂/WS₂ heteroyapısının oluşumu, FeS₂ nanopartiküllerinin fototermal özelliklerini hemen hemen hiç etkilememiştir. Ancak, WS₂ nano-levha oranındaki artışa bağlı olarak FeS₂/WS₂ heteroyapılarının NIR ışık altında daha yüksek sıcaklık değerlerine ulaştığı tespit edilmiştir. Ağırlıkça %30 oranında WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapısının maksimum sıcaklığı 51,5 °C olarak belirlenmiştir.

Şekil 6.6(b)’de NIR güç yoğunluğunun ağırlıkça %30 oranında WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapısının (malzeme derişimi: 1000 µg mL⁻¹) saf su içerisindeki sıcaklık değişimine etkisi gösterilmiştir. NIR güç yoğunluğunun azalmasıyla heteroyapının maksimum sıcaklığının önemli ölçüde azaldığı net bir şekilde gözlemlenmiştir. 0,5 W cm⁻² güç yoğunluğuna sahip 808 nm NIR ışık altında heteroyapının maksimum sıcaklığı ~ 27 °C olarak belirlenmiştir. Heteroyapının ulaşabileceği maksimum sıcaklıkta görülen bu azalma, ışık güç yoğunluğunun azalmasından kaynaklı e⁻–h⁺ çiftlerinin azalmasına bağlanmıştır.

NIR güç yoğunluğu optimizasyonunun ardından %30 oranında WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapısının fototermal özellikleri, 2,5 W cm⁻² güç yoğunluğuna sahip 808 nm NIR ışık altında PBS çözeltisi içerisinde incelenmiştir. Şekil 6.6(c)’de malzeme derişiminin ağırlıkça %30 oranında WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapısının sıcaklık değişimine etkisi gösterilmiştir. Malzeme derişiminin

azalmasıyla malzemenin ulaşabileceği maksimum sıcaklık azalmıştır. $50 \mu\text{g mL}^{-1}$ derişime sahip FeS_2/WS_2 heteroyapısının NIR ışık altında ulaşabileceği maksimum sıcaklık $38,0^\circ\text{C}$ olarak belirlenmiştir. Daha yüksek malzeme derişiminde elde edilen yüksek sıcaklık, ışık–malzeme etkileşimi için mevcut olan aktif alan sayısının artışı ile ilişkilendirilmiştir.



Şekil 6.6. (a) Ağırlıkça %10, %20 ve %30 oranında WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapılarının zamana karşı sıcaklık değişimi (NIR güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$, malzeme derişimi: $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ ve dispersiyon ortamı: saf su), (b) NIR güç yoğunluğunun ağırlıkça %30 oranında WS_2 nano-levha içeren

FeS₂/WS₂ heteroyapısının fototermal özelliklerine etkisi (malzeme derişimi: 1000 µg mL⁻¹ ve dispersiyon ortamı: saf su), (c) malzeme derişiminin ağırlıkça %30 oranında WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapısının fototermal özelliklerine etkisi (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm⁻², ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi), (d) ağırlıkça %30 oranında WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapısının termal kamera görüntüsü (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm⁻², malzeme derişimi: 1000 µg mL⁻¹ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi), (e) ağırlıkça %30 oranında WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapısının ısıtma-soğutma döngüsü (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm⁻², malzeme derişimi: 1000 µg mL⁻¹ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi) ve (f) zaman-ln(θ) eğrisi (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm⁻², malzeme derişimi: 1000 µg mL⁻¹ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi)

Şekil 6.6(d)'de ağırlıkça %30 oranında WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapısının NIR ışık altındaki termal kamera görüntüsü verilmiştir. Elde edilen görüntülerden zamanla sıcaklığın arttığı ve homojen bir şekilde dağıldığı açık bir şekilde görülmüştür.

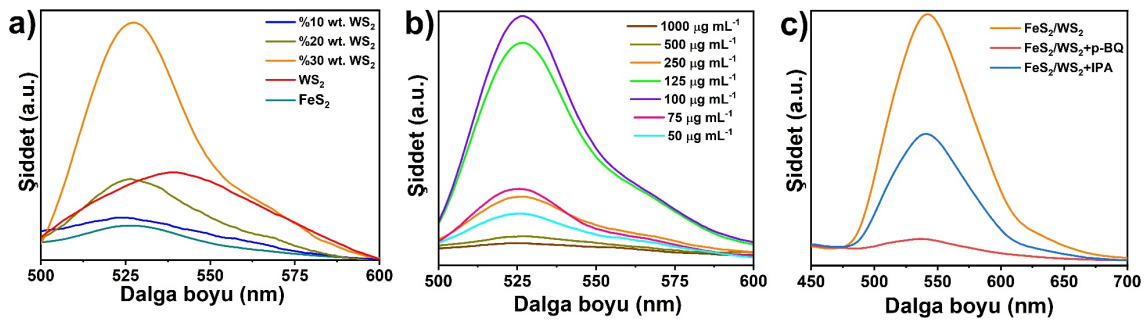
Şekil 6.6(e)'de gösterildiği gibi ağırlıkça %30 oranında WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapısının NIR ışık altındaki döngüsel ısıtma performansı, art arda 5 kez yapılan ışık açma/kapama döngüsüyle değerlendirilmiştir. Her bir ısıtma döngüsünde maksimum sıcaklıktan sapmanın ihmal edilebilir düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, FeS₂/WS₂ heteroyapısının NIR ışık altında yüksek kararlılığa sahip olduğunu kanıtlamıştır.

Ağırlıkça %30 oranında WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapısının soğuma eğrisinden elde edilen doğrusal regresyon eğrisi Şekil 6.6(f)'de gösterilmiştir. Bu eğriden faydalanılarak τ değeri 441,4 s olarak belirlenmiş ve fototermal dönüşüm verimliliği %52,6 olarak hesaplanmıştır. Bu değer aynı koşullar altında test edilen saf FeS₂ nanopartiküllerinin fototermal dönüşüm verimliliğinden (%38,2) oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir.

6.1.4. Fotodinamik özellikler

Malzemelerin fotodinamik özelliklerini belirlemek için ROS oluşumunun bir göstergesi olarak DCF moleküllerinin floresans spektrumları üzerinden değerlendirme yapılmıştır. İlk olarak 1000 µg mL⁻¹ malzeme derişiminde 2,5 W cm⁻² güç yoğunluğuna sahip 808 nm NIR ışık altında ölçümler gerçekleştirilmiştir. FeS₂ nanopartiküllerinin, WS₂ nano-levhanın ve farklı oranda WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapılarının DCFH-DA ile etkileşimi sonucu elde edilen floresans spektrumu Şekil 6.7(a)'da gösterilmiştir. Tüm malzemelerde 520–540 nm dalga boyu aralığında emisyon piklerinin

gözlenmesi, NIR ışık altında ROS oluşumunun gerçekleştiğini açığa çıkarmıştır. FeS_2/WS_2 heteroyapılarının saf FeS_2 ve WS_2 'ye kıyasla daha yüksek emisyon piki şiddetine sahip olduğu net bir şekilde görülmüştür. Heteroyapıdaki WS_2 içeriğinin artması ile FeS_2/WS_2 heteroyapısının emisyon piki şiddeti artmıştır. Pik şiddetinin artışı, WS_2 nano-levha ve FeS_2 nanopartikülleri arasındaki p-n heteroyapısının oluşumu sayesinde yük taşıyıcıların ömrünün uzaması ile bağdaştırılmıştır. Heteroyapı oluşumu malzemenin fototermal özelliklerini kısmen iyileştirirken fotodinamik özelliklerini önemli ölçüde geliştirmiştir.



Şekil 6.7. (a) Ağırlıkça farklı oranlarda WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapılarının DCFH-DA ile etkileşimi sonucu elde edilen floresans spektrumu (NIR güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi), **(b)** malzeme derişiminin ağırlıkça %30 oranında WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapısının DCFH-DA ile etkileşimi sonucu elde edilen floresans spektrumu üzerine etkisi (NIR güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi) ve **(c)** tuzaklayıcılar varlığında ağırlıkça %30 oranında WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapısının DCFH-DA ile etkileşimi sonucu elde edilen floresans spektrumu (NIR güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$, malzeme derişimi: $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi)

Malzeme derişiminin ağırlıkça %30 oranında WS_2 nano-levha içeren FeS_2/WS_2 heteroyapılarının fotodinamik özellikleri üzerine etkisi Şekil 6.7(b)'de gösterilmiştir. Sıcaklık–derişim eğrilerinde görülen trendin aksine floresans spektrumlarında emisyon piki şiddeti malzeme derişimi ile doğru orantılı bir artış göstermemiştir. ROS oluşumu, malzeme derişiminin $50 \mu\text{g mL}^{-1}$ 'den $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ 'ye artışı ile artmış; ancak, yüksek malzeme derişiminde azalmıştır. Nitekim, $500 \mu\text{g mL}^{-1}$ ve $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ gibi yüksek derişimlerde ROS'un neredeyse hiç oluşmadığı belirlenmiştir. Yüksek malzeme derişiminde ROS oluşumunun azalması, partiküllerin aglomerasyonu sonucu yük taşıyıcılarının yeniden birleşmesi ile açıklanmıştır.

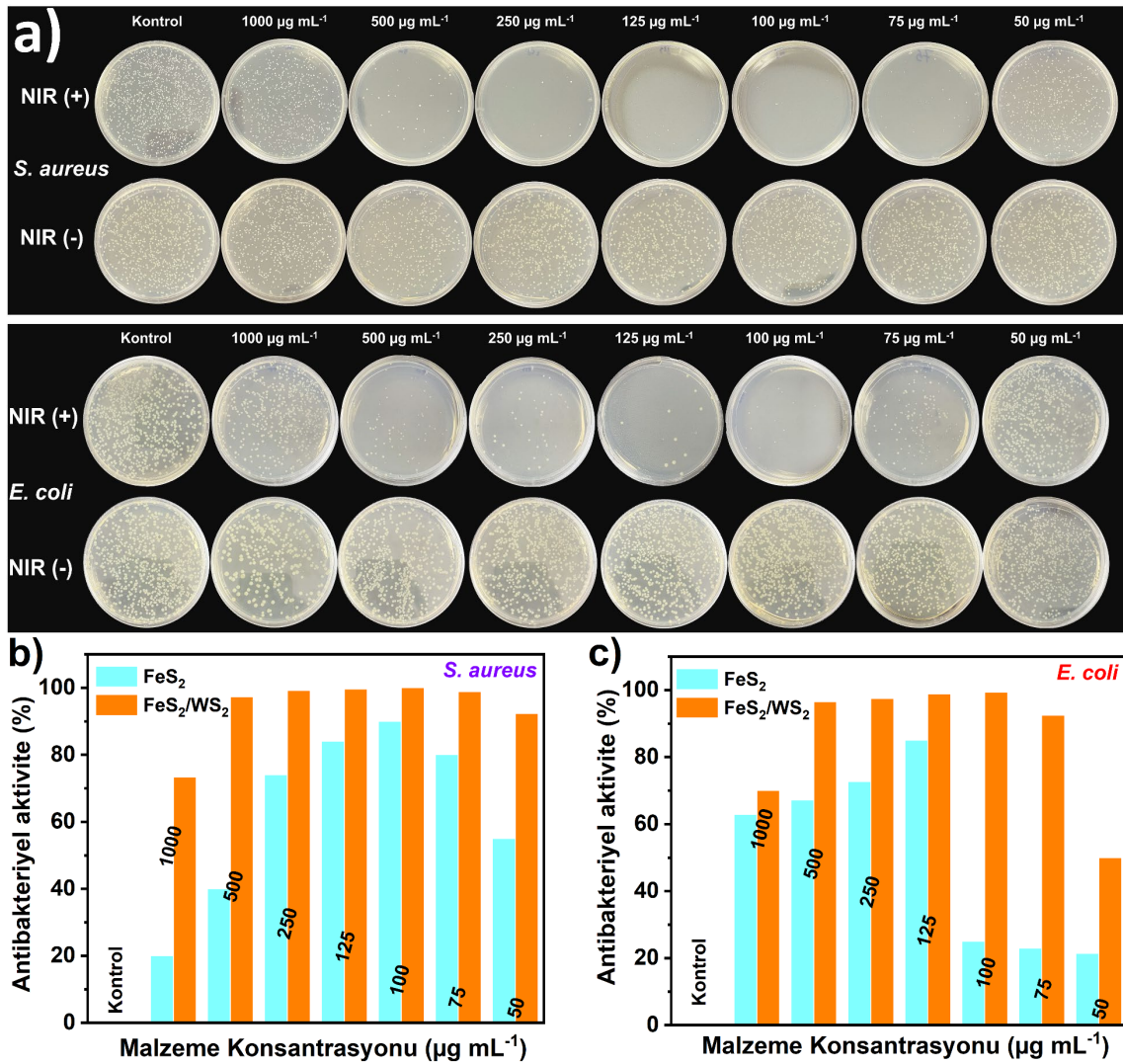
FeS_2/WS_2 heteroyapısının NIR ışık altında oluşturduğu radikalleri belirlemek amacıyla iki farklı tuzaklayıcı ($\text{O}_2^{\bullet-}$ için p-benzokininon (p-BQ) ve $\bullet\text{OH}$ için izopropanol

(IPA)) varlığında floresans spektroskopisi ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Şekil 6.7(c)'de tuzaklayıcılar varlığında ağırlıkça %30 oranında WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapısının DCFH-DA ile etkileşimi sonucu elde edilen floresans spektrumu gösterilmiştir. Hem p-BQ hem de IPA varlığında emisyon piki şiddetinde gözlenen azalma, •O₂⁻ ve •OH radikallerinin fotodinamik etkiye katkı sağladığını kanıtlamıştır. Ancak, p-BQ varlığında pik şiddetinde meydana gelen belirgin azalma, •O₂⁻ radikallerinin baskın tür olduğunu ortaya koymuştur.

6.1.5. *In vitro* antibakteriyel aktivite

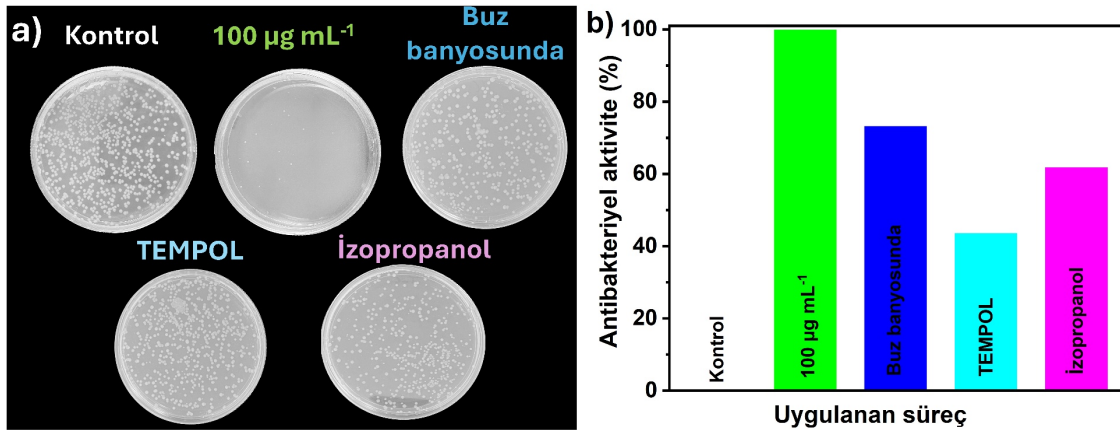
Antibakteriyel aktivite testlerinde en yüksek ROS oluşumu sağlayan ağırlıkça %30 oranında WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapısı kullanılmıştır. FeS₂/WS₂ heteroyapısının *S. aureus* ve *E. coli* bakterilerine karşı gösterdiği *in vitro* antibakteriyel aktivite agar plaklar ile Şekil 6.8(a)'da gösterilmiştir. NIR ışık uygulanmadan yapılan testlerde FeS₂/WS₂ heteroyapısının her iki bakteri türüne karşı herhangi bir antibakteriyel aktivite göstermediği belirlenmiştir. NIR ışık altında ise FeS₂/WS₂ heteroyapısının önemli bir antibakteriyel aktivite sergilediği tespit edilmiştir.

Antibakteriyel uygulamalarda malzeme miktarının oldukça önemli olduğu bilinmektedir. Malzeme derişiminin optimizasyonu, yan etkisi az ve antibakteriyel aktivitesi yüksek bir platformun tasarımında kritik rol oynamaktadır. Düşük malzeme derişiminde antibakteriyel aktivite azalırken, yüksek malzeme derişiminde aglomerasyondan dolayı etkinlik azalabilmekte ve sitotoksik etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu çalışmada Şekil 6.8(b) ve (c)'de de görülebileceği gibi farklı malzeme derişiminde FeS₂ nanopartiküllerinin ve FeS₂/WS₂ heteroyapısının sırasıyla *S. aureus* ve *E. coli* bakterilerine karşı NIR ışık altında sergilediği antibakteriyel aktivite sayısal veriler ile gösterilmiştir. FeS₂ nanopartiküllerinin *S. aureus* bakterisine karşı gösterdiği en yüksek antibakteriyel aktivite yaklaşık %90 (100 µg mL⁻¹), *E. coli* bakterisine karşı ise %85 (125 µg mL⁻¹) olarak belirlenmiştir. FeS₂/WS₂ heteroyapısının oluşumu, FeS₂ nanopartiküllerinin antibakteriyel özelliklerinin geliştirilmesine büyük ölçüde katkı sağlamıştır. FeS₂/WS₂ heteroyapısının yüksek malzeme derişiminde (1000 µg mL⁻¹) aglomerasyonlardan dolayı antibakteriyel aktivitenin kısmen düşük olduğu görülmüştür. En yüksek antibakteriyel aktivite ROS oluşumunun da en yüksek olduğu malzeme derişiminde (maksimum sıcaklık: 40,6 °C) gözlenmiştir. NIR ışık altında FeS₂/WS₂ heteroyapısının (100 µg mL⁻¹) *E. coli* ve *S. aureus* bakterilerine karşı gösterdiği antibakteriyel aktivite sırasıyla %99,4 ve %100 olarak belirlenmiştir.



Şekil 6.8. (a) Ağırlıkça %30 oranında WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapısı varlığında NIR ışık uygulanmadan ve uygulanarak gerçekleştirilen testlerde elde edilen *S. aureus* ve *E. coli* bakterilerine ait agar plaka görüntüleri (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm⁻²), **(b)** *S. aureus* ve **(c)** *E. coli* bakterisine karşı FeS₂ nanopartiküllerinin ve FeS₂/WS₂ heteroyapısının malzeme derişimine bağlı antibakteriyel aktivitesi (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm⁻²)

Antibakteriyel aktivite testlerinin ardından FeS₂/WS₂ heteroyapısının MIC ve MBC değerlerinin belirlenmesi için testler yapılmıştır. FeS₂/WS₂ heteroyapısının *S. aureus* ve *E. coli* bakterilerine karşı MIC değeri sırasıyla 51,14 $\mu\text{g mL}^{-1}$ ve 74,44 $\mu\text{g mL}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır. *S. aureus* ve *E. coli* bakterilerine karşı elde edilen MBC değeri ise sırasıyla 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$ ve 110 $\mu\text{g mL}^{-1}$ olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında oldukça umut verici niteliktedir (Getiren ve ark., 2020; Abdel-Khalek ve ark., 2021; Desai ve ark., 2022).

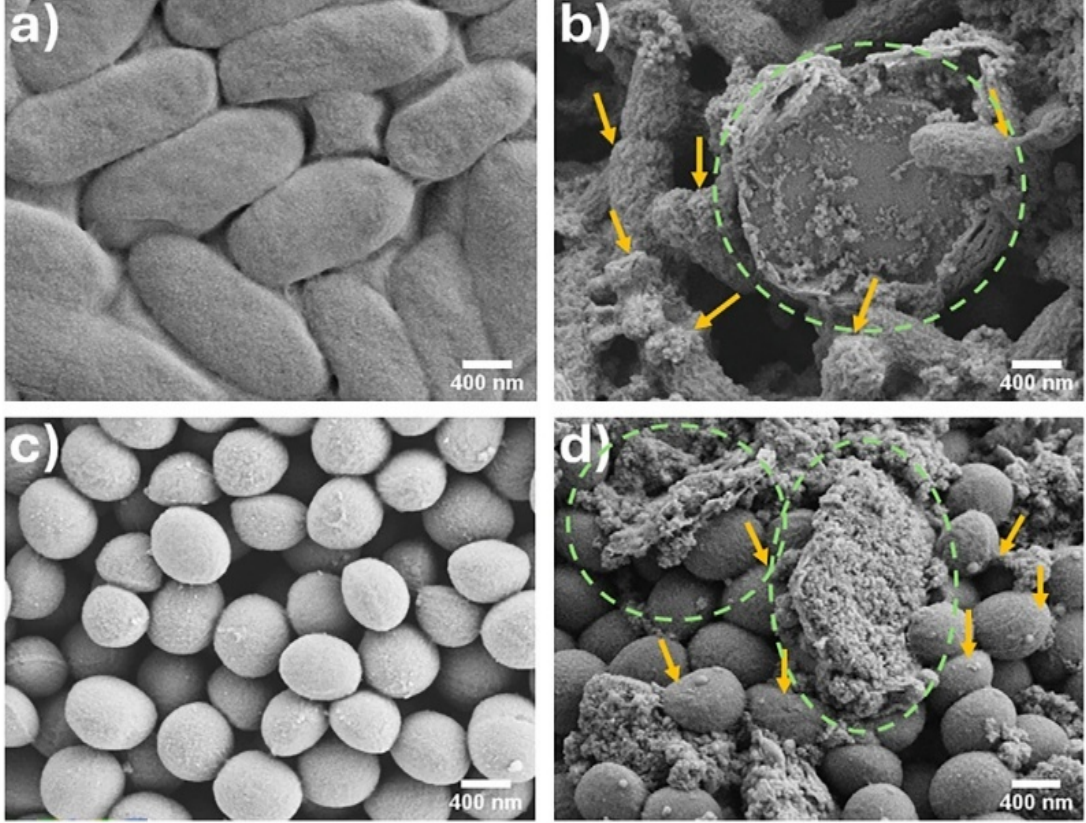


Şekil 6.9. (a) Ağırlıkça %30 oranında WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapısı kullanılarak NIR ışık altında buz banyosunda ve farklı tuzaklayıcılar varlığında gerçekleştirilen testlerde elde edilen *E. coli* bakterilerine ait agar plaka görüntüleri (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm⁻² ve malzeme derişimi: 100 µg mL⁻¹) ve **(b)** *E. coli* bakterisine karşı FeS₂/WS₂ heteroyapısının gösterdiği antibakteriyel aktivite (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm⁻² ve malzeme derişimi: 100 µg mL⁻¹)

Elde edilen bulgular doğrultusunda *E. coli* bakterisi ile gerçekleştirilen detaylı antibakteriyel aktivite testlerinde 100 µg mL⁻¹ derişime sahip FeS₂/WS₂ heteroyapısı kullanılmıştır. Ağırlıkça %30 oranında WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapısı kullanılarak NIR ışık altında buz banyosunda ve farklı tuzaklayıcılar varlığında gerçekleştirilen testlerde elde edilen *E. coli* bakterilerine ait agar plaka görüntüleri Şekil 6.9(a)'da verilmiştir. Şekil 6.9(b)'de de FeS₂/WS₂ heteroyapısının *E. coli* bakterisine karşı sergilediği antibakteriyel aktivite sayısal veriler ile gösterilmiştir. İlk olarak, sıcaklığın etkisini ortadan kaldırmak ve fototermal mi yoksa fotodinamik etkinin mi baskın olduğunu belirlemek amacıyla bakteri inaktivasyonu sürecinde buz banyosu kullanılmıştır. Buz banyosunda yürütülen testte FeS₂/WS₂ heteroyapısının *E. coli* bakterisine karşı gösterdiği antibakteriyel aktivite %73,3 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, fotodinamik etki üzerinden gerçekleştirilen bakteri inaktivasyonun, antibakteriyel FT uygulamasında baskın bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Tuzaklayıcılar varlığında da FeS₂/WS₂ heteroyapısının antibakteriyel aktivitesinde bir azalma gözlenmiştir. TEMPOL (O₂•⁻ için tuzaklayıcı) ve IPA (•OH için tuzaklayıcı) varlığında FeS₂/WS₂ heteroyapısının antibakteriyel aktivitesi sırasıyla %43,7 ve %61,9 olarak belirlenmiştir. TEMPOL varlığında elde edilen antibakteriyel aktivitenin IPA ile elde edilen aktiviteye kıyasla daha düşük olması, O₂•⁻ radikallerinin fotodinamik süreçte daha etkin olduğunu göstermiştir. Elde edilen sonuçların floresans spektroskopisi ölçümlerini (Şekil 6.7c) destekler nitelikte olduğu tespit edilmiştir.

6.1.6. Bakterilerin morfolojik özellikleri

Şekil 6.10(a) ve (c)'de sırasıyla *E. coli* ve *S. aureus* kontrol grubuna ait FESEM görüntüleri verilmiştir. Herhangi bir bakteri-malzeme etkileşimi olmadığı durumda her iki bakteri türünde düzgün yüzeyli ve kompakt yapıli hücre morfolojisi gözlenmiştir (Wang ve ark., 2020).



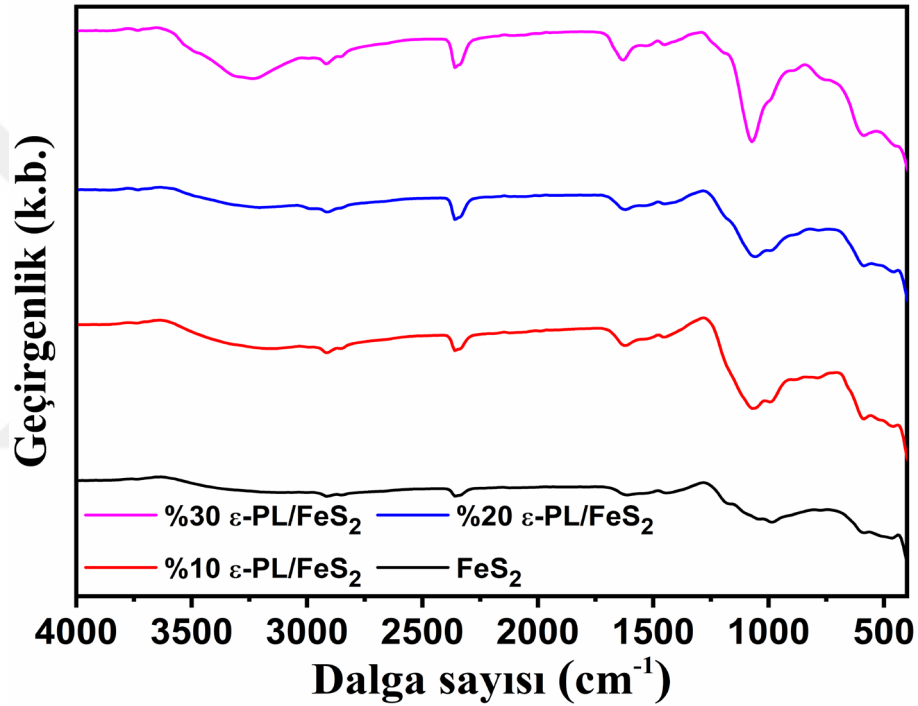
Şekil 6.10. FESEM görüntüleri (a) *E. coli* kontrol grubu, (b) ağırlıkça %30 oranında WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapısı ile inkübe edilmiş *E. coli* bakterisi, (c) *S. aureus* kontrol grubu ve (d) ağırlıkça %30 oranında WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapısı ile inkübe edilmiş *S. aureus* bakterisi (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm⁻² ve malzeme derişimi: 100 µg mL⁻¹)

Şekil 6.10(b) ve (d)'de sırasıyla %30 oranında WS₂ nano-levha içeren FeS₂/WS₂ heteroyapısı ile inkübe edilen *E. coli* ve *S. aureus* bakterilerine ait FESEM görüntüleri verilmiştir. Görüntülerde FeS₂/WS₂ heteroyapısı yeşil kesikli halkalar, hücre bütünlüğü bozulan bakteriler sarı oklar ile gösterilmiştir. Bakterilerin yapısının bozulması ve büzüşmesi, bakteri canlılığının azaldığını açığa çıkarmıştır. NIR ışık altında elde edilen yüksek antibakteriyel aktivite, heteroyapının bakteri yüzeyine kuvvetli bir şekilde tutunarak baskın radikallerin kolayca bakteri membranından geçip bakteri yapısını bozması ile ilişkilendirilmiştir.

6.2. ϵ -PL/FeS₂ Nanopartiküllerinin Özellikleri

6.2.1. FTIR analizleri

FTIR analizleri ile 4000 – 400 cm⁻¹ aralığında ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS₂ nanopartiküllerinin kimyasal bağ yapısı incelenmiştir. Ağırlıkça farklı oranlarda ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS₂ nanopartiküllerinin FTIR spektrumu Şekil 6.11’de gösterilmiştir. FeS₂ nanopartiküllerinin FTIR spektrumunda Fe=S bağına ait karakteristik pikin yaklaşık 1174 cm⁻¹’de olduğu belirlenmiştir (Tripathi ve ark., 2021).



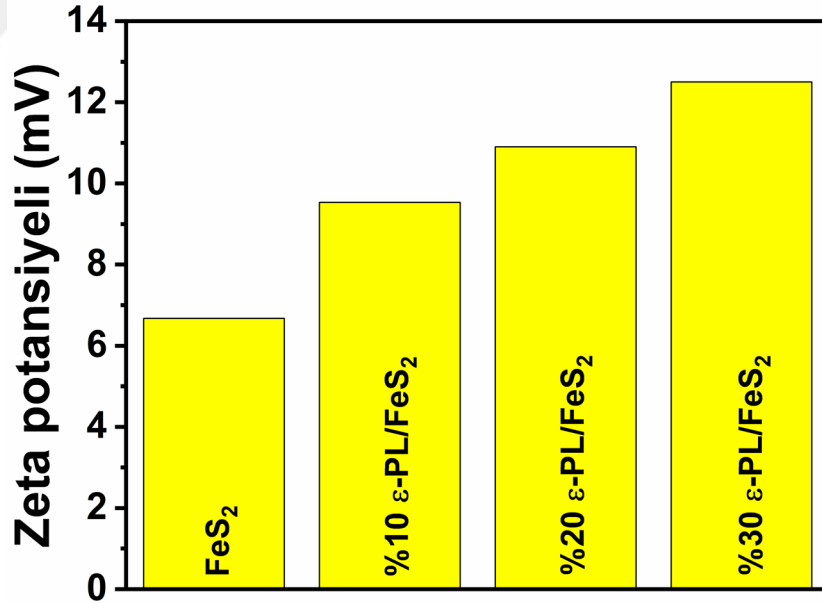
Şekil 6.11. Ağırlıkça farklı oranlarda ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS₂ nanopartiküllerinin FTIR spektrumu

602 cm⁻¹’de S–S ve Fe–S gerilme titreşimlerinden kaynaklanan bir pik tespit edilmiştir (Khabbaz ve Entezari, 2016). 3247 cm⁻¹’de yer alan düşük şiddetli geniş bant ve 1614 cm⁻¹’deki pik O–H gerilme titreşimleri ile ilişkilendirilmiştir (Kaur ve ark., 2017). ϵ -PL ile yapılan yüzey modifikasyonunun ardından 3247 cm⁻¹’de yer alan bantın şiddetinin arttığı ve bu bantın %30 ϵ -PL varlığında iki pikten oluşan bir banda dönüştüğü görülmüştür. 3300 cm⁻¹ ve 3234 cm⁻¹’de ϵ -PL birincil amit bağlarına ait gerilme titreşimlerinden kaynaklanan pikler oluşmuştur (Liu ve ark., 2020). 2912 cm⁻¹ ve 2854 cm⁻¹’deki pikler sırasıyla CH₂ asimetrik ve simetrik gerilme titreşimleri ile

bağdaştırılmıştır (Wu ve ark., 2021). 1632 cm^{-1} ve 1525 cm^{-1} 'de amit I (C=O gerilmesi) ve II (N-H bükülmesi) gruplarından kaynaklı piklerin oluştuğu tespit edilmiştir (Nie ve ark., 2021). 1447 cm^{-1} ve 1070 cm^{-1} 'de görülen pikler ϵ -PL yapısındaki C-N gerilme titreşimleri ile ilişkilendirilmiştir (Razavi ve ark., 2020). 600 cm^{-1} civarında ise C-H gerilmelerinden kaynaklı bir pikin oluştuğu belirlenmiştir. 2300 cm^{-1} 'deki ikili pikin yüzeye tutunan CO_2 molekülleri ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (Schanofski ve ark., 2023). Ayrıca ϵ -PL miktarındaki artışa bağlı olarak pik şiddetlerindeki artış da net bir şekilde görülmüştür.

6.2.2. Zeta potansiyeli

Antibakteriyel uygulamalarda malzemenin yüzey yükü malzeme-bakteri etkileşiminde oldukça önemlidir. Bakterilerin yüzey yükünün ortam şartlarına (pH, iyon yoğunluğu vb.) bağlı olarak değiştiği bilinmektedir. PBS çözeltisi (pH: 7,4) gibi biyolojik bir sıvıda bakterilerin yüzey yükü negatif bir değer almaktadır (Radovic-Moreno ve ark., 2012). Dolayısıyla, pozitif yüzey yüküne sahip bir malzemenin kullanımı, etkili bir malzeme-bakteri etkileşimi sağlayarak antibakteriyel aktiviteyi arttırabilmektedir.



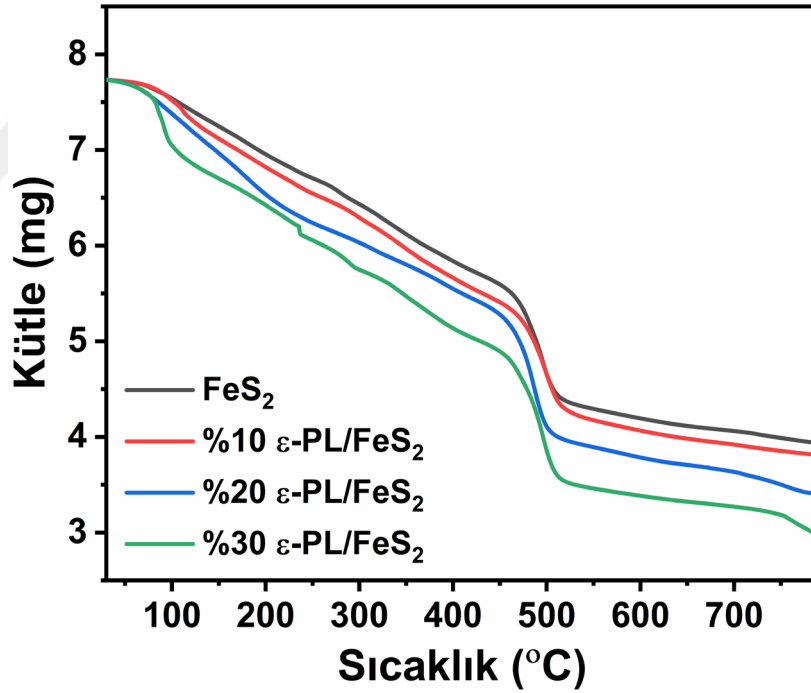
Şekil 6.12. Ağırlıkça farklı oranlarda ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartiküllerinin zeta potansiyeli

Malzemelerin yüzey yükünü incelemek amacıyla zeta potansiyeli ölçümleri yapılmıştır. Ağırlıkça farklı oranlarda ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartiküllerinin zeta potansiyeli değerleri Şekil 6.12'de gösterilmiştir.

FeS₂ nanopartiküllerinin zeta potansiyeli değeri 6,7 mV olarak tespit edilmiştir. Zeta potansiyeli değerinin sıfırdan büyük olması FeS₂ nanopartiküllerinin yüzey yükünün pozitif olduğunu kanıtlamıştır. ϵ -PL miktarının artışı, FeS₂ nanopartiküllerinin yüzey yükünün artışı sağlamıştır. Ağırlıkça %30 oranında ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS₂ nanopartiküllerinin zeta potansiyelinin 12,5 mV değerine ulaştığı belirlenmiştir. ϵ -PL katyonik bir polimer ve pH 8,5'ten daha düşük pH değerlerinde pozitif yüzey yüküne sahip olduğu için FeS₂ nanopartiküllerinin yüzey modifikasyonu ile yüzey yükü arttırılabilmektedir (Muriel Mundo ve ark., 2020).

6.2.3. TGA analizi

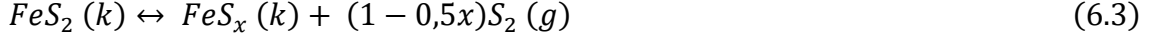
Malzemelerin bozunma sıcaklığı TGA analizi ile incelenmiştir. Şekil 6.13'te ağırlıkça farklı oranlarda ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS₂ nanopartiküllerinin sıcaklığın fonksiyonu olarak kütle değişimi gösterilmiştir.



Şekil 6.13. Ağırlıkça farklı oranlarda ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS₂ nanopartiküllerinin sıcaklığa bağlı kütle değişimi

FeS₂ nanopartiküllerinin TGA eğrisi incelendiğinde termal bozunmanın genel olarak üç aşamada meydana geldiği gözlemlenmiştir: (1) 460 °C sıcaklığı kadar su moleküllerinin uzaklaşması ve yüzeyde biriken oksijen moleküllerinden dolayı FeS₂ nanopartiküllerinin oksitlenmesi, (2) 460–520 °C aralığında Denklem 6.3'te gösterildiği

gibi FeS₂ nanopartiküllerinin pirotit (FeS_x) adı verilen bileşiğe dönüşümü ve (3) 520 °C'nin üzerinde dönüşüm hızının azalarak FeS₂ → FeS_x dönüşümünün devam etmesidir (Bhargava ve ark., 2009; Zhang ve ark., 2019; Ferreira ve ark., 2021).



ε-PL'ye ait polimer zincirleri 280 °C civarında bozunmaya başladığı için ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS₂ nanopartiküllerinin termal dayanımının kısmen azaldığı net bir şekilde görülmüştür (Lin ve ark., 2018). ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS₂ nanopartiküllerinin ε-PL içeriği TGA eğrisinden faydalanarak hesaplanmış ve Çizelge 6.1'de verilmiştir.

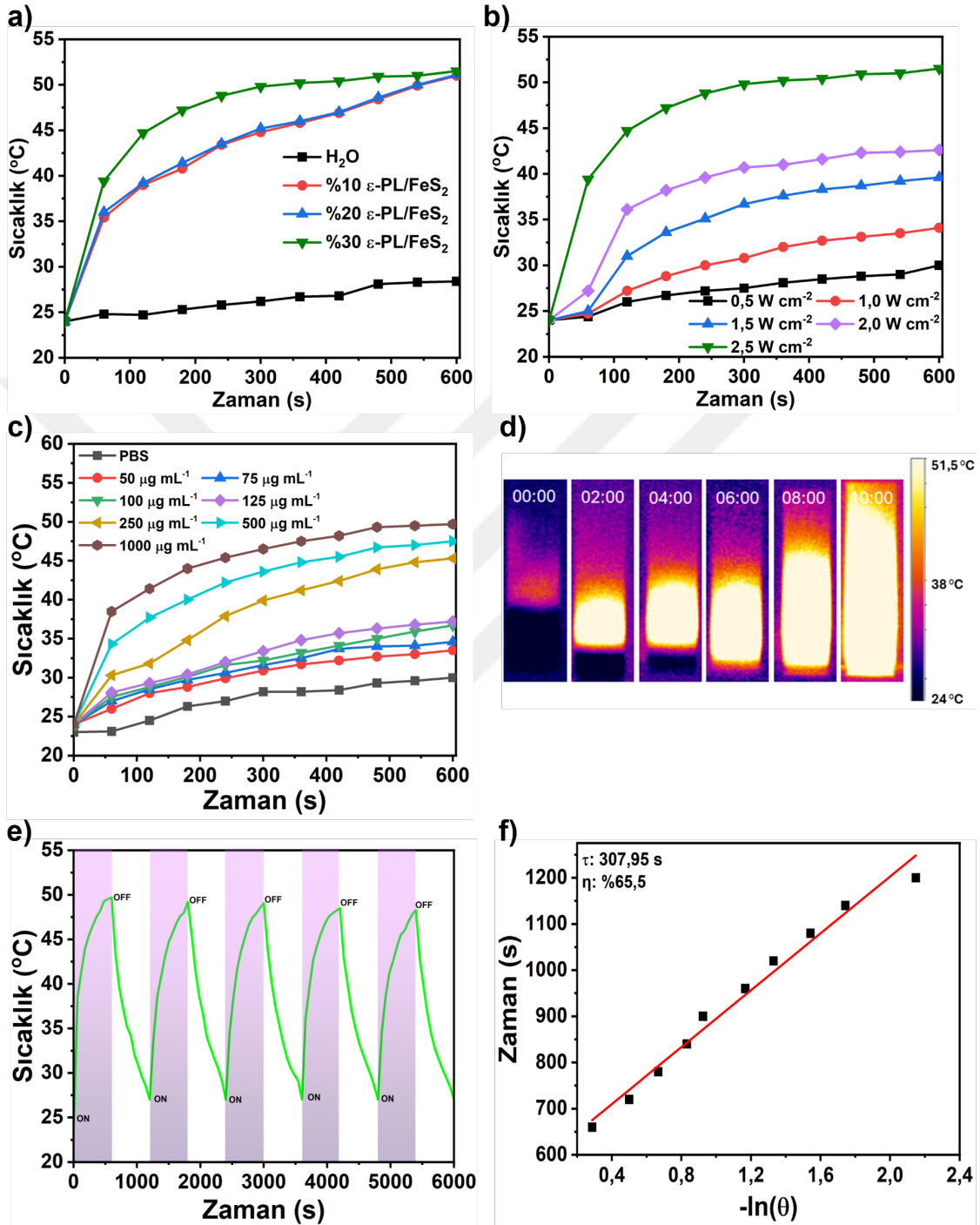
Çizelge 6.1. Malzemelerin ε-PL içeriği

Malzeme	ε-PL miktarı (mmol g ⁻¹)
%10 ε-PL/FeS ₂	0,0003667
%20 ε-PL/FeS ₂	0,001602
%30 ε-PL/FeS ₂	0,002863

6.2.4. Fototermal özellikler

FeS₂ nanopartiküllerinin farklı oranlarda ε-PL ile yüzey modifikasyonu sonucu elde edilen nanopartiküllerin saf su içerisinde 808 nm dalga boyundaki NIR ışık altında 10 dakika içerisinde gösterdiği sıcaklık değişimi Şekil 6.14(a)'da gösterilmiştir. Saf su ile hazırlanan kontrol grubunda yalnızca sınırlı bir sıcaklık artışı gözlemlenirken, ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılan FeS₂ nanopartiküllerinin sıcaklıklarının daha hızlı arttığı ve sıcaklığın daha yüksek seviyelere ulaştığı görülmüştür. ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılan FeS₂ nanopartiküllerinin maksimum sıcaklığı yaklaşık 51 °C olarak belirlenmiştir. ε-PL miktarının FeS₂ nanopartiküllerinin maksimum sıcaklığı üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır. Ancak, ağırlıkça %30 oranında ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılan FeS₂ nanopartiküllerinin sıcaklığının kısa süre arttığı tespit edilmiştir. Artan ε-PL miktarı ile FeS₂ nanopartiküllerinin yüzey yükünün artışı, malzemenin çökmeden daha uzun süre stabil kalmasını sağlayarak daha hızlı sıcaklık

artışında etkili olmuştur. Bu durum, daha etkili bir ışık soğurumu sağlayarak sıcaklık artış hızını olumlu yönde etkilemiştir.



Şekil 6.14. (a) Ağırlıkça farklı oranlarda ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS₂ nanopartiküllerinin zamana karşı sıcaklık değişimi (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm⁻², malzeme derişimi: 1000 μg mL⁻¹ ve dispersiyon ortamı: saf su), (b) NIR güç yoğunluğunun ağırlıkça %30 oranında ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS₂ nanopartiküllerinin fototermal özelliklerine etkisi (malzeme derişimi: 1000 μg mL⁻¹ ve dispersiyon ortamı: saf su), (c) malzeme derişiminin ağırlıkça %30 oranında ε-PL ile yüzey

modifikasyonu yapılmış FeS₂ nanopartiküllerinin fototermal özelliklerine etkisi (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm⁻², ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi), **(d)** ağırlıkça %30 oranında ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS₂ nanopartiküllerinin termal kamera görüntüsü (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm⁻², malzeme derişimi: 1000 µg mL⁻¹ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi), **(e)** ağırlıkça %30 oranında ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS₂ nanopartiküllerinin ısıtma-soğutma döngüsü (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm⁻², malzeme derişimi: 1000 µg mL⁻¹ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi) ve **(f)** zaman-ln(θ) eğrisi (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm⁻², malzeme derişimi: 1000 µg mL⁻¹ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi)

Ağırlıkça %30 oranında ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS₂ nanopartiküllerinin farklı NIR güç yoğunluğundaki zamana bağlı sıcaklık değişimi Şekil 6.14(b)'de gösterilmiştir. Işığın güç yoğunluğu arttıkça sistemin ulaştığı maksimum sıcaklık önemli ölçüde artmıştır. NIR güç yoğunluğu 0,5 W cm⁻² iken maksimum sıcaklık ~30 °C'ye çıkarken, 2,5 W cm⁻² güç yoğunluğuna sahip NIR ışık altında maksimum sıcaklık 51 °C'ye ulaşmıştır. Bu sonuç, malzemenin ışık soğurumuna doğrudan yanıt verebilen fototermal bir malzeme olduğunu kanıtlamıştır.

Şekil 6.14(c)'de malzeme derişiminin %30 oranında ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılan FeS₂ nanopartiküllerinin fototermal özellikleri üzerindeki etkisi gösterilmiştir. 1000 ve 50 µg mL⁻¹ derişime sahip süspansiyonun 10 dakika içerisinde ulaşabildiği maksimum sıcaklığın sırasıyla 49,7 ve 33,5 °C olduğu görülmüştür.

Şekil 6.14(d)'de %30 oranında ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılan FeS₂ nanopartiküllerinin NIR ışık altındaki termal kamera görüntüsü verilmiştir. Elde edilen görüntülerden sıcaklığın hızla arttığı ve homojen bir şekilde dağıldığı açık bir şekilde görülmüştür.

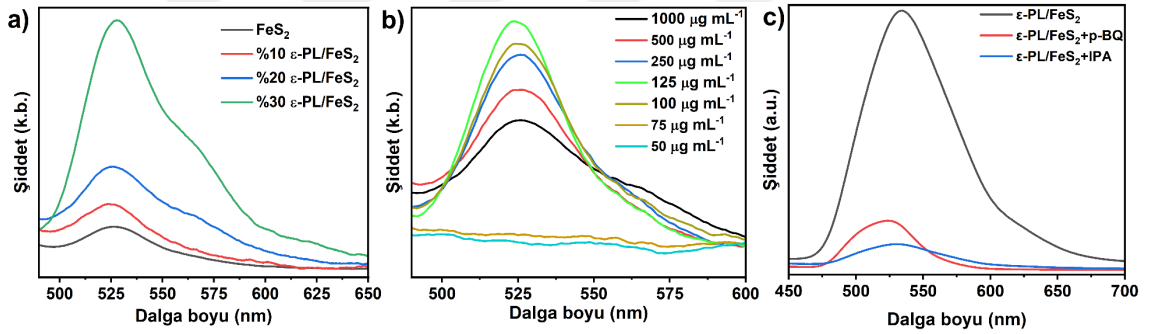
%30 oranında ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılan FeS₂ nanopartiküllerinin NIR ışık altındaki kararlılığını belirlemek için gerçekleştirilen ısıtma-soğutma döngüsü Şekil 6.14(e)'de gösterilmiştir. Şekil incelendiğinde, her döngüde sıcaklığın hızlı bir şekilde yaklaşık 50 °C'ye kadar yükseldiği ve ardından ışık kapatıldığında sıcaklığın kontrollü bir şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. Her döngüde benzer ısınma-soğuma profilinin elde edilmesi, malzemenin ışıkla uyarıldığında ışık enerjisini ısı enerjisine dönüştürme performansında bir bozulma veya azalma olmadığını kanıtlamıştır.

Şekil 6.14(f)'de gösterilen zaman-ln(θ) eğrisinden faydalananarak τ değeri 307,95 s olarak hesaplanmıştır ve %30 oranında ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılan FeS₂ nanopartiküllerinin PBS çözeltisi içerisindeki fototermal dönüşüm verimi %65,5 olarak belirlenmiştir. Karşılaştırmalı değerlendirmeler yapıldığında, bu verimliliğin aynı koşullar altında test edilen saf FeS₂ nanopartiküllerine göre (%38,2) daha yüksek olduğu

görülmektedir. Bu fark, ϵ -PL yüzey modifikasyonunun yalnızca biyolojik kararlılığı değil, aynı zamanda optik soğurum özelliklerini ve ısı oluşum performansını da artırdığına işaret etmektedir.

6.2.5. Fotodinamik özellikler

Şekil 6.15(a)'da ağırlıkça farklı oranlarda ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartiküllerinin 808 nm dalga boyuna sahip NIR ışık altında DCFH-DA ile etkileşimi sonucunda elde edilen floresans spektrumları gösterilmiştir. Şekilde görüldüğü üzere, ϵ -PL miktarı arttıkça floresans şiddetinde belirgin bir artış gözlenmiştir. Bu durum, ϵ -PL modifikasyonunun FeS_2 nanopartiküllerinin fotodinamik aktivitesini artırdığını göstermektedir. ϵ -PL, yüzeydeki pozitif yük yoğunluğunu artırarak daha homojen dağılmış süspansiyonların oluşmasını sağlamış, bu da ışığın malzeme içerisinde daha etkin yayılmasına ve malzeme-ışık etkileşiminin artışı sağlamıştır.



Şekil 6.15. (a) Ağırlıkça farklı oranlarda ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartiküllerinin DCFH-DA ile etkileşimi sonucu elde edilen floresans spektrumu (NIR güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi), **(b)** malzeme derişiminin ağırlıkça %30 oranında ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartiküllerinin DCFH-DA ile etkileşimi sonucu elde edilen floresans spektrumu (NIR güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi) ve **(c)** tuzaklayıcılar varlığında ağırlıkça %30 oranında ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartiküllerinin DCFH-DA ile etkileşimi sonucu elde edilen floresans spektrumu (NIR güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$, malzeme derişimi: $125 \mu\text{g mL}^{-1}$ ve dispersiyon ortamı: PBS çözeltisi)

Şekil 6.15(b)'de ağırlıkça %30 oranında ϵ -PL ile modifiye edilmiş FeS_2 nanopartiküllerinin farklı derişimlerdeki süspansiyonlarının (50 – $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$) NIR ışık altında DCFH-DA ile oluşturduğu floresans spektrumları sunulmaktadır. $125 \mu\text{g mL}^{-1}$ derişimine sahip süspansiyonun en yüksek emisyon değeri gösterdiği belirlenmiştir. Diğer bir ifadeyle, en yüksek ROS oluşumu $125 \mu\text{g mL}^{-1}$ derişimine sahip süspansiyon varlığında gözlemlenmiştir. 250 ve $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ derişimine sahip süspansiyonlarda da

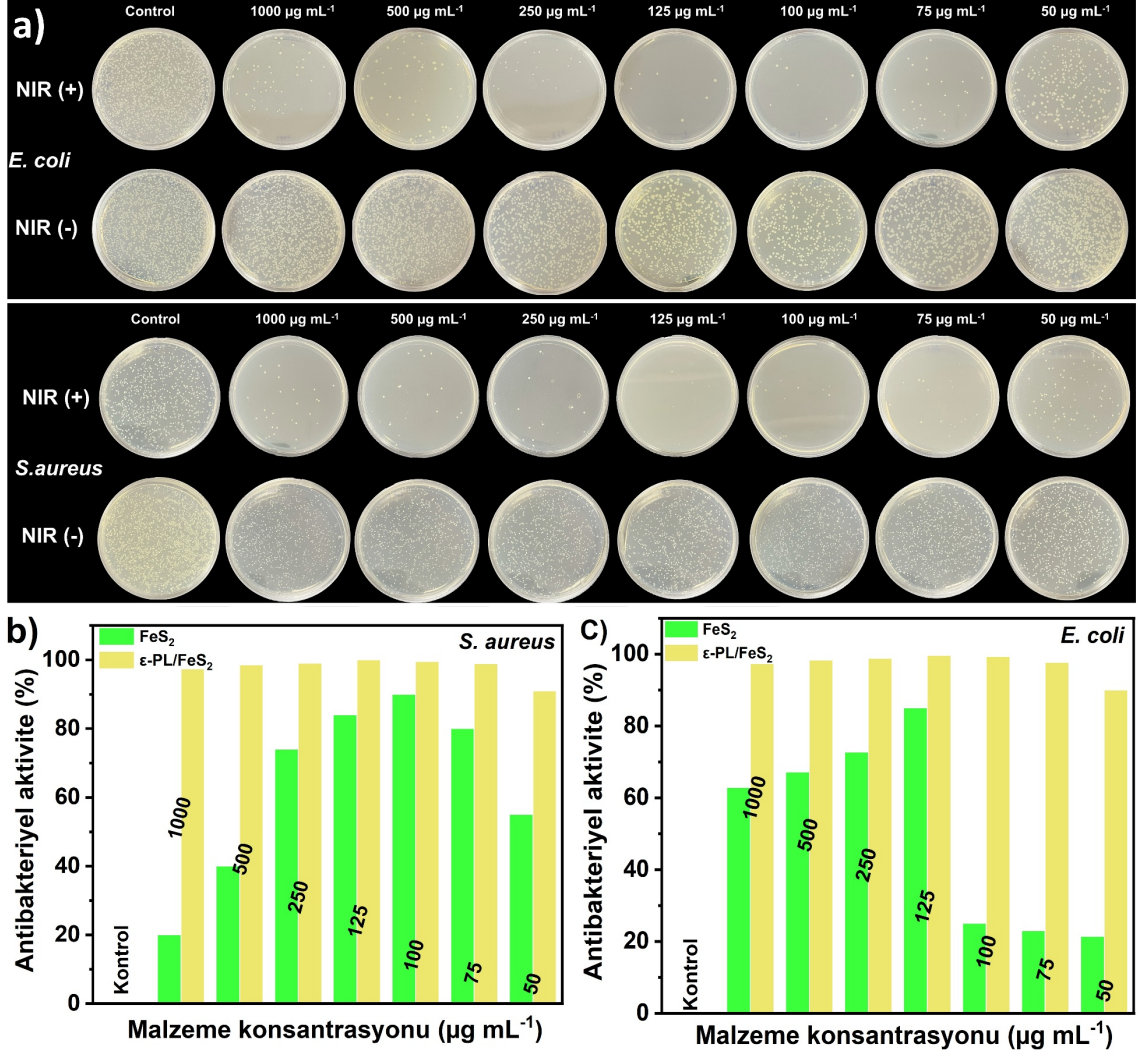
yüksek ROS oluşumu görülmüş, fakat nispeten daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, 50 ve 75 $\mu\text{g mL}^{-1}$ gibi düşük derişimlerde yetersiz ışık soğurumundan kaynaklı düşük ROS oluşumu, düşük floresans şiddetine neden olmuştur. 1000 ve 500 $\mu\text{g mL}^{-1}$ gibi daha yüksek malzeme derişiminde ise emisyon şiddetinde bir azalma meydana gelmiştir. Bu azalma, yüksek malzeme derişiminin optik yoğunluğu nedeniyle ışık geçirgenliğini sınırlandırarak ışığın malzeme içerisinde yayılımının kısıtlanması ile ilişkilendirilmiştir.

Şekil 6.15(c)'de $\bullet\text{O}_2^-$ ve $\bullet\text{OH}$ radikallerinin ROS oluşumuna etkisini değerlendirmek amacıyla ağırlıkça %30 oranında ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartiküllerinin tuzaklayıcılar varlığında DCFH-DA ile etkileşimi sonucu elde edilen floresans spektrumu gösterilmiştir. Ağırlıkça %30 oranında ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartiküllerinin emisyon şiddetinin p-BQ ve IPA varlığında önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. IPA eklenerek yürütülen ölçümlerde kısmen daha düşük şiddetli bir emisyonun gerçekleşmesi, ROS oluşumunda $\bullet\text{OH}$ radikallerinin daha baskın olduğunu ortaya çıkarmıştır. ϵ -PL ile gerçekleştirilen yüzey modifikasyonu sonucu FeS_2 nanopartiküllerinin yüzeyinde oluşan O-H fonksiyonel gruplarının ışık altında $\bullet\text{OH}$ radikali üretebilme potansiyeli, elde edilen bu sonucu destekler niteliktedir.

6.2.6. *In vitro* antibakteriyel aktivite

Antibakteriyel aktivite testlerinde en yüksek ROS oluşumu sağlayan ağırlıkça %30 oranında ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartikülleri kullanılmıştır. ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartiküllerinin *S. aureus* ve *E. coli* bakterilerine karşı gösterdiği *in vitro* antibakteriyel aktivite agar plaklar ile Şekil 6.16(a)'da gösterilmiştir. NIR ışık uygulanmadan yapılan testlerde ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartiküllerinin her iki bakteri türüne karşı herhangi bir antibakteriyel aktivite göstermediği belirlenmiştir. Literatür verilerinde katyonik bir doğal bileşik olan ϵ -PL'nin her iki bakteri türüne karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği bilinmektedir. Bakteri membranının parçalanması ile bakteri bütünlüğü bozulmaktadır. Ancak bu çalışmada malzeme yüzeyine tutunan düşük miktardaki ϵ -PL'nin bakteri inaktivasyonunda gözle görülebilir bir etkisi olmamıştır. Bu durum, tasarlanan sistemin esasen ışık uyarımı ile antibakteriyel aktivite sergileyebildiğini ortaya koymuştur. NIR ışık altında yapılan antibakteriyel aktivite testlerinde ise ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu

yapılan FeS₂ nanopartiküllerinin önemli bir antibakteriyel aktivite sergilediği tespit edilmiştir.



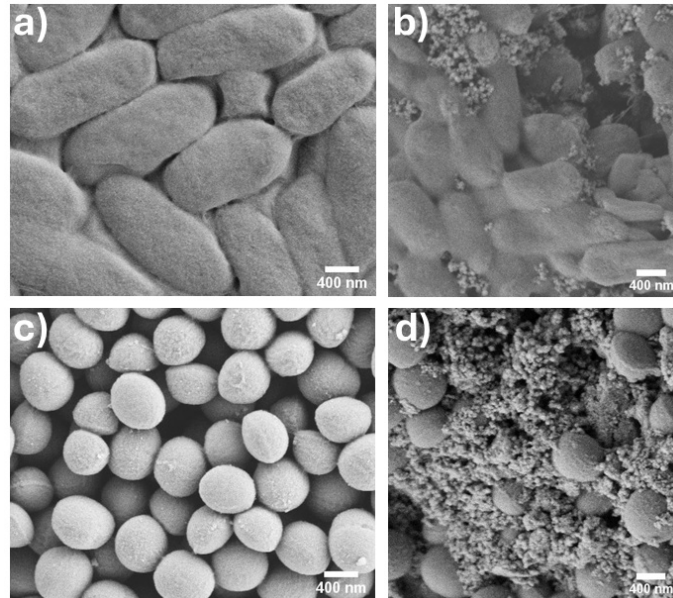
Şekil 6.16. (a) Ağırlıkça %30 oranında ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS₂ nanopartikülleri varlığında NIR ışık uygulanmadan ve uygulanarak gerçekleştirilen testlerde elde edilen *S. aureus* ve *E. coli* bakterilerine ait agar plaka görüntüleri (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm⁻²), (b) *S. aureus* ve (c) *E. coli* bakterisine karşı FeS₂ nanopartiküllerinin ve ağırlıkça %30 oranında ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS₂ nanopartiküllerinin malzeme derişimine bağlı antibakteriyel aktivitesi (NIR güç yoğunluğu: 2,5 W cm⁻²)

Şekil 6.16(b) ve (c)'de farklı malzeme derişiminde ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS₂ nanopartiküllerinin sırasıyla *S. aureus* ve *E. coli* bakterilerine karşı NIR ışık altında sergilediği antibakteriyel aktivite sayısal veriler ile gösterilmiştir. NIR ışık altında FeS₂ nanopartiküllerine kıyasla ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS₂ nanopartiküllerinin her iki bakteri türüne karşı oldukça yüksek antibakteriyel etkinlik

sağladığı belirlenmiştir. ϵ -PL modifikasyonu ile FeS_2 nanopartiküllerinin yüzey yükünün artırılması homojen partikül dağılımını sağlayarak yüksek malzeme derişiminde de etkin bir antibakteriyel aktivitenin eldesini desteklemiştir. NIR ışık altında ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılan FeS_2 nanopartiküllerinin ($125 \mu\text{g mL}^{-1}$) *E. coli* ve *S. aureus* bakterilerine karşı gösterdiği antibakteriyel aktivite sırasıyla %99,6 ve %100 olarak belirlenmiştir. Yüzey modifikasyonu, malzeme-bakteri arasındaki elektrostatik etkileşimi artırarak fotodinamik ve fototermal sürecin etkinliğini arttırmış ve FeS_2 nanopartiküllerinin antibakteriyel aktivitesine sinerjistik etkide bulunmuştur. Bununla birlikte, ϵ -PL ile yüzey modifiye edilmiş FeS_2 nanopartiküllerinin *S. aureus* ve *E. coli* bakterilerine karşı MIC değeri sırasıyla $52,73 \mu\text{g mL}^{-1}$ ve $54,53 \mu\text{g mL}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır. *S. aureus* ve *E. coli* bakterilerine karşı elde edilen MBC değeri ise sırasıyla $125 \mu\text{g mL}^{-1}$ ve $130 \mu\text{g mL}^{-1}$ olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, tasarlanan bu yeni sistemin her iki bakteriye karşı etkili bir inhibisyon etkisine sahip olduğunu göstermiştir.

6.2.7. Bakterilerin morfolojik özellikleri

Şekil 6.17(a) ve (c)'de sırasıyla *E. coli* ve *S. aureus* kontrol grubuna ait FESEM görüntüleri verilmiştir.



Şekil 6.17. FESEM görüntüleri (a) *E. coli* kontrol grubu, (b) ağırlıkça %30 oranında ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartikülleri ile inkübe edilen *E. coli* bakterisi, (c) *S. aureus* kontrol grubu ve (d) ağırlıkça %30 oranında ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS_2 nanopartikülleri ile inkübe edilen *S. aureus* bakterisi (NIR güç yoğunluğu: $2,5 \text{ W cm}^{-2}$ ve malzeme derişimi: $125 \mu\text{g mL}^{-1}$)

Her iki bakteri türüne ait kontrol gruplarında bütünlüğünü koruyan ve pürüzsüz yüzeye sahip hücreler net bir şekilde görülmüştür. Şekil 6.17(b) ve (d)'de ise sırasıyla %30 oranında ϵ -PL ile yüzey modifikasyonu yapılan FeS_2 nanopartikülleri ile inkübe edilen *E. coli* ve *S. aureus* bakterilerine ait FESEM görüntüleri verilmiştir. Modifikasyon işleminin ardından FeS_2 nanopartiküllerinin homojen bir şekilde dağıldığı gözlemlenmiştir. Homojen dağılım sayesinde daha etkili bir malzeme–bakteri etkileşimi ile hem bölgesel ısınmanın hem de bakteri membranından ROS geçişinin daha kolay olması antibakteriyel aktivitenin artışı sağlanmıştır.



7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

7.1 Sonuçlar

Bu tez çalışmasında, antibakteriyel uygulamalar için umut vadeden bir yarı iletken olan FeS₂ nanopartiküllerinin FDT ve FTT etkilerinin geliştirilmesine yönelik iki özgün yaklaşım sistematik olarak araştırılmıştır. Bu yaklaşımlar, FT esaslı antibakteriyel stratejilerde sıklıkla karşılaşılan sınırlamaları aşmak ve tedavi etkinliğini artırmak amacıyla tasarlanmıştır.

İlk yaklaşım, n-tipi WS₂ nano-levhalar ile p-tipi FeS₂ nanopartiküllerinin bir araya getirilerek FeS₂/WS₂ heteroyapısının oluşturulmasını ve ilk kez antibakteriyel FT'de kullanımını kapsamaktadır. Çeşitli analizler üzerinden FeS₂/WS₂ heteroyapısının yarı iletkenler arası bant hizalanması ile güçlü bir iç elektrik alan oluşturarak yük taşıyıcılarının ayrılmasını kolaylaştırdığı ve bu sayede ROS oluşumunu artırarak fotodinamik etkiyi önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, saf FeS₂ nanopartiküllerine kıyasla FeS₂/WS₂ heteroyapısının daha yüksek fototermal dönüşüm verimi (%52,6) gösterdiği belirlenmiştir. *In vitro* antibakteriyel aktivite testleri sonucunda 100 µg mL⁻¹ malzeme derişimine sahip FeS₂/WS₂ heteroyapısının 2,5 W cm⁻² güç yoğunluğuna sahip NIR ışık altında *S. aureus* ve *E. coli* bakterisine karşı sırasıyla %100 ve %99,4 oranında antibakteriyel aktivite sergilediği ortaya konmuştur. Bu sonuçlar aynı koşullarda saf FeS₂ nanopartiküllerinin gösterebildiği maksimum antibakteriyel aktivite değeri ile karşılaştırıldığında (*S. aureus*: %90 ve *E. coli*: %85) heteroyapı tasarımının stratejik bir yaklaşım olduğunu kanıtlamıştır.

İkinci yaklaşımda ise FeS₂ nanopartiküllerinin yüzey modifikasyonu ile fotodinamik ve fototermal sürecin etkinliğinin arttırılması ile antibakteriyel özelliklerinin geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bu doğrultuda, katyonik, biyoyumlu ve doğal bir polimer olan ε-PL kullanılarak FeS₂ nanopartiküllerinin yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu işlem, FeS₂ nanopartiküllerinin yüzey yükünü artırmış, homojen bir partikül dağılımı sağlamış ve güçlü bir malzeme-bakteri etkileşimine olanak tanımıştır. FeS₂ nanopartiküllerinin fototermal dönüşüm verimi, ε-PL modifikasyonu ile %65,5 değerine ulaşmıştır. Ayrıca, modifikasyon sonucu ROS oluşumunda da bir artış sağlandığı ortaya koymuştur. 125 µg mL⁻¹ malzeme derişimine sahip ε-PL ile yüzey modifikasyonu yapılmış FeS₂ nanopartiküllerinin *S. aureus* ve *E. coli* bakterilerine karşı gösterdiği antibakteriyel aktivite sırasıyla %100 ve %99,6 olarak tespit edilmiştir.

Bu tez kapsamında geliştirilen FeS₂/WS₂ heteroyapısı ve ε-PL ile modifiye edilmiş FeS₂ nanopartikülleri, yüksek antibakteriyel aktivite değerleri ile antibakteriyel FT uygulamaları için antibiyotiklere alternatif malzemeler olarak değerlendirilmiştir. NIR ışık altında düşük malzeme derişimi ile yüksek aktivitenin eldesi, özellikle MDR bakteri türlerine karşı bu malzemelerin yeni nesil terapötik platformlar arasında yer almaya potansiyel adaylar arasında olduğunu göstermiştir. Bu çalışma ile MK temelli nanoyapıların, FT uygulamalarında etkinliğini artırmaya yönelik yeni stratejiler sunulmuş ve gelecekteki klinik uygulamalara ışık tutacak önemli bir temel oluşturulmuştur. Elde edilen *in vitro* antibakteriyel FT sonuçlarının *in vivo* antibakteriyel uygulamalar için örnek teşkil edeceği ve yeni tasarlanan bu antibakteriyel sistemlerin ülkemiz sağlık sektörüne hem teknolojik hem de ekonomik açıdan katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

7.2 Öneriler

Bu tez kapsamında geliştirilen FeS₂/WS₂ heteroyapısı ve ε-PL ile yüzeyi modifiye edilmiş FeS₂ nanopartikülleri, fotodinamik ve fototermal etkilerin sinerjistik kombinasyonu sayesinde antibakteriyel etkinlik açısından son derece yüksek performans sergilemiştir. Ancak, bu platformların *in vivo* şartlarda uygulanabilirliği için bazı noktalara dikkat edilmesi gerekmektedir. Önerilen nanoyapıların *in vivo* şartlarda test edilmesi; tedavi etkinliği, toksisite, biyo-birikim ve bağışıklık sistemi gibi temel parametrelerin kapsamlı biçimde değerlendirilmesi açısından oldukça önem arz etmektedir. Elde edilecek *in vivo* veriler, bu malzemelerin prelinik veya klinik uygulamalara geçişini sağlayacak bilimsel temelleri oluşturacaktır.

FT uygulamalarında canlı vücudu için kullanılması gereken NIR güç yoğunluğu 0,1-1,0 W cm⁻² aralığında tercih edilmektedir. Bu tez kapsamında gerçekleştirilen *in vitro* antibakteriyel aktivite testlerinde 2,5 W cm⁻² güç yoğunluğunda NIR ışık kullanılmıştır. FeS₂ nanopartiküllerine farklı elementel katkı yapılarak malzemenin optik özellikleri değiştirilebilir ve daha düşük ışık şiddetinde soğurum sağlanarak yüksek aktivite elde edilebilir.

Bu çalışmada elde edilen FeS₂/WS₂ heteroyapısı, yüksek antibakteriyel etkinliğine rağmen özellikle yüksek malzeme derişiminde aglomerasyon eğilimi göstermiştir. Bu durum, partiküllerin homojen dağılmasını engelleyerek ROS üretimini sınırlamış, dolayısıyla tedavi etkinliğinde dalgalanmalara neden olmuştur. Aglomerasyon, özellikle nano ölçekteki sistemlerde ışığın nüfuzu, hücre membranıyla temas ve ışık-malzeme etkileşimi açısından problem oluşturmaktadır. Bu problemi

çözmek için yüzey modifikasyonu önerilmektedir. Örneğin, FeS_2/WS_2 heteroyapılarının ϵ -PL veya PEG gibi suda çözünebilir biyouyumlu polimerlerle kaplanması, aglomerasyon eğilimini azaltarak kolloidal kararlılığı arttırabilir.



KAYNAKLAR

- Abdel-Khalek, E., Rayan, D., Askar, A.A., Maksoud, M.A., El-Bahnasawy, H., 2021, Synthesis and characterization of $\text{SrFeO}_{3-\delta}$ nanoparticles as antimicrobial agent, *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 97 27-38.
- Aksoy Çekceoğlu, I.I., Eroğlu, Z., Genc Acar, E.I., Kaya, H.M., Aslan, E., Metin, O.n., Hatay Patir, I., 2024, Superb Photo-Antibacterial/Antibiofilm Activities of BP/WS₂ and BP/MoS₂ Nanocomposites under Near-Infrared Irradiation, *ACS Applied Nano Materials*, 7 (13), 15720-34.
- Akter, N., Ahmed, T., Haque, I., Hossain, M.K., Ray, G., Hossain, M.M., Islam, M.S., Akhtar, U.S., 2024, XPS valence band observable light-responsive system for photocatalytic acid Red114 dye decomposition using a ZnO–Cu₂O heterojunction, *Heliyon*, 10 (10).
- Almada, M., Leal-Martínez, B., Hassan, N., Kogan, M., Burboa, M., Topete, A., Valdez, M., Juárez, J., 2017, Photothermal conversion efficiency and cytotoxic effect of gold nanorods stabilized with chitosan, alginate and poly (vinyl alcohol), *Materials Science and Engineering: C*, 77 583-93.
- AlSarori, A., Mustafa, A., Akyıldız, H., Kaya, I.C., Kaya, G.G., 2025, Non-Stoichiometric FeS₂ nanoparticles as antibacterial agents with combined photothermal and photodynamic effect, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 462 116260.
- Alves, F., Inada, N.M., Bagnato, V.S., Kurachi, C. Sonophotodynamic Therapy for the inactivation of Staphylococcus aureus biofilm. 17th International Photodynamic Association World Congress, 292-6.
- Amariei, G., Kokol, V., Vivod, V., Boltcs, K., Letón, P., Rosal, R., 2018, Biocompatible antimicrobial electrospun nanofibers functionalized with ε-poly-l-lysine, *International journal of pharmaceutics*, 553 (1-2), 141-8.
- Baran, A., Kwiatkowska, A., Potocki, L., 2023, Antibiotics and bacterial resistance—a short story of an endless arms race, *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (6), 5777.
- Bhargava, S.K., Garg, A., Subasinghe, N.D., 2009, In situ high-temperature phase transformation studies on pyrite, *Fuel*, 88 (6), 988-93.
- Cai, L., Hu, C., Liu, S., Zhou, Y., Liu, Z., Pang, M., 2021, Covalent Organic Framework–Titanium Oxide Nanocomposite for Enhanced Sonodynamic Therapy, *Bioconjugate Chemistry*, 32 (4), 661-6.
- Campoccia, D., Bottau, G., De Donno, A., Bua, G., Ravaioli, S., Capponi, E., Sotgiu, G., Bellotti, C., Costantini, S., Arciola, C.R., 2024, Assessing Cytotoxicity, Proteolytic Stability, and Selectivity of Antimicrobial Peptides: Implications for Orthopedic Applications, *Int J Mol Sci*, 25 (24).
- Cao, W., Yue, L., Khan, I.M., Wang, Z., 2020, Polyethylenimine modified MoS₂ nanocomposite with high stability and enhanced photothermal antibacterial activity, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 401 112762.
- Chan, W.J., Urandur, S., Li, H., Goudar, V.S., 2023, Recent advances in copper sulfide nanoparticles for phototherapy of bacterial infections and cancer, *Nanomedicine (Lond)*, 18 (30), 2185-204.
- Chandrasekaran, M., Kim, K.D., Chun, S.C., 2020, Antibacterial activity of chitosan nanoparticles: a review, *Processes*, 8 (9), 1173.
- Chen, F., Luo, Y., Liu, X., Zheng, Y., Han, Y., Yang, D., Wu, S., 2022, 2D molybdenum sulfide-based materials for photo-excited antibacterial application, *Advanced healthcare materials*, 11 (13), 2200360.

- Chen, S., Li, Z., Gu, Z., Ban, X., Hong, Y., Cheng, L., Li, C., 2023, A new micro-agar dilution method to determine the minimum inhibitory concentration of essential oils against microorganisms, *Journal of Microbiological Methods*, 211 106791.
- Cong, C., Shang, J., Wang, Y., Yu, T., 2018, Optical properties of 2D semiconductor WS₂, *Advanced Optical Materials*, 6 (1), 1700767.
- Correa, A.S., Rabelo, L.G., Rosa, W.S., Khan, N., Krishnamurthy, S., Khan, S., Gonçalves, R.V., 2023, Interfacial band alignment and photoelectrochemical properties of all-sputtered BiVO₄/FeNiO_x and BiVO₄/FeMnO_xp-n heterojunctions, *Energy advances*, 2 (1), 123-36.
- Cui, X., Ruan, Q., Zhuo, X., Xia, X., Hu, J., Fu, R., Li, Y., Wang, J., Xu, H., 2023, Photothermal Nanomaterials: A Powerful Light-to-Heat Converter, *Chemical Reviews*, 123 (11), 6891-952.
- Çınar, B., Kerimoğlu, I., Tönbul, B., Demirbüken, A., Dursun, S., Kaya, I.C., Kalem, V., Akyildiz, H., 2020, Hydrothermal/electrospinning synthesis of CuO plate-like particles/TiO₂ fibers heterostructures for high-efficiency photocatalytic degradation of organic dyes and phenolic pollutants, *Materials Science in Semiconductor Processing*, 109 104919.
- Desai, H.B., Ghosh, S., Pandit, R., Tanna, A.R., 2022, Synergistic bacteriostatic effect of streptomycin-coated nanomagnetic functional oxides, *BioNanoScience*, 12 (1), 62-73.
- Doss, J., Culbertson, K., Hahn, D., Camacho, J., Barekzi, N., 2017, A Review of Phage Therapy against Bacterial Pathogens of Aquatic and Terrestrial Organisms, *Viruses*, 9 (3), 50.
- Dursun, S., Koyuncu, S.N., Kaya, İ.C., Kaya, G.G., Kalem, V., Akyildiz, H., 2020, Production of CuO–WO₃ hybrids and their dye removal capacity/performance from wastewater by adsorption/photocatalysis, *Journal of Water Process Engineering*, 36 101390.
- Feng, Z., Liu, X., Tan, L., Cui, Z., Yang, X., Li, Z., Zheng, Y., Yeung, K.W.K., Wu, S., 2018, Electrophoretic Deposited Stable Chitosan@MoS₂ Coating with Rapid In Situ Bacteria-Killing Ability under Dual-Light Irradiation, *Small*, 14 (21), e1704347.
- Ferreira, H.M., Lopes, E.B., Malta, J.F., Ferreira, L.M., Casimiro, M.H., Santos, L.F., Pereira, M.F., Moço, D., Gonçalves, A.P., 2021, Preparation and densification of bulk pyrite, FeS₂, *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 159 110296.
- Friedlander, L.R., Puri, N., Schoonen, M.A., Wali Karzai, A., 2015, The effect of pyrite on Escherichia coli in water: proof-of-concept for the elimination of waterborne bacteria by reactive minerals, *Journal of water and health*, 13 (1), 42-53.
- Gao, J., Chen, Z., Li, X., Yang, M., Lv, J., Li, H., Yuan, Z., 2022, Chemiluminescence in combination with organic photosensitizers: beyond the light penetration depth limit of photodynamic therapy, *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (20), 12556.
- Gao, Q., Zhang, X., Yin, W., Ma, D., Xie, C., Zheng, L., Dong, X., Mei, L., Yu, J., Wang, C., 2018, Functionalized MoS₂ nanovehicle with near-infrared laser-mediated nitric oxide release and photothermal activities for advanced bacteria-infected wound therapy, *Small*, 14 (45), 1802290.
- Ge, M., Jiang, F., Lin, H., 2024, Nanocatalytic medicine enabled next-generation therapeutics for bacterial infections, *Materials Today Bio* 101255.
- Getiren, B., Çıplak, Z., Gökalp, C., Yıldız, N., 2020, Novel approach in synthesizing ternary GO-Fe₃O₄-PPy nanocomposites for high photothermal performance, *Journal of Applied Polymer Science*, 137 (26), 48837.

- Gunaydin, G., Gedik, M.E., Ayan, S., 2021, Photodynamic therapy for the treatment and diagnosis of cancer—a review of the current clinical status, *Frontiers in chemistry*, 9 686303.
- Guo, Z., Sui, J., Ma, M., Hu, J., Sun, Y., Yang, L., Fan, Y., Zhang, X., 2020, pH-Responsive charge switchable PEGylated ϵ -poly-l-lysine polymeric nanoparticles-assisted combination therapy for improving breast cancer treatment, *Journal of Controlled Release*, 326 350-64.
- Guzel Kaya, G., Medaglia, S., Candela-Noguera, V., Tormo-Mas, M.Á., Marcos, M.D., Aznar, E., Deveci, H., Martínez-Máñez, R., 2020, Antibacterial activity of linezolid against gram-negative bacteria: utilization of ϵ -poly-l-lysine capped silica xerogel as an activating carrier, *Pharmaceutics*, 12 (11), 1126.
- Han, H.S., Choi, K.Y., 2021, Advances in nanomaterial-mediated photothermal cancer therapies: toward clinical applications, *Biomedicines*, 9 (3), 305.
- Hu, X., Zhang, H., Wang, Y., Shiu, B.-C., Lin, J.-H., Zhang, S., Lou, C.-W., Li, T.-T., 2022, Synergistic antibacterial strategy based on photodynamic therapy: Progress and perspectives, *Chemical Engineering Journal*, 450 138129.
- Huan, Y., Kong, Q., Mou, H., Yi, H., 2020, Antimicrobial peptides: classification, design, application and research progress in multiple fields, *Frontiers in microbiology*, 11 582779.
- Hudait, M.K., Clavel, M., Goley, P., Jain, N., Zhu, Y., 2014, Heterogeneous integration of epitaxial Ge on Si using AlAs/GaAs buffer architecture: Suitability for low-power fin field-effect transistors, *Scientific reports*, 4 (1), 6964.
- Jamal, F., Rafique, A., Moeen, S., Haider, J., Nabgan, W., Haider, A., Imran, M., Nazir, G., Alhassan, M., Ikram, M., Khan, Q., Ali, G., Khan, M., Ahmad, W., Maqbool, M., 2023, Review of Metal Sulfide Nanostructures and their Applications, *ACS Applied Nano Materials*, 6 (9), 7077-106.
- Jaque, D., Maestro, L.M., del Rosal, B., Haro-Gonzalez, P., Benayas, A., Plaza, J., Rodríguez, E.M., Solé, J.G., 2014, Nanoparticles for photothermal therapies, *Nanoscale*, 6 (16), 9494-530.
- Jia, C., Wu, F.-G., 2023, Antibacterial chemodynamic therapy: materials and strategies, *BME frontiers*, 4 0021.
- Joo, H.-S., Fu, C.-I., Otto, M., 2016, Bacterial strategies of resistance to antimicrobial peptides, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 371 (1695), 20150292.
- Kaur, G., Kaur, M., Thakur, A., Kumar, A., 2020, Recent Progress on Pyrite FeS₂ Nanomaterials for Energy and Environment Applications: Synthesis, Properties and Future Prospects, *Journal of Cluster Science*, 31 (5), 899-937.
- Kaur, G., Singh, B., Singh, P., Singh, K., Thakur, A., Kumar, M., Bala, R., Kumar, A., 2017, Iron disulfide (FeS₂): a promising material for removal of industrial pollutants, *ChemistrySelect*, 2 (6), 2166-73.
- Kaya, G.G., Aznar, E., Deveci, H., Martínez-Máñez, R., 2021, Aerogels as promising materials for antibacterial applications: A mini-review, *Biomaterials Science*, 9 (21), 7034-48.
- Khabbaz, M., Entezari, M.H., 2016, Simple and versatile one-step synthesis of FeS₂ nanoparticles by ultrasonic irradiation, *Journal of Colloid and Interface Science*, 470 204-10.
- Kim, H., Lee, Y.R., Jeong, H., Lee, J., Wu, X., Li, H., Yoon, J., 2023, Photodynamic and photothermal therapies for bacterial infection treatment, *Smart Molecules*, 1 (1), e20220010.

- Kim, M., Lee, J.H., Nam, J.M., 2019, Plasmonic photothermal nanoparticles for biomedical applications, *Advanced Science*, 6 (17), 1900471.
- Kong, C., Chen, X., 2022, Combined photodynamic and photothermal therapy and immunotherapy for cancer treatment: a review, *International journal of nanomedicine*, 17 6427.
- Kraut, E., Grant, R., Waldrop, J., Kowalczyk, S., 1983, Semiconductor core-level to valence-band maximum binding-energy differences: Precise determination by x-ray photoelectron spectroscopy, *Physical Review B*, 28 (4), 1965.
- Lafond, M., Yoshizawa, S., Umemura, S.i., 2019, Sonodynamic therapy: advances and challenges in clinical translation, *Journal of Ultrasound in Medicine*, 38 (3), 567-80.
- Li, J., Zhuang, S., 2020, Antibacterial activity of chitosan and its derivatives and their interaction mechanism with bacteria: Current state and perspectives, *European Polymer Journal*, 138 109984.
- Li, M., Liu, X., Tan, L., Cui, Z., Yang, X., Li, Z., Zheng, Y., Yeung, K.W.K., Chu, P.K., Wu, S., 2018, Noninvasive rapid bacteria-killing and acceleration of wound healing through photothermal/photodynamic/copper ion synergistic action of a hybrid hydrogel, *Biomaterials Science*, 6 (8), 2110-21.
- Lin, L., Gu, Y., Cui, H., 2018, Novel electrospun gelatin-glycerin- ϵ -Poly-lysine nanofibers for controlling *Listeria monocytogenes* on beef, *Food Packaging and Shelf Life*, 18 21-30.
- Lin, Y., Han, D., Li, Y., Tan, L., Liu, X., Cui, Z., Yang, X., Li, Z., Liang, Y., Zhu, S., 2019, Ag₂S@ WS₂ heterostructure for rapid bacteria-killing using near-infrared light, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 7 (17), 14982-90.
- Liu, J.-N., Chang, S.-L., Xu, P.-W., Tan, M.-H., Zhao, B., Wang, X.-D., Zhao, Q.-S., 2020, Structural Changes and Antibacterial Activity of Epsilon-poly-l-lysine in Response to pH and Phase Transition and Their Mechanisms, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68 (4), 1101-9.
- Liu, K., Liu, K., Liu, J., Ren, Q., Zhao, Z., Wu, X., Li, D., Yuan, F., Ye, K., Li, B., 2020, Copper chalcogenide materials as photothermal agents for cancer treatment, *Nanoscale*, 12 (5), 2902-13.
- Lou, C., Zhu, L., Yang, F., 2024, NH₂-MIL-88B@ TP-TA@ CuS for photothermal catalytic synergistic antibacterial activity, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 242 114094.
- Lu, M., Li, S., Liu, Y., Xu, B., Liu, S., Zhang, J., Zhou, D., Liu, H., 2024, Advances in phototherapy for infectious diseases, *Nano Today*, 57 102327.
- Luo, L., Huang, W., Zhang, J., Yu, Y., Sun, T., 2024, Metal-Based Nanoparticles as Antimicrobial Agents: A Review, *ACS Applied Nano Materials*, 7 (3), 2529-45.
- Mahlpuu, M., Håkansson, J., Ringstad, L., Björn, C., 2016, Antimicrobial peptides: an emerging category of therapeutic agents, *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 6 235805.
- Mammari, N., Duval, R.E., 2023, Photothermal/Photoacoustic Therapy Combined with Metal-Based Nanomaterials for the Treatment of Microbial Infections, *Microorganisms*, 11 (8), 2084.
- Mancuso, G., Midiri, A., Gerace, E., Biondo, C., 2021, Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens, *Pathogens*, 10 (10).
- Meng, S., Zhang, J., Chen, S., Zhang, S., Huang, W., 2019, Perspective on construction of heterojunction photocatalysts and the complete utilization of photogenerated charge carriers, *Applied Surface Science*, 476 982-92.

- Meng, Z., Wei, F., Ma, W., Yu, N., Wei, P., Wang, Z., Tang, Y., Chen, Z., Wang, H., Zhu, M., 2016, Design and synthesis of “all-in-one” multifunctional FeS₂ nanoparticles for magnetic resonance and near-infrared imaging guided photothermal therapy of tumors, *Advanced Functional Materials*, 26 (45), 8231-42.
- Midura-Nowaczek, K., Markowska, A., 2014, Antimicrobial peptides and their analogs: searching for new potential therapeutics, *Perspect Medicin Chem*, 6 73-80.
- Mogana, R., Adhikari, A., Tzar, M., Ramliza, R., Wiart, C., 2020, Antibacterial activities of the extracts, fractions and isolated compounds from *Canarium patentinervium* Miq. against bacterial clinical isolates, *BMC complementary medicine and therapies*, 20 1-11.
- Morrison, L., Zembower, T.R., 2020, Antimicrobial resistance, *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*, 30 (4), 619-35.
- Mundo, J.L.M., Liu, J., Tan, Y., Zhou, H., Zhang, Z., McClements, D.J., 2020, Characterization of electrostatic interactions and complex formation of γ -polyglutamic acid (PGA) and ϵ -poly-L-lysine (PLL) in aqueous solutions, *Food Research International*, 128 108781.
- Munonde, T.S., Nomngongo, P.N., 2023, Review on Metal Chalcogenides and Metal Chalcogenide-Based Nanocomposites in Photocatalytic Applications, *Chemistry Africa*, 6 (3), 1127-43.
- Muriel Mundo, J.L., Liu, J., Tan, Y., Zhou, H., Zhang, Z., McClements, D.J., 2020, Characterization of electrostatic interactions and complex formation of γ -polyglutamic acid (PGA) and ϵ -poly-L-lysine (PLL) in aqueous solutions, *Food Research International*, 128 108781.
- Mutalik, C., Hsiao, Y.-C., Chang, Y.-H., Krisnawati, D.I., Alimansur, M., Jazidie, A., Nuh, M., Chang, C.-C., Wang, D.-Y., Kuo, T.-R., 2020, High uv-vis-nir light-induced antibacterial activity by heterostructured TiO₂-FeS₂ nanocomposites, *International journal of nanomedicine* 8911-20.
- Naghavi, M., Vollset, S.E., Ikuta, K.S., Swetschinski, L.R., Gray, A.P., Wool, E.E., Aguilar, G.R., Mestrovic, T., Smith, G., Han, C., 2024, Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050, *The lancet*, 404 (10459), 1199-226.
- Naskar, A., Kim, K.-s., 2023, Friends against the Foe: Synergistic Photothermal and Photodynamic Therapy against Bacterial Infections, *Pharmaceutics*, 15 (4), 1116.
- Nie, C., Shen, T., Hu, W., Ma, Q., Zhang, J., Hu, S., Tian, H., Wu, H., Luo, X., Wang, J., 2021, Characterization and antibacterial properties of epsilon-poly-L-lysine grafted multi-functional cellulose beads, *Carbohydrate Polymers*, 262 117902.
- Nobrega, F.L., Costa, A.R., Kluskens, L.D., Azeredo, J., 2015, Revisiting phage therapy: new applications for old resources, *Trends in microbiology*, 23 (4), 185-91.
- Olawade, D.B., Fapohunda, O., Egbon, E., Ebiesuwa, O.A., Usman, S.O., Faronbi, A.O., Fidelis, S.C., 2024, Phage therapy: A targeted approach to overcoming antibiotic resistance, *Microbial Pathogenesis* 107088.
- Overchuk, M., Weersink, R.A., Wilson, B.C., Zheng, G., 2023, Photodynamic and Photothermal Therapies: Synergy Opportunities for Nanomedicine, *ACS Nano*, 17 (9), 7979-8003.
- Öcebe, A., Kaya, İ.C., 2024, From particles to films: production of Cs₂AgBiBr₆-based perovskite solar cells and enhancement of cell performance via ionic liquid utilization at the TiO₂/perovskite interface, *Dalton Transactions*, 53 (3), 1253-64.
- Pasha, A.M.K., Hosseini, M., Fakhri, A., Gupta, V.K., Agarwal, S., 2019, Investigation of photocatalytic process for iron disulfide-bismuth oxide nanocomposites by

- using response surface methodology: structural and antibacterial properties, *Journal of Molecular Liquids*, 289 110950.
- Pourhajibagher, M., Hodjat, M., Bahador, A., 2020, Sonodynamic excitation of nanomicelle curcumin for eradication of *Streptococcus mutans* under sonodynamic antimicrobial chemotherapy: Enhanced anti-caries activity of nanomicelle curcumin, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 30 101780.
- Radovic-Moreno, A.F., Lu, T.K., Puscasu, V.A., Yoon, C.J., Langer, R., Farokhzad, O.C., 2012, Surface Charge-Switching Polymeric Nanoparticles for Bacterial Cell Wall-Targeted Delivery of Antibiotics, *ACS Nano*, 6 (5), 4279-87.
- Ramond, J.-B., Jordaan, K., Diez, B., Heinzelmann, S.M., Cowan, D.A., 2022, Microbial biogeochemical cycling of nitrogen in arid ecosystems, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 86 (2), e00109-21.
- Razavi, R., Tajik, H., Moradi, M., Molaei, R., Ezati, P., 2020, Antimicrobial, microscopic and spectroscopic properties of cellulose paper coated with chitosan sol-gel solution formulated by epsilon-poly-L-lysine and its application in active food packaging, *Carbohydrate Research*, 489 107912.
- Roy, J., Pandey, V., Gupta, I., Shekhar, H., 2021, Antibacterial Sonodynamic Therapy: Current Status and Future Perspectives, *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 7 (12), 5326-38.
- Schanofski, M., Koch, L., Schmidt, B.C., 2023, CO₂ quantification in silicate glasses using μ -ATR FTIR spectroscopy, *American Mineralogist*, 108 (7), 1346-56.
- Serri, A., Mahboubi, A., Zarghi, A., Moghimi, H.R., 2019, PAMAM-dendrimer enhanced antibacterial effect of vancomycin hydrochloride against gram-negative bacteria, *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 22 10-21.
- Shibu, E.S., Hamada, M., Murase, N., Biju, V., 2013, Nanomaterials formulations for photothermal and photodynamic therapy of cancer, *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 15 53-72.
- Spencer, A.C., Panda, S.S., 2023, DNA Gyrase as a Target for Quinolones, *Biomedicines*, 11 (2), 371.
- Sun, B., Wu, F., Zhang, Q., Chu, X., Wang, Z., Huang, X., Li, J., Yao, C., Zhou, N., Shen, J., 2021, Insight into the effect of particle size distribution differences on the antibacterial activity of carbon dots, *Journal of Colloid and Interface Science*, 584 505-19.
- Tang, Y., Qin, Z., Yin, S., Sun, H., 2021, Transition metal oxide and chalcogenide-based nanomaterials for antibacterial activities: an overview, *Nanoscale*, 13 (13), 6373-88.
- Tian, C., Zhao, N., Yang, L., Lin, F., Cai, R., Zhang, Y., Peng, J., Guo, G., 2024, The antibacterial activity and mechanism of a novel peptide MR-22 against multidrug-resistant *Escherichia coli*, *Front Cell Infect Microbiol*, 14 1334378.
- Tripathi, J., Chandrawat, G., Singh, J., Tripathi, S., Sharma, y.A., 2021, Correlation among local structure, magnetic, structural and electronic properties in polyol synthesized iron sulfide (FeS₂) nanoparticles, *Journal of Alloys and Compounds*, 861 157977.
- Uddin, T.M., Chakraborty, A.J., Khusro, A., Zidan, B.R.M., Mitra, S., Emran, T.B., Dhama, K., Ripon, M.K.H., Gajdacs, M., Sahibzada, M.U.K., 2021, Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects, *Journal of infection and public health*, 14 (12), 1750-66.
- Upmanyu, N., Malviya, V.N., 2020. Antibiotics: Mechanisms of action and modern challenges. In: *Microorganisms for Sustainable Environment and Health*. Eds: Elsevier, p. 367-82.

- Velásquez-Hernández, M.d.J., Ricco, R., Carraro, F., Limpoco, F.T., Linares-Moreau, M., Leitner, E., Wiltse, H., Rattenberger, J., Schröttner, H., Frühwirt, P., 2019, Degradation of ZIF-8 in phosphate buffered saline media, *CrystEngComm*, 21 (31), 4538-44.
- Wang, N., Wang, J., Liu, M., Ge, C., Hou, B., Liu, N., Ning, Y., Hu, Y., 2021, Preparation of FeS₂/TiO₂ nanocomposite films and study on the performance of photoelectrochemistry cathodic protection, *Scientific reports*, 11 (1), 7509.
- Wang, W.-N., Zhang, C.-Y., Zhang, M.-F., Pei, P., Zhou, W., Zha, Z.-B., Shao, M., Qian, H.-S., 2020, Precisely photothermal controlled releasing of antibacterial agent from Bi₂S₃ hollow microspheres triggered by NIR light for water sterilization, *Chemical Engineering Journal*, 381 122630.
- Wang, Y., Meng, H.-M., Song, G., Li, Z., Zhang, X.-B., 2020, Conjugated-polymer-based nanomaterials for photothermal therapy, *ACS Applied Polymer Materials*, 2 (10), 4258-72.
- Wen, S., Wu, T., Long, H., Ke, L., Deng, S., Huang, L., Zhang, J., Tan, S., 2021, Mechanism insight into rapid photodriven sterilization based on silver bismuth sulfide quantum dots, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 13 (18), 21979-93.
- Wu, G., Xu, Z., Yu, Y., Zhang, M., Wang, S., Duan, S., Liu, X., 2024, Biomaterials-based phototherapy for bacterial infections, *Frontiers in Pharmacology*, 15 1513850.
- Wu, H., Hu, S., Nie, C., Zhang, J., Tian, H., Hu, W., Shen, T., Wang, J., 2021, Fabrication and characterization of antibacterial epsilon-poly-L-lysine anchored dicarboxyl cellulose beads, *Carbohydrate Polymers*, 255 117337.
- Wu, H., Xu, N., Jiang, Z., Zheng, A., Shi, Q., Lv, R., Ni, L., Diao, G., Chen, M., 2022, Space and interface confinement effect of necklace-box structural FeS₂/WS₂ carbon nanofibers to enhance Na⁺ storage performance and electrochemical kinetics, *Chemical Engineering Journal*, 427 131002.
- Wu, Q., Tan, L., Liu, X., Li, Z., Zhang, Y., Zheng, Y., Liang, Y., Cui, Z., Zhu, S., Wu, S., 2021, The enhanced near-infrared photocatalytic and photothermal effects of MXene-based heterojunction for rapid bacteria-killing, *Applied Catalysis B: Environmental*, 297 120500.
- Xi, J., An, L., Huang, Y., Jiang, J., Wang, Y., Wei, G., Xu, Z., Fan, L., Gao, L., 2021, Ultrasmall FeS₂ nanoparticles-decorated carbon spheres with laser-mediated ferrous ion release for antibacterial therapy, *Small*, 17 (13), 2005473.
- Xiao, S., Lu, Y., Feng, M., Dong, M., Cao, Z., Zhang, X., Chen, Y., Liu, J., 2020, Multifunctional FeS₂ theranostic nanoparticles for photothermal-enhanced chemodynamic/photodynamic cancer therapy and photoacoustic imaging, *Chemical Engineering Journal*, 396 125294.
- Yamaguchi, T., Kitahara, S., Kusuda, K., Okamoto, J., Horise, Y., Masamune, K., Muragaki, Y., 2021, Current Landscape of Sonodynamic Therapy for Treating Cancer, *Cancers (Basel)*, 13 (24).
- Ye, X., Li, X., Chu, X., Wang, Z., Zuo, S., Wang, T., Yao, C., 2021, In situ construction of Fe substituted palygorskite/FeS₂ heterostructure for full-spectrum photocatalytic nitrogen fixation, *Journal of Alloys and Compounds*, 871 159542.
- Yersak, T.A., Macpherson, H.A., Kim, S.C., Le, V.D., Kang, C.S., Son, S.B., Kim, Y.H., Trevey, J.E., Oh, K.H., Stoldt, C., 2013, Solid state enabled reversible four electron storage, *Advanced Energy Materials*, 3 (1), 120-7.
- Yeshchenko, O.A., Kutsevol, N.V., Tomchuk, A.V., Khort, P.S., Virych, P.A., Chumachenko, V.A., Kuziv, Y.I., Naumenko, A.P., Marinin, A.I., 2022, Plasmonic enhancement of the antibacterial photodynamic efficiency of a zinc

- tetraphenylporphyrin photosensitizer/dextran graft polyacrylamide anionic copolymer/Au nanoparticles hybrid nanosystem, *RSC advances*, 12 (1), 11-23.
- Yin, W., Yu, J., Lv, F., Yan, L., Zheng, L.R., Gu, Z., Zhao, Y., 2016, Functionalized nano-MoS₂ with peroxidase catalytic and near-infrared photothermal activities for safe and synergetic wound antibacterial applications, *ACS Nano*, 10 (12), 11000-11.
- Ying, L., Zhu, H., Shoji, S., Fredrick, K., 2019, Roles of specific aminoglycoside-ribosome interactions in the inhibition of translation, *Rna*, 25 (2), 247-54.
- Yong, Y., Zhou, L., Gu, Z., Yan, L., Tian, G., Zheng, X., Liu, X., Zhang, X., Shi, J., Cong, W., 2014, WS₂ nanosheet as a new photosensitizer carrier for combined photodynamic and photothermal therapy of cancer cells, *Nanoscale*, 6 (17), 10394-403.
- Youf, R., Müller, M., Balasini, A., Thétiot, F., Müller, M., Hascoët, A., Jonas, U., Schönherr, H., Lemercier, G., Montier, T., 2021, Antimicrobial photodynamic therapy: Latest developments with a focus on combinatory strategies, *Pharmaceutics*, 13 (12), 1995.
- Youghbaré, S., Mutalik, C., Okoro, G., Lin, I.-H., Krisnawati, D.I., Jazidie, A., Nuh, M., Chang, C.-C., Kuo, T.-R., 2021, Emerging trends in nanomaterials for antibacterial applications, *International journal of nanomedicine* 5831-67.
- Zhang, F., Lu, Y., Schulman, D.S., Zhang, T., Fujisawa, K., Lin, Z., Lei, Y., Elias, A.L., Das, S., Sinnott, S.B., 2019, Carbon doping of WS₂ monolayers: Bandgap reduction and p-type doping transport, *Science advances*, 5 (5), eaav5003.
- Zhang, G., Hao, Z., Yin, J., Wang, C., Zhang, J., Zhao, Z., Wei, D., Zhou, H., Li, Z., 2020, FeS₂ crystal lattice promotes the nanostructure and enhances the electrocatalytic performance of WS₂ nanosheets for the oxygen evolution reaction, *Dalton Transactions*, 49 (28), 9804-10.
- Zhang, J., Guo, H., Liu, M., Tang, K., Li, S., Fang, Q., Du, H., Zhou, X., Lin, X., Yang, Y. Recent design strategies for boosting chemodynamic therapy of bacterial infections. *Exploration*, 20230087.
- Zhang, J., Liu, M., Guo, H., Gao, S., Hu, Y., Zeng, G., Yang, D., 2024, Nanotechnology-driven strategies to enhance the treatment of drug-resistant bacterial infections, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 16 (3), e1968.
- Zhang, X., Kou, J., Sun, C., 2019, A comparative study of the thermal decomposition of pyrite under microwave and conventional heating with different temperatures, *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 138 41-53.
- Zhou, Z., Li, B., Liu, X., Li, Z., Zhu, S., Liang, Y., Cui, Z., Wu, S., 2021, Recent Progress in Photocatalytic Antibacterial, *ACS Applied Bio Materials*, 4 (5), 3909-36.
- Zhuang, D., Hou, C., Bi, L., Han, J., Hao, Y., Cao, W., Zhou, Q., 2014, Sonodynamic effects of hematoporphyrin monomethyl ether on *Staphylococcus aureus* in vitro, *FEMS microbiology letters*, 361 (2), 174-80.
- Zou, J.-P., Ma, J., Luo, J.-M., Yu, J., He, J., Meng, Y., Luo, Z., Bao, S.-K., Liu, H.-L., Luo, S.-L., 2015, Fabrication of novel heterostructured few layered WS₂-Bi₂WO₆/Bi_{3.84}W_{0.16}O_{6.24} composites with enhanced photocatalytic performance, *Applied Catalysis B: Environmental*, 179 220-8.