

# Journal of Innovative Engineering and Natural Science

(Yenilikçi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Dergisi) https://dergipark.org.tr/en/pub/jiens



# Prostat kanserinde fotodinamik terapi için nadir toprak elementi katkılı MoO<sub>3</sub> nanomalzemenin sentezi, karakterizasyonu ve *in vitro* uygulaması

# ២ Haşim Özgür Tabakoğlu<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>lzmir Bakırçay Üniversitesi, Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Izmir, 35550, Türkiye. <sup>b</sup>lzmir Bakırçay Üniversitesi, Biyomedikal Teknolojiler Tasarım Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, 35550, Türkiye.

#### ÖZET MAKELE BİLGİSİ Makale Geçmişi: Fotodinamik terapi (PDT), prostat kanseri tedavisinde geleneksel yöntemlere alternatif olarak giderek daha Geliş 25 Şubat 2025 fazla önem kazanmaktadır. Özellikle fotoduyarlı maddelerin optimizasyonu ve hedefe yönelik taşıma Düzeltme 4 Haziran 2025 sistemlerinin geliştirilmesi, PDT'nin etkinliğini artırmaya yönelik temel araştırma alanları arasında yer Kabul 10 Haziran 2025 almaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, PDT'nin nanoteknoloji ile entegrasyonunun kanser hücrelerinin seçici olarak hedeflenmesini sağladığını ve sağlıklı dokulara zarar verme riskini minimize ettiğini Çevrimiçi mevcut göstermektedir. Molibden trioksit (MoO3), kimyasal stabilitesi ve ışığa duyarlı özellikleri nedeniyle tıbbi uygulamalarda dikkat çeken bir materyaldır. Farklı polimorfik yapıları sayesinde fotokimyasal etkileşimlere karşı yüksek duyarlılık sergileyen MoO3, hem fotosensitizer hem de fototermal ajan olarak kullanılabilme Anahtar Kelimeler: potansiyeline sahiptir. Nadir toprak elementleri ile katkılandığında, optoelektronik özelliklerinin değistiği ve Fotodinamik terapi fotodinamik/ fototermal etkinliğinin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, nadir toprak elementleri (Nd, Yb) ile Lazer doku etkileşimleri katkılanmış MoO3 nanopartiküllerinin prostat kanseri hücre hattı (PC3) üzerindeki fotodinamik etkileri Nanoparcacık incelenecektir. Özel olarak sentezlenen bu nanopartiküller, belirli dalga boylarındaki lazer ışınlarına maruz Lazer madde etkilesimleri bırakılarak reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve apoptotik süreçlerin tetiklenmesi açısından Molibden tri oksit değerlendirilecektir. Çalışmanın bulguları, nadir toprak elementi katkılı MoO3'ün kanser tedavisinde yenilikçi Nadir toprak elementleri

Synthesis, characterization and *in vitro* application of rare earth element-doped  $MoO_3$  nanomaterial for photodynamic therapy in prostate cancer

bir fotosensitizer olarak kullanılma potansiyelini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

### ARTICLE INFO

Article history: Received 25 February 2025 Received in revised form 4 June 2025 Accepted 10 June 2025

Available online

Keywords: Photodynamic therapy Laser tissue interactions Nanoparticle Laser matter interactions Molybdenum trioxide Rare earth elements

### ABSTRACT

Photodynamic therapy (PDT) has been gaining increasing importance as an alternative approach in prostate cancer treatment. The optimization of photosensitizers and the development of targeted delivery systems are key research areas aimed at enhancing the efficacy of PDT. Recent studies have demonstrated that integrating PDT with nanotechnology enables the selective targeting of cancer cells while minimizing damage to healthy tissues. Molybdenum trioxide (MoO<sub>3</sub>) has attracted attention in biomedical applications due to its chemical stability and light-sensitive properties. Its various polymorphic structures exhibit high sensitivity to photochemical interactions, making it a promising candidate for use as both a photosensitizer and a photothermal agent. When doped with rare earth elements, MoO<sub>3</sub> has been shown to exhibit altered optoelectronic properties and enhanced photodynamic/photothermal activity. This study investigates the photodynamic effects of MoO<sub>3</sub> nanoparticles doped with rare earth elements (Nd, Yb) on prostate cancer cells (PC3). The synthesized nanoparticles will be exposed to laser irradiation at specific wavelengths to evaluate their ability to generate reactive oxygen species (ROS) and induce apoptotic processes. The findings of this study aim to demonstrate the potential of rare-earth-doped MoO<sub>3</sub> as an innovative photosensitizer for cancer therapy.

#### I. GİRİŞ

Fotodinamik terapi (PDT), özellikle geleneksel tedavi yöntemlerinin belirgin yan etkilerinden kaçınmak isteyen hastalar için prostat kanseri tedavisinde hedefe yönelik bir seçenek olarak ortaya çıkmıştır. Son yıllarda artan sayıda çalışma, PDT'nin prostat kanseri tedavisindeki önemini vurgulamakta ve terapötik etkinliği sağlarken yan etkileri en aza indiren fotosensitizerlerin geliştirilmesine odaklanmaktadır [1]. mTHPC, motexafin lutetium ve padoporfin gibi çeşitli fotosensitizerler, belirli dalga boylarındaki ışıkla aktive edildiğinde reaktif oksijen türleri (ROS) üreterek kanser hücrelerine zarar vermektedir [2–5].

Fotodinamik terapide (PDT) karşılaşılan temel zorlukları aşmaya yönelik son gelişmeler, özellikle fotosensitizer özelliklerinin optimize edilmesi ve hedeflenmiş taşıma sistemlerinin geliştirilmesi üzerinde yoğunlaşmaktadır. Araştırmalar, nanoteknoloji ile PDT'nin entegrasyonunun sinerjik potansiyeline giderek daha fazla odaklanmakta olup, bu yaklaşım sağlıklı dokulara zarar vermeden kanser hücrelerinin daha seçici bir şekilde hedeflenmesini mümkün kılmaktadır [6–9]. Bu strateji, kişiye özel kanser tedavisi anlayışıyla da örtüşmekte olup, her fotosensitizerin moleküler davranışlarının ve özgüllüğünün dikkatlice değerlendirilmesini gerektirerek terapötik etkinliği en üst düzeye çıkarmayı amaçlamaktadır.

Molibden trioksit (MoO<sub>3</sub>), kompleks kimyasal yapısı ve kararlı kristal yapısı sayesinde tibbi uygulamalarda potansiyel bir değer sunmaktadır [10, 11]. MoO<sub>3</sub>'ün farklı polimorf yapıları, kontrollü fotokromik ve sonokimyasal etkileşimler altında güvenilir kimyasal stabilite sergileyerek terapötik süreçlerde kullanımına olanak tanımaktadır [11, 12]. MoO<sub>3</sub>'ün ışığa maruz kaldığında özellik değiştirme yeteneği hem bir fotosensitizer hem de bir fototermal tedavi ajanı olarak kullanılmasını mümkün kılmaktadır. Yapılan çalışmalar, MoO<sub>3</sub>'ün kompozit malzemelere entegre edilmesiyle güçlü antimikrobiyal özellikler sergilediğini göstermektedir [13–15].

MoO<sub>3</sub>-x nanolevhalar, yapısal ve optik özellikleri açısından karakterize edilmiş olup, özellikle yakın kızılötesi (NIR) bölgesinde önemli derecede ışık soğurma yeteneğine sahiptir. Bu özellik, derin doku penetrasyonu için avantaj sağlamaktadır [16]. PDT ve fototermal terapi (PTT) alanındaki uygulamalar, bu ajanların tek bir NIR lazer kaynağı ile aynı anda lokalize hipertermi oluşturmasını ve ROS üretmesini mümkün kılmaktadır [17].

Bu çalışmanın temel amacı, kimyasal yöntemlerle üretilen ve nadir toprak elementi Neodinum (Nd) ile katkılanmış molibden trioksit (MoO<sub>3</sub>) nanopartiküllerinin fotodinamik terapide potansiyel kullanımını araştırmaktır. Nadir toprak elementi ile katkılanmış MoO<sub>3</sub> nanopartiküllerinin belirli dalga boylarında ve yoğunluklarda lazer ışınlarına maruz bırakılmasıyla, prostat kanseri hücre hattı olan PC3 hücrelerinde apoptozun indüklenmesi hedeflenmektedir. Nadir toprak elementi katkılamasının, nanopartiküllerin fototermal ve fotodinamik özelliklerini artırarak hücre içi apoptotik süreçleri tetiklemesi beklenmektedir. Çalışma kapsamında, nanopartiküllere lazer uygulanması ile ortaya çıkan enerji transferinin kanser hücreleri üzerindeki terapötik etkileri ayrıntılı olarak incelenecektir.

#### **II. DENEYSEL METOT**

#### 2.1 Yanma Yöntemi ile MoO3-Nd Sentezi

Nadir toprak elementi katkılı MoO<sub>3</sub>, jel-yanma (sol-jel yanma) yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. Sol-jel yanma yöntemi, yüksek yüzey alanına sahip ve katalitik aktivite gösteren nanokristalin yapıların sentezinde yaygın olarak kullanılan bir tekniktir [18–20]. Bu çalışmada, yüksek saflıkta Amonyum Heptamolibdat Tetrahidrat

((NH4)6M07O24·4H2O, Merck >99%), Amonyum Nitrat (NH4NO3) ve Üre (NH2CONH2) ana öncül bileşenler olarak kullanılmıştır. Tüm reaktifler, sentez koşullarının doğruluğunu sağlamak amacıyla stokiyometrik oranlarda hassas bir şekilde tartılmıştır. Öncelikle, nitrat öncülleri kuvars bir behere alınarak 10 mL distile su içerisinde sürekli karıştırma altında çözündürülmüştür. Ardından, NH4NO3 ve NH2CONH2 çözeltiye eklenmiş ve beher, buharlaşmayı en aza indirmek amacıyla kapalı şekilde 80 °C'de manyetik karıştırıcı üzerinde 1 saat boyunca bekletilmiştir. Bu aşamada, Nd katkılı MoO3 sentezi için 0,0147 g Neodimyum (Nd) eklenmiştir. Katkı elementinin eklenmesinin ardından, beherin kapağı açılmış ve karışım, fazla suyun buharlaşmasıyla jel kıvamına ulaşana kadar aynı sıcaklıkta karıştırılmaya devam edilmiştir. Jel kıvamına ulaşan çözelti, 500 °C'ye önceden ısıtılmış kül firınına aktarılmıştır. Isıtma işlemi sırasında jel, kendi kendini sürdüren bir yanma reaksiyonuna girerek, uçucu kül formunda MoO3 nanopartiküllerinin oluşumuyla sonuçlanmıştır. Sentez sürecinin tamamlanması için elde edilen numuneler, 500 °C'de 2 saat boyunca fırında tutulmuştur. Ek olarak, sentezlenen malzemeler herhangi bir yıkama işlemine tabi tutulmamış ve ilave tavlama (ısıl işlem) adımları uygulanmamıştır. Böylece, nanoyapıların oluşan morfolojik ve yapısal özelliklerinin korunması sağlanmıştır.

#### 2.2 MoO3-Nd'nin Karakterizasyonu

#### 2.2.1 Xrd, Sem, Eds ve Uv-Vis spektral analizleri

Bu çalışmada, nadir toprak elementleri neodimyum (Nd) ile katkılanmış molibden trioksit (MoO<sub>3</sub>) nanoyapıları sentezlenmiş ve MoO<sub>3</sub>-Nd olarak adlandırılmıştır. Katkılı malzemelerin yapısal ve bileşimsel özellikleri, Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ve Enerji Dağılımı Spektroskopisi (EDS) kullanılarak detaylı bir şekilde analiz edilmiştir. X-ışını kırınımı (XRD) analizleri, 10° ile 90° arasındaki 20 aralığında ölçüm yapabilen Panalytical Empyrean Malvern difraktometresi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen kırınım verileri, kristalografik parametrelerin belirlenmesi ve faz tanımlamasının doğruluğunun sağlanması amacıyla Rietveld iyileştirme yöntemi ile detaylı olarak analiz edilmiştir. Sentezlenen numunelerin yüzey morfolojisi ve elementel bileşimi, GeminiSEM 500 taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Görüntüleme işlemi, yüksek vakum koşulları altında, 20 kV hızlandırma voltajı kullanılarak gerçekleştirilmiş ve maksimum 1.000.000x büyütme elde edilmiştir. Elektriksel iletkenliği artırmak ve görüntü kalitesini optimize etmek amacıyla, numuneler görüntüleme öncesinde ince bir altın tabakası ile kaplanmıştır. Ek olarak, numunelerin elementel bileşimi ve içerdikleri elementlerin mekânsal dağılımını belirlemek amacıyla, aynı cihaz kullanılarak enerji dağılımı X-ışını spektroskopisi (EDS) analizi gerçekleştirilmiştir [21]. UV-Vis Spektrofotometre (Cary-60, Agilent, ABD) Nd katkılı Molibden trioksit nanoparçacıklarının soğurma karakteristiğini incelemek için kullanılmıştır.

#### 2.3 Singlet Oksijen Üretim Kapasitesinin Analizi

Singlet oksijen (SO) üretim kapasitesi, 1,3-difenilizobenzofuran (DPBF) kullanılarak analiz edilmiştir. DPBF, singlet oksijen tespiti için yaygın olarak kullanılan bir prob olup (Biosynth), bu çalışmada katkılı MoO<sub>3</sub> malzemelerinin singlet oksijen üretim potansiyelini değerlendirmek amacıyla mikroplaka tabanlı deneylerde kullanılmıştır. DPBF çözeltisinin hazırlanması için, 0,4 mg DPBF tozu hassas terazide tartılmış ve homojen bir çözelti elde etmek amacıyla dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözülmüştür. Hazırlanan DPBF çözeltisi, MoO<sub>3</sub>-Nd içeren kuyucuklara hem lazer uygulaması öncesinde hem de sonrasında eklenmiştir. Lazer ışınlaması, kontrollü bir deney düzeneği kullanılarak gerçekleştirilmiş, singlet oksijen üretim potansiyeli, DPBF'nin karakteristik dalga

boyundaki absorbans değişimleri ölçülerek değerlendirilmiştir. UV-Vis spektrofotometre (Lambda 950, Perkin Elmer) kullanılarak absorbans ölçümleri gerçekleştirilmiş ve lazer uygulaması öncesi ve sonrası alınan veriler karşılaştırılmıştır. Bu analiz, katkılı MoO<sub>3</sub> malzemelerinin lazer ile aktive edildiklerinde singlet oksijen üretme kapasitesini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

#### 2.4 Hücre Kültürü

PC3 hücreleri –80 °C'de muhafaza edilmiştir. Hücre kültürü çalışmalarına başlamadan önce tam besiyeri hazırlanmış ve 44,5 mL RPMI 1640 (Sigma Aldrich, Cat No. 1640), 500 μL penisilin-streptomisin ve 5 mL fetal bovin serumu (FBS) karıştırılmıştır. Dondurulmuş hücrelerin kullanımı için, hücre süspansiyonu su banyosunda buzun yaklaşık %80'inin erimesine kadar çözülmeye bırakılmıştır. Çözülme işlemi tamamlandıktan sonra, hücre süspansiyonuna 1 mL önceden hazırlanmış besiyeri eklenmiş ve pipet yardımıyla homojenize edilmiştir. Daha sonra, homojenize edilen hücre süspansiyonu 75 cm<sup>2</sup>'lik bir kültür flaskına aktarılmış ve hücrelerin tutunmasını sağlamak amacıyla ek besiyeri ilave edilmiştir. Kültür flaskı, %5 CO<sub>2</sub> içeren, 37 °C sıcaklıkta nemlendirilmiş inkübatöre yerleştirilerek hücrelerin büyümesi sağlanmıştır.

Hücreler monolayer konfluensine ulaştığında, kültür ortamı uzaklaştırılmış ve hücreler fosfat tamponlu salin (PBS) ile yıkanmıştır. Ardından, 0.25% tripsin-EDTA solüsyonu kullanılarak hücrelerin yüzeyden ayrılması sağlanmıştır. Tripsinizasyon sonrası hücreler santrifüj edilerek çöktürülmüş, süpernatan dikkatlice uzaklaştırılmıştır. Oluşan hücre pellet'i 3 mL taze besiyerinde yeniden süspanse edilmiş ve pipetleme ile homojenize edilmiştir. Homojenize edilen hücre süspansiyonunun bir kısmı kriyoprezervasyon amacıyla kullanılmıştır. Bu süreçte, hücre süspansiyonuna kriyoprotektan olarak dimetil sülfoksit (DMSO) eklenmiş ve hazırlanan alikotlar –80 °C'de uzun süreli saklama için muhafaza edilmiştir. Geriye kalan hücreler, taze besiyeri içeren yeni bir kültür flaskına transfer edilmiş ve inkübatöre geri konularak sonraki deneyler için çoğaltılmıştır. Bu protokol, PC3 hücrelerinin canlılığını ve deneyler için uygun şekilde genişletilmesini sağlamak amacıyla uygulanmıştır.

#### 2.5 Deneyler İçin Hücrelerin Hazırlanması

Deneylerin sağlıklı bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için hücrelerin deneyden bir gün önce kuyucuklu kültür plakalarına ekilerek uygun tutunma ve adaptasyon süreçlerini tamamlamaları gerekmektedir. Bu işlem için, standart kültür koşullarında inkübe edilen hücreler öncelikle kültür flaskından alınarak pasajlama süreci uygulanır. Pasaj işlemi, daha önce açıklanan prosedüre uygun şekilde gerçekleştirilir. Pasajlanan hücre süspansiyonundan 100 µL'lik bir örnek Eppendorf tüpüne alınır ve üzerine 900 µL besiyeri eklenerek pipet yardımıyla homojenize edilir. Homojenize edilen hücre süspansiyonundan 10 µL'lik bir örnek hemositometreye yüklenerek hücre sayımı yapılır. Hücre sayısı aşağıdaki formül kullanılarak (Eş.1) hesaplanır:

$$Hucre Sayısı = \frac{(Sayım alanındaki hücre sayısı) \times 10^5}{Sayım Alanı}$$
(1)

Bu hesaplama sonucunda, deney gruplarına uygun şekilde ihtiyaç duyulan hücre sayısı belirlenerek, her kuyucukta  $5 \times 10^3$  hücre olacak şekilde ekim işlemi gerçekleştirilir. Bu süreç, deneylerin standardizasyonunu sağlamak ve hücrelerin optimum proliferasyon seviyesine ulaşmasını garanti etmek amacıyla uygulanmıştır.

# 2.6 PC3 Hücre Hattı Üzerinde In Vitro Fotodinamik Terapi Uygulaması

Bu çalışmada, 980 nm ve 1064 nm dalga boylarında ışıma yapabilen AKT lazer cihazı kullanılmıştır. (Bu lazer cihazı, Tekno-Girişim Sermaye Desteği Programı (TGSD-2012) kapsamında geliştirilmiştir.) Lazer uygulamaları doğrudan hücre kültürleri üzerine uygulanmıştır. Tüm analizlerde, lazerin hücrelere olan mesafesi (13 cm) sabit tutulmuş ve her bir deney grubuna 200 J/cm<sup>2</sup> enerji dozunda ışınlama gerçekleştirilmiştir. Bu standardizasyon, deney boyunca tutarlı tedavi koşullarının sağlanmasını ve elde edilen verilerin güvenilirliğini artırmayı hedeflemiştir.

980 nm dalga boyunun potansiyel fototermal etkisi göz önünde bulundurularak, uygulanan enerji dozunun (200 J/cm<sup>2</sup>) fotodinamik etkinliği sağlayacak ancak fototermal etkiyi indüklemeyecek sınırlar içinde kalmasına dikkat edilmiştir. Lazer ışınının hedef bölgeye uygulandığı spot çapı yaklaşık 1,3 cm olup, bu da yaklaşık 1,327 cm<sup>2</sup>'lik bir aydınlatma alanı oluşturmaktadır. Bu bilgiler doğrultusunda toplam uygulanan enerji yaklaşık 265 J olarak hesaplanmıştır. Ancak, fototermal etkinin izole edilebilmesi açısından yalnızca enerji yoğunluğu değil, kullanılan güç ve ışınlama süresi de kritik öneme sahiptir. İlgili literatür, 980 nm dalga boyunda fototermal etkilerin özellikle yüksek enerji yoğunluğu (>500 mW/cm<sup>2</sup>) ve uzun süreli ışınlamalarda ortaya çıktığını bildirmektedir [22]. Bu argümanlar dikkate alındığında lazer gücü 260 mW ve uygulama süresi 17 dakika olarak belirlenmiştir.

### 2.7 MTT Analizi

MTT (Metiltiazolil difenil tetrazolyum) testi, hücrelerin metabolik aktivitesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu çalışmada, lazer ışınlaması öncesi ve sonrasında hücrelerin metabolik aktiviteleri karşılaştırılmıştır.

Deney kapsamında, MoO<sub>3</sub>-Nd için üç farklı konsantrasyonda deney grupları oluşturulup, her bir grup 0,1 mg/mL, 0,2 mg/mL ve 0,4 mg/mL malzeme konsantrasyonlarını içermektedir. Bu deney gruplarının hazırlanabilmesi için, stok çözeltiler belirlenen oranlarda seyreltilerek istenen nihai konsantrasyonlar elde edilmiştir. Hazırlanan çözeltiler, hesaplanan miktarda malzeme ile kültür besiyerinin birleştirilmesiyle oluşturulmuş ve deneyden bir gün önce ekimi yapılan hücrelerin üzerine, eski besiyeri uzaklaştırıldıktan sonra ilave edilmiştir. Lazer uygulanacak deney gruplarında, hücreler malzeme çözeltileri ile 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresinin tamamlanmasının ardından, eski besiyeri uzaklaştırılmış, taze besiyeri eklenmiş ve lazer ışınlama işlemi başlatılmıştır. Lazer tedavisinin ardından, MTT solüsyonu hazırlanarak kuyucuklara eklenmiştir. MTT solüsyonu, Sigma Aldrich MTT formazan tozunun (MTT formazan powder) DMSO içinde çözülmesiyle elde edilmiştir. Kuyucuklara eklenen MTT solüsyonu, formazan kristallerinin oluşmasını sağlamak amacıyla 2 saat boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi tamamlandıktan sonra, MTT solüsyonu dikkatlice uzaklaştırılmış, kuyucuklara DMSO eklenerek formazan kristalleri çözündürülmüştür. UV-Vis spektrofotometre kullanılarak absorbans ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

#### 2.8 İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada elde edilen MTT hücre canlılığı verilerinin istatistiksel analizleri, grup karşılaştırmalarının güvenilir şekilde yapılabilmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Her deney grubu için üçlü tekrar (n=3) ile veri toplanmış ve

sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma (mean  $\pm$  SD) şeklinde sunulmuştur. Gruplar arası farkların anlamlı olup olmadığını belirlemek üzere tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) uygulanmıştır. ANOVA sonucunda anlamlı farklar gözlenen gruplar arasında, hangi çiftler arasında fark olduğunu belirlemek amacıyla Tukey HSD (honestly significant difference) post-hoc testi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir (p < 0,05). Grup içi karşılaştırmalarda (aynı malzemeye ait farklı konsantrasyonlar) Student t-test kullanılmış ve anlamlılık değeri p<0,05 olarak belirlenmiştir.

#### III. BULGULAR VE TARTIŞMA

#### 3.1 XRD, SEM, EDS ve UV-VIS Spektral Karakterizasyonu

Çalışmada elde edilen X-ışını kırınım (XRD) verileri, sentezlenen numunenin kristal yapısının belirlenmesi amacıyla analiz edilmiştir. Grafik (Şekil 1) üzerinde hem deneysel XRD paterni (mavi çizgi) hem de hesaplanan patern (kırmızı çizgi) yer almakta olup, bu iki desenin büyük ölçüde örtüşmesi, sentezlenen malzemenin belirlenen faza uygun olduğunu desteklemektedir. XRD verileri, Uluslararası Kristalografi Veri Merkezi (ICDD) kart numarası (96-153-7655) ile tanımlanan MoO<sub>3</sub> (Molibden Trioksit) fazına ait karakteristik piklerle uyumlu bulunmuştur.



Şekil 1. Molibden trioksitin XRD grafiği

Elde edilen kırınım deseninde, 30° civarında gözlenen en yüksek şiddetli pik, MoO<sub>3</sub> kristal yapısının en belirgin kırınım tepesini oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra, 15° ile 50° arasındaki bölgede çok sayıda keskin ve yüksek yoğunluklu piklerin tespit edilmesi, numunenin yüksek kristal yapısına sahip olduğunu göstermektedir. Kristal yapının modellenmesi ve deneysel verilerle uyumunun belirlenmesi için Rietveld Refinement yöntemi

uygulanmıştır. Bu analiz sonucunda hesaplanan model ile deneysel kırınım deseni arasındaki uyum Rp=9,5% olarak belirlenmiştir.

Bu bulgular, sentezlenen MoO<sub>3</sub> nanoyapısının yüksek kristallik düzeyine ve hedeflenen faz doğruluğuna sahip olduğunu göstermesi bakımından önemlidir. Elde edilen keskin ve yoğun kırınım pikleri, geliştirilen sentez yaklaşımının kristal yapıyı optimize ettiği ve faz saflığını sağladığını ortaya koymaktadır. Bu yapı kararlılığı, ileri uygulamalarda –özellikle fotodinamik terapi (PDT) gibi hedefli ve ışığa duyarlı tedavi stratejilerinde– fotofiziksel özelliklerin kontrolü açısından kritik öneme sahiptir.

Neodimyum (Nd) katkılanmış MoO<sub>3</sub> nanoyapılarının SEM analizi incelendiğinde, numunenin aglomere olmuş partiküllerden oluştuğu gözlemlenmektedir (Şekil 2). Bu tür aglomerasyon, genellikle yüksek sıcaklıkta sentezlenen ve oksit yapısına sahip malzemelerde karşılaşılan bir durumdur [23–25]. Ayrıca, partiküllerin düzensiz bir şekil dağılımı gösterdiği, bazı bölgelerde ise nispeten homojen bir dağılımın olduğu belirlenmiştir. Katkılamanın etkisiyle, partikül yüzeylerinde belirgin pürüzlenmeler oluştuğu ve malzemenin daha gözenekli bir yapıya kavuştuğu anlaşılmaktadır. Bu durum, katkılama işlemi sırasında kristal yapıdaki bozulmalar ve oksijen boşluklarının oluşumu ile ilişkilendirilebilir. Neodimyum katkısının malzemenin kristalleşme sürecine etkisiyle, farklı boyutlarda parçacıkların oluştuğu ve partiküllerin bir araya gelerek büyük kümeler oluşturduğu görülmektedir.



**Şekil 2. (a)**-Molibden trioksitin SEM görüntüsü: Yüzey topografyası incelendiğinde, MoO3'ün tipik lamellar (katmanlı) yapısına sahip olduğu, ancak neodimyum katkılamasının bu yapıyı belirli ölçüde değiştirdiği gözlemlenmektedir) (Partikül boyutu açısından değerlendirildiğinde, genellikle 100-500 nm aralığında değişen parçacıkların gözlemlendiği, ancak belirli bölgelerde mikron seviyesine ulaşan aglomeraların da bulunduğu tespit edilmiştir.) (b)- EDS grafiği: Yapılan tam alan taraması sonucunda elde edilen element ağırlık yüzdeleri (wt%) ve atom yüzdeleri (at%) şu şekildedir: Oksijen: %41,98 wt (%81,61 at), Molibden: %54,11 wt (%17,54 at) Neodimyum: %3,91 wt (%0,84 at). Bu veriler, numunenin büyük ölçüde Mo ve O içeren MoO3 matrisinden oluştuğunu doğrulamaktadır. Nd elementinin %3,91 wt seviyesinde tespit edilmesi, katkılama işleminin başarıyla gerçekleştirildiğini göstermektedir.

Neodimyum (Nd) ile katkılanmış Molibden Trioksit (MoO<sub>3</sub>) numunesinin EDS analizi sonucunda, elementel kompozisyon belirlenmiş ve ağırlık yüzdeleri hesaplanmıştır (Şekil 2). Analiz sonucunda, numunenin büyük oranda Mo ve O içeren MoO<sub>3</sub> matrisinden oluştuğu doğrulanmıştır. Elde edilen verilere göre, oksijen içeriğinin oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum, MoO<sub>3</sub>'ün oksijen bakımından zengin bir yapıya sahip olduğunu ve olası oksijen boşluklarının malzemenin elektronik ve optik özellikleri üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Neodimyum katkısının ağırlık yüzdesi yaklaşık %3,91 olarak belirlenmiştir. Bu oran, MoO<sub>3</sub> yapısına başarılı bir şekilde neodimyum katkılandığını ve belirlenen sentez parametrelerinin planlandığı şekilde uygulandığını göstermektedir. Ancak, atom yüzdesi açısından değerlendirildiğinde, katkının oldukça düşük seviyede olduğu görülmektedir.

UV-VIS spektrofotometri verileri, katkılı (MoO<sub>3</sub>-Nd) ve katkısız (MoO<sub>3</sub>) molibden trioksit numunelerinin optik soğurma karakteristiklerini karşılaştırmaktadır (Şekil 3). Spektrumda, belirli dalga boylarında gözlenen soğurma bantları, malzemenin elektronik geçişlerini ve katkı maddesi ile oluşan yapısal değişimleri yansıtmaktadır.



**Şekil 3.** UV-Vis spektrofotometri verileri. Katkısız MoO<sub>3</sub> spektrumunda 430 nm, 540 nm, 660 nm, 810 nm ve 910 nm dalga boylarında belirgin soğurma pikleri gözlenmektedir. Bu pikler, MoO<sub>3</sub>'un karakteristik optik geçişleriyle uyumlu olup, malzemenin geniş bant aralığında ışık absorplayabilme kapasitesini göstermektedir. Öte yandan, Nd katkılı MoO<sub>3</sub> (MoO<sub>3</sub>-Nd) spektrumunda benzer soğurma bantları korunmuş olmakla birlikte, belirli dalga boylarında kaymalar gözlenmiştir. Özellikle, 540 nm ve 660 nm bölgelerinde belirgin bir spektral kayma meydana gelmiş olup, bu durum neodimyum katkısının malzemenin bant aralığı ve enerji seviyeleri üzerindeki etkisini göstermektedir.

Soğurma spektrumundaki bu kaymalar, katkı maddesi olarak kullanılan neodimyum iyonlarının malzeme matrisine entegre olmasıyla, elektronik yapı üzerinde meydana gelen değişikliklere bağlanabilir. Nd katkısının varlığı, yerel enerji seviyelerini değiştirerek bant yapısını modüle etmekte ve soğurma kenarında spektral kaymalara neden olmaktadır. Özellikle soğurma kenarında gözlemlenen kırmızıya kayma, bant aralığının daraldığını ve katkı maddesinin yeni enerji seviyeleri tanıttığını göstermektedir. Nd katkısı, MoO<sub>3</sub>'ün d–d veya f–f geçişleriyle etkileşime girerek yeni optik geçişlere olanak tanımakta; bu durum, hem malzemenin fotonik özelliklerinde iyileşme sağlamakta hem de fotodinamik terapi uygulamaları için ışık soğurma kapasitesini artırmaktadır.

200 J/cm<sup>2</sup> lazer uygulaması sonrasında MoO<sub>3</sub> ve Nd katkılı MoO<sub>3</sub> (MoO<sub>3</sub>-Nd) nanomalzemelerinin singlet oksijen (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) üretim kapasiteleri karşılaştırılmıştır (Şekil 4). Singlet oksijen, fotodinamik terapi (PDT) süreçlerinde hücresel hasara neden olan temel reaktif oksijen türlerinden biridir. Bu nedenle, malzemelerin singlet oksijen üretme yeteneği, onların biyomedikal uygulamalardaki etkinliği açısından kritik bir parametredir.

Nd katkısının varlığı, malzemenin enerji seviyelerini değiştirerek foton absorpsiyon verimliliğini artırmakta ve dolayısıyla singlet oksijen üretim kapasitesini optimize etmektedir. Nd dopinginin lazerle aktive edilen fotokimyasal süreçler üzerindeki etkisi, malzemenin PDT uygulamalarındaki etkinliğini artırabilecek potansiyel bir avantaj sunmaktadır. Özellikle 980 nm gibi yakın kızılötesi (NIR) bölgesinde gözlenen yüksek singlet oksijen

üretimi, derin doku penetrasyonu açısından önemli olup, bu malzemenin biyomedikal uygulamalarda daha etkili kullanılabileceğini göstermektedir.



**Şekil 4.** MoO<sub>3</sub> ve Nd katkılı MoO<sub>3</sub> (MoO<sub>3</sub>-Nd) nanomalzemelerinin singlet oksijen (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) üretim kapasiteleri: Spektrumda, MoO<sub>3</sub> ve MoO<sub>3</sub>-Nd malzemelerinin belirli dalga boylarında farklı oranlarda singlet oksijen oluşturduğu görülmektedir. MoO<sub>3</sub>'ün singlet oksijen üretiminde en yüksek aktivite gösterdiği bölgeler 390 nm, 420 nm, 530 nm, 630 nm, 785 nm, 810 nm, 905 nm ve 980 nm dalga boylarında tespit edilmiştir. Ancak, Nd katkılı MoO<sub>3</sub> (MoO<sub>3</sub>-Nd) örneği ile kıyaslandığında, singlet oksijen üretiminin belirli dalga boylarında daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Özellikle 420 nm ve 810 nm bölgelerinde Nd katkısının belirgin bir artış sağladığı görülmektedir. Bu durum, neodimyum katkısının malzemenin fotokimyasal özelliklerini değiştirdiğini ve lazer uyarımı altında daha verimli bir reaktif oksijen türü üretimi gerçekleştirdiğini göstermektedir.

Nd katkılı MoO<sub>3</sub>'ün prostat kanseri hücre hattı (PC3) üzerindeki fotodinamik terapi (PDT) etkinliği MTT testi ile değerlendirilmiş ve elde edilen veriler, hem malzemenin hücresel canlılık üzerindeki etkisini hem de lazer aktivasyonu sonrası sitotoksisiteyi ortaya koymuştur (Şekil 5).



**Şekil 5.** MTT Analizi Sonuçları. Kontrol grubu, hücre canlılığının %100 olarak belirlendiği referans noktasıdır. Lazer Kontrol grubuna sadece 200 j/cm<sup>2</sup> enerji yoğunluğunda ışınlama gerçekleştirilmiştir. MoO<sub>3</sub> ve Nd katkılı MoO<sub>3</sub> kontrol gruplarında 0,1 mg/ml, 0,2 mg/ml ve 0,4 mg/ml konsantrasyonlarındaki maddelerin hücre canlılığına etkileri gözlemlenmiştir. Yıldız işareti (\*) PDT grubu hücre canlılığının kontrol grubu hücre canlılığına etkileri gözlemlenmiştir. Yıldız işareti (\*) PDT grubu hücre canlılığının kontrol grubu hücre canlılığının kontrol grubu hücre canlılıklarından anlamlı olarak farklılığını belirtmektedir. Grup içi karşılaştırmalarda (MoO<sub>3</sub> Kontrol-devamlı çizgi, Nd katkılı MoO<sub>3</sub>-büyük kesikli çizgi, PDT-küçük kesikli çizgi) seçilen madde konsantrasyonlarına bağlı bir farklılık olmadığı grafik üzerinde (**a**), (**b**) ve (**c**) ile belirtilmiştir.

Lazer Kontrol grubunda (yalnızca lazer ışınına maruz bırakılan hücrelerde) Kontrol grubuna (herhangi bir müdahalede bulunulmamış) göre anlamlı bir canlılık azalması tespit edilmemiştir. Benzer şekilde, MoO<sub>3</sub> kontrolü grubunda da hücre canlılığında Kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir, bu da MoO<sub>3</sub>'ün tek başına hücreler üzerinde belirgin bir toksisite oluşturmadığını (p>0,05) göstermektedir.

Nd katkılı MoO<sub>3</sub>'ün farklı konsantrasyonlarda (0,1, 0,2 ve 0,4 mg/mL) uygulanması sonucunda hücre canlılığında Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş (p>0,05) gözlenmemiştir. Bu durum, Nd katkılı MoO<sub>3</sub>'ün tek başına biyouyumlu olduğunu ve hücresel düzeyde toksik bir etki göstermediğini ortaya koymaktadır. Ancak, Nd katkılı MoO<sub>3</sub> ile lazer ışını uygulanarak gerçekleştirilen fotodinamik terapi (PDT) uygulamalarında tüm kontrol gruplarına göre hücre canlılığı belirgin şekilde azalmıştır (p<0,05). Özellikle 0,4 mg/mL konsantrasyonunda, hücre canlılığının %20'nin altına düştüğü belirlenmiştir ((p<0,05)).

Bu çalışmada, tüm deneysel gruplarda tutarlı karşılaştırmaların sağlanabilmesi amacıyla lazer enerji dozu sabit tutulmuştur. Ancak klinik uygulamalarda bireysel hasta farklılıkları, doku tipi, ışık penetrasyonu ve tedavi alanının büyüklüğü gibi faktörlere bağlı olarak lazer dozlarının değişkenlik gösterebileceği bilinmektedir [26]. Bu bağlamda, sabit enerji dozunda elde edilen etkilerin, farklı enerji düzeylerinde de sürdürülebilir olup olmadığının değerlendirilmesi, translasyonel araştırmalar açısından önem arz etmektedir [27]. Literatürde yer alan bazı çalışmalar, lazer enerjisi ve süresindeki değişimlerin fotodinamik etkinliği etkileyebildiğini ortaya koymaktadır [28].

#### **IV. SONUÇLAR**

Bu çalışmada, Nd katkılı MoO<sub>3</sub>'ün fotodinamik terapi (PDT) sürecindeki etkinliği incelenmiştir. Yapılan analizler, katkılamanın malzemenin yapısal ve optik özelliklerinin değiştiğini ortaya koymaktadır. SEM görüntüleri, neodimyum katkısının malzeme yüzeyinde belirgin değişimlere yol açtığını, gözenekliliği ve yüzey pürüzlülüğünü artırarak reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi açısından avantaj sağladığını göstermektedir. Elektronik yapıdaki bazı modifikasyonlar, MoO<sub>3</sub>'ün ışıkla etkileşim mekanizmalarını değiştirerek lazer ile aktive edildiğinde daha etkin hale geldiğini göstermiştir. Özellikle Nd katkılaması optik bant aralığını değiştirmiş ve bu değişim ışık soğurma kapasitesini artırarak malzemenin PDT açısından daha işlevsel hale gelmesini sağlamıştır.

*In vitro* deneyler, Nd katkılı MoO<sub>3</sub>'ün tek başına belirgin bir sitotoksisite göstermediğini, ancak lazer uygulanmasıyla PC3 hücrelerinde anlamlı düzeyde hücre ölümüne neden olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, malzemenin kontrollü bir şekilde aktive edilebileceğini ve hedeflenen bölgelerde etkili olabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Aynı zamanda, Nd katkılı MoO<sub>3</sub>'ün MoO<sub>3</sub> kontrol grubuna kıyasla daha yüksek etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bulgu, nadir toprak elementi katkılamasının fotodinamik terapi süreçlerinde verimliliği artırabileceğine işaret etmektedir.

Bu çalışmada, Nd katkılı MoO<sub>3</sub> yapılarının doğrudan biyouyumluluk testleri gerçekleştirilmemiş olsa da, literatürde benzer yapıların biyolojik sistemlerle uyumuna ilişkin umut verici bulgular bulunmaktadır. Yun ve ark. (2018), molibden oksitlerin düşük konsantrasyonlarda sitotoksik etki göstermediğini ve iyi düzeyde biyouyumluluk sergilediğini raporlamıştır [29]. Bu durum, MoO<sub>3</sub> tabanlı materyallerin biyomedikal uygulamalarda kullanım potansiyelini desteklemektedir. Benzer şekilde, Yang ve ark. (2021) tarafından yapılan bir çalışmada, MoO<sub>3</sub>'ün antibakteriyel etkinliğinin yanı sıra, insan hücrelerinde anlamlı bir toksisite oluşturmadan

fotodinamik terapi gibi biyomedikal uygulamalarda değerlendirilebileceği belirtilmiştir [30]. Bu veriler, katkı elementlerinin malzemenin biyolojik performansını olumsuz etkilemediğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, Hasan ve ark. (2020), grafen kuantum noktalarına katkılanmış nadir toprak elementlerinin biyouyumluluk profiline dikkat çekerek, nadir toprak metallerinin nanomalzemelerde biyolojik uyumu artırabileceğini bildirmiştir [31].

Bu çalışma, molibden trioksit (MoO<sub>3</sub>) esaslı nanomalzemelerin nadir toprak elementi katkılanmasıyla modifiye edilmesinin, fotodinamik terapi (PDT) potansiyeline etkisini ilk kez kapsamlı biçimde incelemesi bakımından literatüre katkı sağlamaktadır. Neodimyum (Nd) katkılı MoO<sub>3</sub> yapılarının optik özelliklerinin, ışık soğurma kapasitesi ve fotodinamik etkinlik üzerindeki etkileri daha önce detaylı olarak araştırılmamıştır. Mevcut literatürde MoO<sub>3</sub>'ün antibakteriyel ve fotokatalitik uygulamaları yaygın şekilde değerlendirilmiş olsa da, nadir toprak elementi katkılanmış versiyonlarının biyomedikal alandaki potansiyeli sınırlı sayıda çalışmada ele alınmıştır ve çoğunlukla preklinik fotodinamik uygulamalar özelinde veri sunulmamıştır [32, 33].

Bu yönüyle çalışmamızın, MoO<sub>3</sub> yapılarının modifikasyonu ile elde edilen optik ve kristal yapısal değişimleri ile bu yapıların potansiyel fotodinamik performanslarını birlikte değerlendirmesi bakımından, alandaki bilgi eksikliğini önemli ölçüde tamamladığı düşünülmektedir. Ayrıca, bu çalışma ileride geliştirilebilecek düşük toksisiteli ve etkin ışık yanıtlı yeni nesil fotouyarıcıların tasarımına yönelik bilimsel bir temel oluşturmaktadır.

Genel bir ifade ile; elde edilen sonuçlar Nd katkılı MoO<sub>3</sub>'ün ışık ile aktive edildiğinde yüksek antikanser potansiyeline sahip olduğunu ve fotodinamik terapi için güçlü bir aday materyal olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. İlerleyen çalışmalar kapsamında malzemenin fotodinamik ve varsa fototermal etkileri incelenerek klinik uygulamalara yönelik optimizasyon süreçleri geliştirilecektir.

# TEŞEKKÜR

Bu çalışma İzmir Bakırçay Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından BBAP.2022.013 nolu Bağımsız Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında desteklenmiştir. Destekleri için Doç. Dr. Nermin Topaloğlu Avşar ve Prof. Dr. Ümit Hüseyin Kaynar'a teşekkür ederim.

#### KAYNAKLAR

- 1. Gheewala T, Skwor T, Munirathinam G (2017) Photosensitizers in prostate cancer therapy. Oncotarget 8:30524–30538. <u>https://doi.org/10.18632/oncotarget.15496</u>
- Azzouzi AR, Barret E, Bennet J, et al (2015) TOOKAD® Soluble focal therapy: pooled analysis of three phase II studies assessing the minimally invasive ablation of localized prostate cancer. World Journal of Urology 33:945. <u>https://doi.org/10.1007/s00345-015-1505-8</u>
- Azzouzi A-R, Lebdai S, Benzaghou F, Stief C (2015) Vascular-targeted photodynamic therapy with TOOKAD® Soluble in localized prostate cancer: standardization of the procedure. World J Urol 33:937– 944. <u>https://doi.org/10.1007/s00345-015-1535-2</u>
- 4. Patel H, Mick R, Finlay J, et al (2008) Motexafin Lutetium-Photodynamic Therapy of Prostate Cancer: Shortand Long-Term Effects on Prostate-Specific Antigen. Clin Cancer Res 14:4869–4876. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0317
- Calixto GMF, Bernegossi J, De Freitas LM, et al (2016) Nanotechnology-based drug delivery systems for photodynamic therapy of cancer: a review. Molecules 21(3):342-360. https://doi.org/10.3390/molecules21030342.
- Jankun J (2011) Protein-based nanotechnology: Antibody conjugated with photosensitizer in targeted anticancer photoimmunotherapy. International Journal of Oncology 39:949–953. <u>https://doi.org/10.3892/ijo.2011.1110</u>

- 7. Deng Y, Zhang Q, Liu G, et al (2022) Self-Assembled PSMA-Targeted Nanoparticles Enhanced Photodynamic Therapy in Prostate Cancer. Journal of Nanomaterials 2022:8726662. https://doi.org/10.1155/2022/8726662
- 8. Liu T, Wu LY, Berkman CE (2010) Prostate-specific membrane antigen-targeted photodynamic therapy induces rapid cytoskeletal disruption. Cancer Letters 296:106–112. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.04.003
- 9. Xue Q, Zhang J, Jiao J, et al (2022) Photodynamic therapy for prostate cancer: Recent advances, challenges and opportunities. Frontiers in Oncology 12:980239. <u>https://doi.org/10.3389/fonc.2022.980239</u>
- Wang Z, Madhavi S, Lou XW (David) (2012) Ultralong α-MoO3 Nanobelts: Synthesis and Effect of Binder Choice on Their Lithium Storage Properties. J Phys Chem C 116:12508–12513. <u>https://doi.org/10.1021/jp304216z</u>
- Hanlon D, Backes C, Higgins TM, et al (2014) Production of Molybdenum Trioxide Nanosheets by Liquid Exfoliation and Their Application in High-Performance Supercapacitors. Chem Mater 26:1751–1763. <u>https://doi.org/10.1021/cm500271u</u>
- Chen J, Yang H, Chang L, et al (2007) Sonochemical preparation and characterization of photochromic MoO3 nanoparticles. Front Phys China 2:92–95. <u>https://doi.org/10.1007/s11467-007-0013-8</u>
- 13. Shafaei S, Dörrstein J, Guggenbichler JP, Zollfrank C (2017) Cellulose acetate-based composites with antimicrobial properties from embedded molybdenum trioxide particles. Letters in Applied Microbiology 64:43–50. <u>https://doi.org/10.1111/lam.12670</u>
- Zhang Y, Li D, Tan J, et al (2021) Near-Infrared Regulated Nanozymatic/Photothermal/Photodynamic Triple-Therapy for Combating Multidrug-Resistant Bacterial Infections via Oxygen-Vacancy Molybdenum Trioxide Nanodots. Small 17:2005739. <u>https://doi.org/10.1002/smll.202005739</u>
- Song G, Hao J, Liang C, et al (2016) Degradable Molybdenum Oxide Nanosheets with Rapid Clearance and Efficient Tumor Homing Capabilities as a Therapeutic Nanoplatform. Angewandte Chemie International Edition 55:2122–2126. <u>https://doi.org/10.1002/anie.201510597</u>
- Wu D, Lin T, Bai L, et al (2017) Enhanced phototoxicity of photodynamic treatment by Cx26-composed GJIC via ROS-, calcium- and lipid peroxide-mediated pathways. Journal of Biophotonics 10:1586–1596. https://doi.org/10.1002/jbio.201600255
- 17. Overchuk M, Weersink RA, Wilson BC, Zheng G (2023) Photodynamic and Photothermal Therapies: Synergy Opportunities for Nanomedicine. ACS Nano 17:7979–8003. https://doi.org/10.1021/acsnano.3c00891
- 18. Du LZ, Feng Q, Zheng HJ (2011) Sol-Gel Combustion Synthesis of Nanocrystalline Cerium (IV) Oxide Powders. Advanced Materials Research 295–297:170–174. https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.295-297.170
- Varma A, Mukasyan AS, Rogachev AS, Manukyan KV (2016) Solution Combustion Synthesis of Nanoscale Materials. Chem Rev 116:14493–14586. <u>https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00279</u>
- 20. Abrantes M, Amarante TR, Antunes MM, et al (2010) Synthesis, Structure, and Catalytic Performance in Cyclooctene Epoxidation of a Molybdenum Oxide/Bipyridine Hybrid Material: {[MoO3(bipy)][MoO3(H2O)]}n. Inorg Chem 49:6865–6873. <u>https://doi.org/10.1021/ic100479a</u>
- Souadi G, Madkhli AY, Kaynar UH, et al (2025) Photoluminescence properties and structural analysis of Tb<sup>3+</sup>-doped K<sub>3</sub>Gd(BO<sub>2</sub>)<sub>6</sub>: A first study on negative thermal quenching. Journal of Alloys and Compounds 1010:178147. <u>https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2024.178147</u>
- 22. Jung HS, Verwilst P, Sharma A, et al (2018) Organic molecule-based photothermal agents: an expanding photothermal therapy universe. Chem Soc Rev 47:2280–2297. <u>https://doi.org/10.1039/C7CS00522A</u>
- 23. Zhou J, Xu N-S, Deng S-Z, et al (2003) Large-Area Nanowire Arrays of Molybdenum and Molybdenum Oxides: Synthesis and Field Emission Properties. Advanced Materials 15:1835–1840. https://doi.org/10.1002/adma.200305528
- 24. Lithiated MoO3 Nanobelts with Greatly Improved Performance for Lithium Batteries Mai 2007 Advanced Materials Wiley Online Library. https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adma.200700883. Accessed 16 Feb 2025
- 25. One-Step Synthesis of Submicrometer Fibers of MoO3|Chemistry of Materials. https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cm031057y. Accessed 16 Feb 2025
- 26. Liu H, Lv C, Ding B, et al (2014) Antitumor activity of G-quadruplex-interactive agent TMPyP4 with photodynamic therapy in ovarian carcinoma cells. Oncology letters 8:409–413.
- 27. Karakus SH, Basarir B, Pinarci EY, et al (2013) Long-term results of half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy with contrast sensitivity changes. Eye 27:612–620.
- 28. Mohammadi Z, Sazgarnia A, Rajabi O, et al (2013) An in vitro study on the photosensitivity of 5aminolevulinic acid conjugated gold nanoparticles. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 10:382–388. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2013.03.010

- Yun Y, Shi Z, Shao J, et al (2018) Strongly Surface-Bonded MoO<sub>2</sub> @Carbon Nanocomposites by Nitrogen-Doping with Outstanding Capability for Fast and Stable Li Storage. ChemNanoMat 4:1247–1253. <u>https://doi.org/10.1002/cnma.201800302</u>
- 30. Yang Y, Li M, Zhou C, et al (2021) Laser-Induced MoO x /Sulfur-Doped Graphene Hybrid Frameworks as Efficient Antibacterial Agents. Langmuir 37:1596–1604. <u>https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c03453</u>
- Hasan MdT, Gonzalez-Rodriguez R, Lin C, et al (2020) Rare-Earth Metal Ions Doped Graphene Quantum Dots for Near-IR In Vitro/In Vivo/Ex Vivo Imaging Applications. Advanced Optical Materials 8:2000897. <u>https://doi.org/10.1002/adom.202000897</u>
- 32. Schwartz JJ, Le ST, Krylyuk S, et al (2021) Substrate-mediated hyperbolic phonon polaritons in MoO3. Nanophotonics 10:1517–1527. <u>https://doi.org/10.1515/nanoph-2020-0640</u>
- Puebla S, D'Agosta R, Sanchez-Santolino G, et al (2021) In-plane anisotropic optical and mechanical properties of two-dimensional MoO3. npj 2D Mater Appl 5:1–7. <u>https://doi.org/10.1038/s41699-021-00220-5</u>