



**MOLİBDEN TRİOKSİT VE MOLİBDEN DİSÜLFİTİN NANOPARTİKÜL
VE BULK FORMLARININ GENOTOKSİK VE SİTOTOKSİK ETKİLERİ**

Nur KORKMAZ

**DOKTORA TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2025

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

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

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

Nur KORKMAZ

16/06/2025

MOLİBDEN TRİOKSİT VE MOLİBDEN DİSÜLFİTİN NANOPARTİKÜL VE BULK FORMLARININ GENOTOKSİK VE SİTOTOKSİK ETKİLERİ

(Doktora Tezi)

Nur KORKMAZ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2025

ÖZET

Bu çalışmada, MoO_3 ve MoS_2 'nin nanopartikül ve bulk formunun in vitro genotoksik ve sitotoksik etkileri insan lenfositlerinde kromozom anormallikleri (KA), sitokinez blok mikronükleus sitom (CBMN-Cyt) ve komet testleri ile ilk kez araştırılmıştır. MoO_3 ve MoS_2 'nin hem nanopartikül hem de bulk formunun 0,1; 1; 10 ve 100 $\mu\text{g/mL}$ 'lik konsantrasyonları kullanılmıştır. KA testi, MoO_3 ve MoS_2 'nin hiçbir konsantrasyonunun kromozom anormalliği ve anormal hücre frekansını anlamlı düzeyde arttırmadığını göstermiştir. CBMN-Cyt testi sonuçlarına göre, MoS_2 'in hem nanopartikül (1, 10 ve 100 $\mu\text{g/mL}$) hem de bulk formu (1 ve 10 $\mu\text{g/mL}$) mikronükleus (MN) frekansını anlamlı düzeyde artırırken, MoO_3 MN frekansında anlamlı artışa neden olmamıştır. Bu artışın, MoS_2 nanopartiküllerinde, bulk formlarına kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. MoO_3 ve MoS_2 'in her iki formu da uygulanan hiçbir konsantrasyonda nükleer tomurcuk (NT) ve nükleoplazmik köprü (NPK) frekansını anlamlı düzeyde arttırmamıştır. Komet testi verileri, MoO_3 ve MoS_2 'nin nanopartikül ve bulk formlarının, hem 1 saatlik hem de 3 saatlik uygulamada tüm konsantrasyonlarda DNA hasarını anlamlı düzeyde artırdığını ortaya koymuştur. Her iki test maddesi de mitotik indekste düşüşe neden olmuştur. MoO_3 'ün nanopartikül (24 saat- 1 $\mu\text{g/mL}$ ve 48 saat-100 $\mu\text{g/mL}$ hariç) ve bulk formu mitotik indeksi, hem 24 hem de 48 saatlik uygulamada, tüm konsantrasyonlarda anlamlı düzeyde azaltmıştır. Benzer şekilde, MoS_2 nanopartikülleri mitotik indeksi tüm konsantrasyonlarda hem 24 saatlik (1 $\mu\text{g/mL}$ hariç) hem de 48 saatlik uygulamalarda azaltmıştır. MoS_2 'nin bulk formu ise mitotik indeksi hem 24 saatlik hem de 48 saatlik uygulamalarda 1 ve 100 $\mu\text{g/mL}$ 'lik konsantrasyonlarda azaltmıştır. Diğer yandan MoO_3 ve MoS_2 'nin uygulanan her iki partikül formu da nükleer bölünme indeksi (NBİ), % sitostaz ve sitokinez blok proliferasyon indeksi (CBPI) üzerinde anlamlı bir artışa neden olmamıştır. Bu çalışmadan elde edilen verilere göre MoO_3 ve MoS_2 'nin in vitro insan lenfositlerinde zayıf genotoksik ve sitotoksik etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte bu partiküllerin genotoksik ve sitotoksik etkilerinin değerlendirilebilmesi için farklı hücrelerde farklı test sistemleri ile daha detaylı araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Bilim Kodu : 20316
Anahtar Kelimeler : MoO_3 , MoS_2 , genotoksisite, sitotoksisite, kromozom anormallikleri, mikronükleus-sitom, komet testi.
Sayfa Adedi : 160
Danışman : Prof. Dr. Fatma ÜNAL

GENOTOXIC AND CYTOTOXIC EFFECTS OF NANOPARTICLE AND BULK
FORMS OF MOLYBDENUM TRIOXIDE AND MOLYBDENUM DISULFIDE

(Ph. D. Thesis)

Nur KORKMAZ

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

June 2025

ABSTRACT

In this study, the *in vitro* genotoxic and cytotoxic effects of nanoparticle and bulk form of MoO₃ and MoS₂ were investigated for the first time in human lymphocytes by chromosome abnormalities (CA), cytokinesis block micronucleus cytome (CBMN-Cyt), and comet assays. Concentrations of 0.1, 1, 10, and 100 µg/mL of nanoparticle and bulk forms of MoO₃ and MoS₂ were used. CA assay showed that none of the concentrations of MoO₃ and MoS₂ significantly increased the frequency of chromosome aberration and abnormal cells. According to the CBMN-Cyt assay results, both nanoparticle (1, 10, and 100 µg/mL) and bulk form (1 and 10 µg/mL) of MoS₂ significantly increased the micronucleus (MN) frequency, while MoO₃ did not cause a significant increase in MN frequency. This increase is higher in MoS₂ nanoparticles compared to their bulk forms. Neither MoO₃ nor MoS₂ caused significant increases in the nuclear bud (NBUD) and nucleoplasmic bridge frequency (NPB). Comet assay data revealed that nanoparticle and bulk forms of MoO₃ and MoS₂ significantly increased DNA damage at all concentrations in both 1h and 3h treatment. The nanoparticle (except 24h-1 µg/mL and 48h-100 µg/mL) and bulk form of MoO₃ significantly decreased the mitotic index at all concentrations, both at 24 and 48 hours of treatment. Similarly, MoS₂ nanoparticles decreased the mitotic index at all concentrations in 24h (except 1 µg/mL) and 48h treatments. The bulk form of MoS₂ decreased the mitotic index at 1 and 100 µg/mL concentrations in both 24 h and 48 h treatments. On the other hand, both particle forms of MoO₃ and MoS₂ did not cause a significant increase in nuclear division index (NDI), % cytostasis, and cytokinesis block proliferation index (CBPI). According to the data obtained from this study, it is concluded that MoO₃ and MoS₂ have weak genotoxic and cytotoxic effects on human lymphocytes *in vitro*. However, more detailed research is required in various cell types using diverse test systems to evaluate these particles' genotoxic and cytotoxic effects.

Science Code : 20316

Key Words : MoO₃, MoS₂, genotoxicity, cytotoxicity, chromosome aberrations, micronucleus-cytome, comet test.

Page Number : 160

Supervisor : Prof. Dr. Fatma ÜNAL

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca, tecrübesi ve bilgileri ile beni yönlendiren, her zaman beni destekleyen danışman hocam Prof. Dr. Fatma ÜNAL'a, bilgilerini, görüşlerini ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Deniz YÜZBAŞIOĞLU'na, bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Serkan YILMAZ'a, bu çalışmada kullandığım partiküllerin karakterizasyon işlemlerindeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Halil İbrahim ÜNAL'a ve Dr. Öğr. Üyesi Gökçe ÇALIŞ İSMETOĞLU'na, laboratuvar çalışmalarımda emeği olan ve her zaman destek olan arkadaşım Araş. Gör. Ece AKBAŞ'a, her zaman yanımda olan ve her anımda destek olan arkadaşım Süheyla Pınar Çelik'e, laboratuvarımızda yüksek lisans eğitimlerini tamamlayan, her zaman yardım ve desteklerini gördüğüm Açelya SEYREK'e, Aleyna HALICI'ya, lisansüstü öğrencisi arkadaşlarıma ve eğitimim boyunca destekleri ile her zaman yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xi
RESİMLERİN LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Nanoteknoloji, Nanopartiküller ve Mikropartiküller.....	3
2.2. Nanopartiküllerin ve Mikropartiküllerin Sınıflandırılması	5
2.2.1. Metal ve metal oksit partiküller.....	6
2.3. Nanopartiküllerin ve Mikropartiküllerin Toksik Etkileri.....	16
2.3.1. Metal bazlı partiküller.....	17
2.4. Nanopartiküllerin ve Mikropartiküllerin Genotoksik ve Sitotoksik Etkileri	20
2.4.1. Molibden	23
2.4.2. Molibden trioksit	25
2.4.3. Molibden disülfid	28
2.5. Genotoksisite ve Sitotoksisite Testleri.....	32
2.5.1. Kromozom anormallikleri (KA) testi	34
2.5.2. Sitokinezi blok mikronükleus sitom (CBMN-Cyt) testi.....	35
2.5.3. Komet testi	36

	Sayfa
3. MATERYAL VE METOT	39
3.1. Materyal	39
3.1.1. Test materyalleri.....	39
3.2. Metot	41
3.2.1. MoO ₃ ve MoS ₂ 'nin nanopartikül ve mikropartikül formlarının karakterizasyonu	41
3.2.2. Kültüre edilmiş insan periferel lenfositlerinde kromozom anormallikleri testi	44
3.2.3. Kültüre edilmiş insan periferel lenfositlerinde sitokinez blok mikronükleus sitom testi.....	44
3.2.4. İzole edilmiş insan periferel lenfositlerinde komet testi.....	45
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	47
4.1. Karakterizasyon Bulguları.....	47
4.1.1. Elektron mikroskobu analizleri	47
4.1.2. Dinamik ışık saçılımı analizleri.....	49
4.2. Kromozom Anormallikleri Testi Bulguları.....	51
4.3. Sitokinez Blok Mikronükleus Sitom Testi Bulguları	63
4.4. Komet Testi Bulguları.....	70
5. TARTIŞMA	81
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	119
KAYNAKLAR	121
ÖZGEÇMİŞ.....	159

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Test kimyasallarının elektron mikroskobu karakterizasyonu	48
Çizelge 4.2. Test kimyasallarının DLS analizi	50
Çizelge 4.3. MoO ₃ nanopartiküllerinin kromozom anormallikleri ve mitotik indeks üzerine etkisi.....	53
Çizelge 4.4. MoO ₃ mikropartiküllerinin kromozom anormallikleri ve mitotik indeks üzerine etkisi.....	54
Çizelge 4.5. MoS ₂ nanopartiküllerinin kromozom anormallikleri ve mitotik indeks üzerine etkisi.....	54
Çizelge 4.6. MoS ₂ mikropartiküllerinin kromozom anormallikleri ve mitotik indeks üzerine etkisi.....	55
Çizelge 4.7. MoO ₃ nanopartiküllerinin mikronükleus, nükleer tomurcuk ve nükleoplazmik köprü frekansları üzerine etkisi	64
Çizelge 4.8. MoO ₃ mikropartiküllerinin mikronükleus, nükleer tomurcuk ve nükleoplazmik köprü frekansları üzerine etkisi	64
Çizelge 4.9. MoS ₂ nanopartiküllerinin mikronükleus, nükleer tomurcuk ve nükleoplazmik köprü frekansları üzerine etkisi	65
Çizelge 4.10. MoS ₂ mikropartiküllerinin mikronükleus, nükleer tomurcuk ve nükleoplazmik köprü frekansları üzerine etkisi	65
Çizelge 4.11. MoO ₃ ve MoS ₂ 'nin nanopartikül ve mikropartiküllerinin nükleer bölünme indeksi, sitokinezi blok proliferasyon indeksi ve % sitostaz üzerine etkisi.....	66
Çizelge 4.12. MoO ₃ nanopartiküllerinin DNA hasarı üzerine etkisi	71
Çizelge 4.13. MoO ₃ mikropartiküllerinin DNA hasarı üzerine etkisi.....	71
Çizelge 4.14. MoS ₂ nanopartiküllerinin DNA hasarı üzerine etkisi	72
Çizelge 4. 15 MoS ₂ mikropartiküllerinin DNA hasarı üzerine etkisi	72
Çizelge 5.1. MoO ₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin genotoksik ve sitotoksik etkileri	114

Çizelge	Sayfa
Çizelge 5.2. MoO ₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin DNA hasarı üzerine etkisi	115
Çizelge 5.3. MoS ₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin genotoksik ve sitotoksik etkileri	116
Çizelge 5.4. MoS ₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin DNA hasarı üzerine etkisi	117



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 4.1. MoO ₃ NP'lerinin hidrodinamik çapının frekans eğrisi	50
Şekil 4.2. MoS ₂ NP'lerinin hidrodinamik çapının frekans eğrisi	50
Şekil 4.3. MoO ₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 24 saatlik uygulamada hücre başına düşen anormallik frekansı üzerine etkisi	55
Şekil 4.4. MoO ₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 48 saatlik uygulamada hücre başına düşen anormallik frekansı üzerine etkisi	56
Şekil 4.5. MoO ₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 24 saatlik uygulamada anormal hücre yüzdesi üzerine etkisi	56
Şekil 4.6. MoO ₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 48 saatlik uygulamada anormal hücre yüzdesi üzerine etkisi	57
Şekil 4.7. MoS ₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 24 saatlik uygulamada hücre başına düşen anormallik frekansı üzerine etkisi	57
Şekil 4.8. MoS ₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 48 saatlik uygulamada hücre başına düşen anormallik frekansı üzerine etkisi	58
Şekil 4.9. MoS ₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 24 saatlik uygulamada anormal hücre yüzdesi üzerine etkisi	58
Şekil 4.10. MoS ₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 48 saatlik uygulamada anormal hücre yüzdesi üzerine etkisi.....	59
Şekil 4.11. MoO ₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 24 saatlik uygulamasının mitotik indeks üzerine etkisi.....	59
Şekil 4.12. MoO ₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 48 saatlik uygulamasının mitotik indeks üzerine etkisi.....	60
Şekil 4.13. MoS ₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 24 saatlik uygulamasının mitotik indeks üzerine etkisi.....	60
Şekil 4.14. MoS ₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 48 saatlik uygulamasının mitotik indeks üzerine etkisi.....	61
Şekil 4.15. MoO ₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 48 saatlik uygulamada mikronükleus frekansı üzerine etkisi	67
Şekil 4.16. MoO ₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 48 saatlik uygulamada nükleer tomurcuk frekansı üzerine etkisi	67

Şekil	Sayfa
Şekil 4.17. MoS ₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 48 saatlik uygulamada mikronükleus frekansı üzerine etkisi	68
Şekil 4.18. MoS ₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 48 saatlik uygulamada nükleer tomurcuk frekansı üzerine etkisi	68
Şekil 4.19. MoO ₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 1 saatlik uygulamada komet kuyruk uzunluğu üzerine etkisi.....	73
Şekil 4.20. MoO ₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 3 saatlik uygulamada komet kuyruk uzunluğu üzerine etkisi.....	73
Şekil 4.21. MoS ₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 1 saatlik uygulamada komet kuyruk uzunluğu üzerine etkisi.....	74
Şekil 4.22. MoS ₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 3 saatlik uygulamada komet kuyruk uzunluğu üzerine etkisi.....	74
Şekil 4.23. MoO ₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 1 saatlik uygulamada komet kuyruk yoğunluğu üzerine etkisi.....	75
Şekil 4.24. MoO ₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 3 saatlik uygulamada komet kuyruk yoğunluğu üzerine etkisi.....	75
Şekil 4.25. MoS ₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 1 saatlik uygulamada komet kuyruk yoğunluğu üzerine etkisi.....	76
Şekil 4.26. MoS ₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 3 saatlik uygulamada komet kuyruk yoğunluğu üzerine etkisi.....	76
Şekil 4.27. MoO ₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 1 saatlik uygulamada komet kuyruk momenti üzerine etkisi	77
Şekil 4.28. MoO ₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 3 saatlik uygulamada komet kuyruk momenti üzerine etkisi	77
Şekil 4.29. MoS ₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 1 saatlik uygulamada komet kuyruk momenti üzerine etkisi	78
Şekil 4.30. MoS ₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 3 saatlik uygulamada komet kuyruk momenti üzerine etkisi	78

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. MoO ₃ nanopartiküllerinin TEM görüntüsü.....	39
Resim 3.2. MoO ₃ mikropartiküllerinin SEM görüntüsü	40
Resim 3.3. MoS ₂ nanopartiküllerinin SEM görüntüsü.....	40
Resim 3.4. MoS ₂ mikropartiküllerinin SEM görüntüsü	41
Resim 4.1. MoO ₃ ve MoS ₂ nanopartiküllerinin TEM görüntüsü	48
Resim 4.2. Test materyallerinin SEM görüntüsü.....	49
Resim 4.3. MoO ₃ ve MoS ₂ 'nin uygulanması sonucunda oluşan kromozom anormallikleri.....	62
Resim 4.4. MoO ₃ ve MoS ₂ 'nin uygulanması sonucunda oluşan mikronükleus, nükleer tomurcuk ve nükleoplazmik köprü içeren binükleat hücreler.....	69
Resim 4.5. MoO ₃ ve MoS ₂ 'nin uygulanması sonucunda oluşan DNA hasarının komet testi ile görünümü.....	79

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
%	Yüzde
°C	Santigrat derece
ζ	Zeta
µg/mL	Mikrogram/mililitre
µL	Mikrolitre
µM	Mikromolar
µm	Mikrometre
mA	Miliamper
mg	Miligram
mg/kg	Miligram/kilogram
mg/L	Miligram/litre
mg/mL	Miligram/mililitre
mL	Mililitre
mV	Milivolt
nm	Nanometre
rpm	Dakikada devir sayısı
V	Volt

Kısaltmalar	Açıklamalar
A549	Adenokarsinomik insan alveolar bazal epitel hücreleri
Ag	Gümüş
Al	Alüminyum
Au	Altın
BaCO ₃	Baryum karbonat
BaSO ₄	Baryum sülfat
Ca	Kalsiyum

Kısaltmalar**Açıklamalar**

CaCO₃	Kalsiyum karbonat
CBMN-Cyt	Sitokinez blok mikronükleus-sitom
CBPİ	Sitokinezi blok proliferasyon indeksi
CHO	Çin hamster yumurtalık hücreleri
CIN	Kromozomal kararsızlık
CO₃	Karbonat
CuO	Bakır oksit
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
Fe	Demir
Gd	Gadolinyum
GSH	Glutasyon
H₂O₂	Hidrojen peroksit
HeLa	İnsan servikal kanser hücre hattı
HepG2	Karaciğer hücre hattı
K	Potasyum
KA	Kromozom anormalliği
LPO	Laktoperoksidaz
Mg	Magnezyum
Mİ	Mitotik indeks
MMC	Mitomisin-C
MN	Mikronükleus
Mn	Manganez
Mn-SOD	Manganez süperoksit dismutaz
Mo	Molibden
MP	Mikropartikül
Na	Sodyum
NDİ	Nükleer bölünme indeksi
NPK	Nükleoplazmik köprü
NT	Nükleer tomurcuk
OECD	Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Teşkilatı
ROS	Reaktif oksijen türleri
Sb	Antimon

Kısaltmalar**Açıklamalar****SHE****Suriye hamster embriyonik hücreleri****Si****Silisyum****T98*****Salmonella typhimurium* suşu****THP-1****İnsan monositik hücre hattı****TiO₂****Titanyum dioksit****Zn****Çinko**

1. GİRİŞ

Son yıllarda hızla gelişen nanoteknoloji, maddelerin nanometre ölçeğinde tasarlanmasını ve üretilmesini mümkün kılan disiplinler arası bir bilim dalı olarak öne çıkmaktadır. Fizik, kimya, biyoloji, malzeme bilimi ve mühendislik gibi farklı disiplinlerin kesişim noktasında yer alan bu teknoloji; nanomalzemeler, nanoelektronik ve nanobiyoteknoloji gibi alt alanlar aracılığıyla geniş bir uygulama yelpazesi sunmaktadır. Nanoteknoloji tabanlı ürün ve malzemeler; sağlık, tarım, çevre, enerji, bilişim, savunma sanayi, gıda ve daha birçok sektörde önemli ilerlemelere ve yenilikçi çözümlere katkı sağlamıştır. Nano ölçekli yapılar, sahip oldukları benzersiz fiziksel ve kimyasal özellikler sayesinde, geleneksel malzemelere kıyasla üstün performans göstermekte ve bu sayede birçok alanda vazgeçilmez hale gelmektedir (Chandrakala, Aruna, Angajala, 2022; Demir, 2024).

Metal grubunda yer alan geçiş metalleri, sundukları üstün optik, elektronik ve kimyasal özellikler sayesinde özellikle nanoteknoloji temelli araştırmalarda en çok ilgi gören gruplardan biri haline gelmiştir. Geçiş metalleri arasında yer alan molibden, özellikle bileşik formları olan molibden trioksit ve molibden disülfid ile dikkat çekmektedir. Bu bileşikler, enerji depolama, çevre temizliği, elektronik ve biyomedikal uygulamalarda sundukları benzersiz özellikler nedeniyle yapılan araştırmalarda önemli bir odak noktası haline gelmiştir (Zhang ve diğerleri, 2022; da Silva Júnior ve diğerleri, 2023; Afridha, Prakash ve Roopan, 2025).

Ancak, molibden temelli partiküllere yönelik artan ilgi, bu partiküllerin özellikle insan sağlığı ve çevre üzerindeki potansiyel toksik etkileri konusunda bazı endişeleri de beraberinde getirmektedir. Nanopartiküller genellikle 1–100 nm, mikropartiküller ise 1–1000 µm boyut aralığında yer alan yapılardır. Her iki yapı da, biyolojik sistemlerle etkileşime girebilme ve toksik etki oluşturabilme potansiyeline sahiptir. Nanopartiküllerin küçük boyutları, yüksek yüzey alanları ve yüksek reaktivitesi, onları daha etkili kılmakla birlikte; bu özellikler, toksik etkiler açısından da daha fazla risk oluşturabilmektedir (Dağhoğlu, 2018; Abbasi, Shineh, Mobaraki, Doughty ve Tayebi 2023). Bununla birlikte bazı araştırmalar, mikropartiküllerin fizikokimyasal özellikleri nedeniyle, nanopartiküllere kıyasla daha toksik etkiler gösterebileceğini de ortaya koymaktadır (Arefi-Oskoui ve arkadaşları (2021).

Nanopartiküller ile mikropartiküllerin çevre ve canlı sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerinin henüz tam olarak anlaşılamamış olması, bu alanda yürütülen toksisite araştırmalarının bilimsel ve toplumsal açıdan önemini artırmaktadır. Yapılan bazı araştırmalar, bu maruziyetin canlılarda toksik etkiler ve özellikle genotoksik hasarlara yol açabileceğine dair bulgular sunmaktadır. Ancak literatürde, bu verilerin sayısının sınırlı olduğu ve mevcut çalışmaların çelişkili sonuçlar sunduğu gözlenmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada molibden trioksit ve molibden disülfidin nanopartikül ve bulk formlarının insan lenfositleri üzerinde oluşturduğu genotoksik ve sitotoksik etkilerin *in vitro* koşullarda değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu etkiler, insan lenfositlerinde kromozom anormallikleri, sitokinez blok mikronükleus sitom ve komet testleri bir arada kullanılarak ilk kez araştırılmıştır. Bu tez kapsamında elde edilen bulgular, molibden temelli malzemelerin olası toksik etkilerine dair bilgi sunarak hem üretici hem de tüketicilerde farkındalık oluşturulmasına, daha güvenli üretim stratejilerinin geliştirilmesine ve bu alandaki literatür eksikliğinin giderilmesine katkı sağlaması açısından büyük önem taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nanoteknoloji, Nanopartiküller ve Mikropartiküller

Nanoteknoloji, nano boyuttaki yapıların üretimi ve kontrolüne yönelik teknikleri kapsayan; kimya, mekanik, malzeme bilimi ve biyoteknoloji gibi alanlardaki gelişmelerden yararlanarak özgün malzemelerin geliştirilmesini mümkün kılan disiplinlerarası bir bilim alanıdır (Suhag, Thakur ve Thakur, 2023; Bobokulova, 2024; Wadhawan, Wadhawan, Jain ve Mehta, 2025). Nanopartiküller, boyutlarından en az biri 1–100 nm aralığında olan ve bu küçük boyutları nedeniyle özgün fiziksel ve kimyasal özellikler sergileyen yapılardır. Nanomalzemeler, yüksek yüzey/hacim oranı, belirgin kuantum etkileri ve artan yüzey enerjisi gibi özellikleri nedeniyle, daha büyük boyutlu malzemelere kıyasla daha yüksek reaktivite, kararlılık ve fonksiyonel performans gösterebilmektedir. Bu özgün özellikler, onları tıptan elektroniğe, çevre teknolojilerinden enerji sistemlerine, tarımdan gıda güvenliğine kadar birçok alanda vazgeçilmez hale getirmektedir (Dağlıoğlu, 2018; Halıcı, Seyrek, Aykan, Ünal ve Yüzbaşıoğlu, 2021; Ünal, Korkmaz, Suludere, Erol ve Yüzbaşıoğlu, 2021; Abbasi ve diğerleri, 2023; Bobokulova, 2024; Falke, Shelke, Hatwar, Bakal ve Kohale, 2024; Nazir ve diğerleri, 2024; Yeap ve diğerleri, 2024; Acharya ve diğerleri, 2025; Gupta ve diğerleri, 2025). Ayrıca nanomalzemeler, küçük boyutları sayesinde, daha büyük boyutlu malzemelere kıyasla daha kolay işlenebilmekte ve taşınabilmektedir. Bu özellik, özellikle üretim, taşıma ve uygulama süreçlerinde önemli avantajlar sağlamaktadır (Sazali, Chan ve Wong, 2023).

Nanopartiküller, çeşitli boyutlar, yapılar ve şekillerde sentezlenebilmekte olup, doğal veya sentetik malzemelerden üretilmektedir. Bu partiküller, metal, metal oksit, seramik, lipid ve polimer bazlı malzemelerden, küre, iğnemsî, silindirik ve çubuk gibi farklı morfolojilerde sentezlenebilmektedir. Bu malzemeler, nanopartiküllerin fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlı olarak farklı kullanım alanlarında önemli avantajlar sunmasını sağlamaktadır (Öztürk, Kaplan ve Çalış, 2024; Khan ve diğerleri, 2025).

Nanopartiküllerin en dikkat çekici özelliklerinden biri, boyutlarının fiziksel ve kimyasal özelliklerini etkileyebilmesidir. Bir nanopartikülün boyutu azaldıkça, yapısal özelliklerinde meydana gelen değişimler, özellikle optik davranışların kontrolü açısından büyük önem

taşımaktadır. Boyuta bağlı özellikler, elektronik, nanofotonik, sensör teknolojileri ve tıbbi teşhis ve tedavi gibi alanlarda yenilikçi uygulamaların geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (Wang ve diğerleri, 2022; Ogochukwu, Fabiyi, Aworunse, Oyewole, Isibor, 2024: 23, 40; Singh ve Rajput, 2025).

Nanopartiküller, küçük boyutları sayesinde birim hacim başına düşen yüksek yüzey alanına sahiptir ve bu özellik onları son derece reaktif hale getirmektedir. Yüksek yüzey alanı, nanopartiküllerin çevrelerindeki moleküllerle daha fazla etkileşime girerek adsorpsiyon yapmalarını veya kimyasal reaksiyonlara katılmalarını kolaylaştırmaktadır. Bu durum, özellikle katalitik süreçlerde büyük önem taşımakta ve nanopartiküllerin, daha büyük boyutlu malzemelere kıyasla daha yüksek performans sergilemelerine olanak tanımaktadır. Nanopartiküllerin katalitik etkinliği, boyutları ve yüzey kimyalarının hassas bir şekilde optimize edilmesiyle önemli ölçüde artırılabilmekte, bu da onları çeşitli kimyasal işlemler için vazgeçilmez hale getirmektedir. Boyuta bağlı özelliklerin özel yüzey kimyalarıyla birleşimi, çok sayıda bilimsel ve teknolojik alanda yenilikçi uygulamaların geliştirilmesinin önünü açmaktadır (Ogochukwu ve diğerleri, 2024: 23, 40).

Benzer şekilde, daha büyük boyut aralığında olan mikropartiküller de çok çeşitli uygulamalarda önemli roller üstlenmektedir. 1–1000 μm arasında değişen boyutlara sahip bu partiküller, özelleştirilmiş morfolojileri ve bileşimleri sayesinde çok yönlü yapılar olarak tanımlanmaktadır (Sazali, Chan ve Wong, 2023). Mikropartiküllerin sahip olduğu boyut, şekil ve gözeneklilik gibi özellikler, ilaçların iletim hızı ve salınımı, salınan tat ve aromaların kontrolü ile farmasötik uygulamalarda tedavi süresi gibi birçok parametre üzerinde etkiye sahiptir (El Itawi, Fadlallah, Perré ve Allais, 2023). Bu nedenle, mikropartiküller, hedefli ilaç taşıma, biyosensör geliştirme, biyolojik görüntüleme ve çeşitli biyomedikal araştırmalarda yaygın olarak tercih edilmektedir (Schijven, Saggiomo, Velders, Bitter, Nikiforidis, 2023). Özellikle mikroküreler, mikrokapsüller ve diğer mikrometre ölçeğindeki yapılar, geleneksel ilaç dağıtım yöntemlerine kıyasla daha yüksek terapötik ve tanısal etkinlik sunarak önemli bir alternatif haline gelmiştir. Bu sistemler, aktif bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerini ve biyolojik aktivitelerini iyileştirmek amacıyla farklı ham maddeler kullanılarak üretilebilmektedir (da Silva, de Menezes, Oliveira, Converti ve de Lima, 2023). Ayrıca, içi boş mikropartiküller; geniş iç hacimleri sayesinde farmasötik ajanlar ve gıda bileşenlerinin taşınmasında yüksek taşıma kapasiteleri ile öne çıkmaktadır (Sazali, Chan ve Wong, 2023; Schijven, Saggiomo, Velders, Bitter, Nikiforidis, 2023).

Nanoteknoloji ve mikropartiküllerin sunduğu eşsiz özellikler, bu malzemelerin farklı bilimsel ve endüstriyel alanlarda yenilikçi çözümler geliştirme potansiyelini de ortaya koymaktadır. Su arıtımı, gübre üretimi, hidrojen üretimi ve karbondioksitin metanole dönüşümü gibi süreçlerde önemli bir rol oynayan bu malzemeler, alandaki ilerlemelere katkı sağlamakla birlikte sürdürülebilir uygulamaların gelişimini de teşvik etmektedir. Bu durum, gelecekteki bilimsel ve teknolojik yeniliklerin önünü açmaktadır (Kapatel ve Sumesh, 2019; Xie ve diğerleri, 2020; Xun ve diğerleri, 2020; Hu ve diğerleri, 2021; Chandrakala, Aruna, Angajala, 2022; Wang ve diğerleri, 2022; Schijven, Saggiomo, Velders, Bitter, Nikiforidis, 2023; Ogochukwu, Fabiyi, Aworunse, Oyewole, Isibor, 2024: 23, 40; Demir, 2024; Santra, Ali, Karmakar and Chattopadhyay, 2024; Singh ve Rajput, 2025; Wang ve diğerleri, 2025).

2.2. Nanopartiküllerin ve Mikropartiküllerin Sınıflandırılması

Nanopartiküller, yapılarına göre genellikle organik, inorganik (metal, metal oksit, lipid, seramik ve yarı iletken) ve karbon bazlı olarak üç ana gruba ayrılmaktadır (Mekuye ve Abera, 2023; Eker ve diğerleri, 2024). Boyutsal yapılarına göre ise sıfır boyutlu (0D), bir boyutlu (1D), iki boyutlu (2D) ve üç boyutlu (3D) nanopartiküller olarak dört ana sınıfta incelenmektedir (Kumar, Ranjan ve Kaur, 2025). 0D nanomalzemelerde x, y ve z olmak üzere tüm boyutlar nano ölçek aralığındadır. 1D nanomalzemelerde iki boyut (x ve y) nano ölçekteyken, üçüncü boyut bu aralığın dışındadır. 2D nanomalzemeler, yalnızca bir boyutu nanometre aralığında olan, diğer iki boyutu ise daha büyük ölçekte bulunan yapılardır. 3D nanomalzemeler ise tüm boyutları nano ölçekle sınırlı olmayan, ancak nanometre boyutlarında yapı birimlerinden oluşan malzemelerdir (Mekuye ve Abera, 2023).

Nanopartiküllerin her bir türü, yapısal özelliklerine bağlı olarak farklı fizikokimyasal davranışlar sergilemekte ve bu özellikler, uygulama alanlarının belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Yüksek verimlilik ve kabul edilebilir düzeyde toksisite gibi özellikler, nanopartiküllerin belirli uygulama alanlarında tercih edilmesinde etkili faktörler arasında yer almaktadır. Bu nedenle, nanopartikül sentezinde kullanılan malzeme türü ve bu malzemelerin sınıflandırılmasına ilişkin kriterler hem bilimsel araştırmalar hem de uygulamalı çalışmalar açısından büyük önem taşımaktadır (Eker ve diğerleri, 2024).

Mikropartiküller ise yapılarına göre iki ana kategoriye ayrılmaktadır: katı ve içi boş mikropartiküller. Bu sınıflandırma, mikropartiküllerin taşıma kapasitesi, kapsülleme

yeteneği ve uygulama alanlarını doğrudan etkilemektedir. İçi boş mikropartiküller, geniş iç hacimleri sayesinde aktif bileşenlerin taşınmasında önemli avantajlar sağlarken; katı mikropartiküller, daha kontrollü salım ve yüksek stabilite gibi özellikleri nedeniyle tercih edilmektedir. Mikropartiküller, bu yapısal farklılıklar doğrultusunda, ilaç ve gen iletimi, fotodinamik ve fototermal terapi, görüntüleme, kanser hücrelerinin tespiti, kataliz, fotovoltaiik hücreler ve su ortamındaki toksik kalıntıların tespiti gibi çeşitli uygulama alanlarında kullanılmaktadır. Diğer taraftan, mikropartiküller yalnızca sentetik malzemelerden değil, aynı zamanda yenilenebilir kaynaklardan da üretilebilmektedir. Özellikler biyobazlı polimerler gibi çevre dostu materyallerin kullanımı, çevresel sürdürülebilirlik açısından önemli avantajlar sunmaktadır. Tüm bu avantajlar neticesinde, mikropartiküller; tıbbi uygulamalardan gıda endüstrisine, malzeme mühendisliğinden uzay ve havacılık endüstrisine kadar uzanan geniş bir yelpazede çeşitli uygulama alanlarına sahiptir (Schijven, Saggiomo, Velders, Bitter, Nikiforidis, 2023; Fenghua, Liqiang, Jie, Jianfang ve Songsheng, 2025; Khoe, Moayeri ve Mishra, 2025; Wang ve Chang, 2025; Wolska ve Sznitowska, 2025).

2.2.1. Metal ve metal oksit partiküller

Metal nanopartiküllerde bulunan metal iyonları, biyolojik sistemler için hayati öneme sahip bileşenlerdir (Joshi ve diğerleri, 2021). Bu nanopartiküller, daha büyük boyutlardaki formlarına kıyasla farklı fizikokimyasal özellikler sergileyerek, kuantum etkileri ve yüksek yüzey/hacim oranları sayesinde ultraviyole ve görünür ışığa karşı yüksek duyarlılık, elektriksel iletkenlik, katalitik etkinlik, kararlılık ve antibakteriyel özellikler gibi çok sayıda işlevsel avantaj sunmaktadır. Bu partiküller, biyomedikal uygulamalarda büyük bir potansiyel göstermekte ve yeni ilaç tasarımlarında önemli ilgi odağı haline gelmektedir (Joshi ve diğerleri, 2021; Mekuye ve Abera, 2023; Truong ve diğerleri, 2024).

Metal iyonlarının oksijen atomlarıyla birleşerek oluşturduğu metal oksit nanopartiküller, yüksek taşıyıcı hareketliliği, kararlılık, ayarlanabilir enerji seviyesi, biyouyumluluk ve çok işlevlilik gibi benzersiz özellikleri sayesinde, elektronik, eczacılık, gaz sensörleri, piller, manyetik depolama, güneş hücreleri, kataliz, enerji dönüşümü ve elektronik gibi pek çok alanda geniş kullanım potansiyeline sahiptir. Ayrıca, modern tıpta ilaç taşıma sistemleri, görüntüleme teknikleri ve hedefe yönelik tedavi uygulamalarındaki mevcut zorlukların aşılmasına katkı sağlayarak, tedavi etkinliğinin artırılması ve hasta sonuçlarının

iyileştirilmesi açısından son derece değerli araçlar olarak öne çıkmaktadır (Fernández-Garcia ve Rodriguez, 2007; Carrapiço, Martins, Caldeira, Mirão ve Dias, 2023; Yu ve diğerleri, 2025; Talib, Haider, Al-Musawi, Al-Joudi ve Ahmed, 2025).

Metal ve metal oksit nanopartiküller, araştırmalarda en fazla incelenen malzeme grupları arasında yer almakta olup, bu nanopartiküllerin (örneğin Cu, Ag, Pt, Au, Mg, Zn, Co, Gd, Eu, Er vb. metaller ve ZnO, TiO₂, CeO₂, Fe₃O₄, CuO, Ag₂O vb. metal oksitler) önemli terapötik faydalar sunduğu pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır. Bu partiküller, sahip olduğu özellikler ile ilaç taşıma sistemleri, biyosensörler, tanısal görüntüleme yöntemleri ve doku mühendisliği gibi çok çeşitli biyomedikal uygulamalara olanak tanımaktadır (Saygılı, Yüzbaşıoğlu ve Ünal, 2021; Radulescu ve diğerleri, 2023; Truong ve diğerleri, 2024; Stojanović ve diğerleri, 2025).

Buna ek olarak, metal ve metal oksit mikropartiküller; manyetik özelliklerini korumaları, yüksek yüzey alanı, geniş gözenek hacmi, kontrol edilebilir ortalama boyutları, düzenli morfoloji ve biyouyumluluk gibi avantajlarıyla, özellikle kanser hücreleri ve tümör dokularına yönelik hedeflenmiş ilaç salınımında etkin rol oynamaktadır (Le Renard ve diğerleri, 2011; El-Boubbou ve diğerleri, 2019). Bu partiküller, ilaç dağıtım sistemlerinde, ilaçların çözünürlüklerini artırarak biyoyararlanımlarını iyileştirmek amacıyla kullanılmaktadır (Bahadori, 2024). Metal partiküller, ayrıca elektronik, yağlayıcılar, çelik üretimi ve kataliz gibi farklı endüstriyel alanlarda önemli uygulamalara sahip olup, bu partiküller, her bir alanda sağladığı spesifik faydalarla da dikkat çekmektedir (Sobańska ve diğerleri, 2020b; Yang, Luo, Li, Zhang ve Cui, 2022; Zhou, Tong, Zhang ve Liu, 2023; Fenghua, Liqiang, Jie, Jianfang ve Songsheng, 2025).

D blok geçiş metalleri

Metal içeren birçok bileşik, tarih boyunca çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Günümüzde ise bu bileşikler, ilaç endüstrisi, tıp, uzay ve havacılık, tarım, çevre ve daha pek çok alanda da önemli roller üstlenmektedir. Canlı organizmalarda eser miktarda bulunan bazı metal elementler, moleküler düzeyde hayati işlevler yerine getirmekte, özellikle geçiş metali iyonları, birçok enzimin yapısal ve işlevsel bütünlüğünün korunmasında temel rol oynamaktadır. Bu elementler, periyodik tablonun 3. ile 12. grupları arasında yer alan ve kısmen dolu d orbitallerine sahip olan d blok geçiş metalleridir. Bu orbitaller, söz konusu

metallere kendilerine özgü elektronik, manyetik ve kimyasal özellikler kazandırmakta; bu da onları özellikle biyomedikal uygulamalarda, örneğin antikanser ajanların tasarımında, etkili araçlar hâline getirmektedir (Baile, Kolhe, Deotarse, Jain ve Kulkarni, 2015; Odularu, Ajibade ve Mbese, 2019; Sobańska ve diğerleri, 2020b; Zhou, Tong, Zhang ve Liu, 2023; Asadi, Allahyari, Rahemi ve Hussain, 2025; Fenghua, Liqiang, Jie, Jianfang ve Songsheng, 2025; Xiang, Tang, Ma ve Li, 2025). D blok geçiş metallerinin başlıca temsilcileri arasında platin, rutenyum, rodyum, paladyum, iridyum, altın, gümüş, molibden, nikel ve titanyum gibi elementler yer almaktadır (Kenny ve Marmion, 2019; Kostova, 2024; Yang ve diğerleri, 2025). Bu metaller, farklı oksidasyon basamaklarına geçebilme kapasiteleri ve biyomoleküllerle yüksek etkileşim göstermeleri sayesinde biyolojik sistemlerde dikkat çeken reaktivitelere sahiptir. Antikanser ilaç tasarımı ve geliştirilmesinde, bu elementlerin elektronik yapılarına bağlı olarak sundukları avantajlar son derece değerlidir (Odularu, Ajibade ve Mbese, 2019; Kostova, 2024). Geçiş metalleri, biyoligantlarla üç boyutlu koordinasyon bileşikleri oluşturarak hedef biyomoleküllere yönlendirilebilmekte; bu kompleksler enzim aktivitelerini artırabilmekte ve terapötik etki potansiyelini genişletebilmektedir (Odularu ve diğerleri, 2019). Geçiş metali kompleksleri, özellikle antikanser, anti-inflamatuar, antioksidan ve anti-enfektif etkiler bakımından klasik organik bileşiklere kıyasla farmasötik alanda güçlü alternatifler sunmaktadır. Bu tür metal bazlı bileşiklerin canlı sistemlerdeki etki mekanizması, organik ilaçlardan farklılık göstermekte olup, bu durum onları teşhis ve tedavi süreçlerinde benzersiz stratejiler için umut verici adaylar hâline getirmektedir (Kenny ve Marmion, 2019; Kostova, 2024). Ayrıca, geçiş metali katalizörleri kimyasal sentez süreçlerinde önemli rol oynamakta; özellikle C–N bağlarının oluşumu gibi temel reaksiyonlarda yüksek verimlilik sağlamaktadır (Sead ve diğerleri, 2025). Tüm bu özellikler bir araya geldiğinde, d-blok geçiş metalleri yalnızca biyokimyasal düzeyde değil, aynı zamanda terapötik, sentetik ve endüstriyel düzeyde de vazgeçilmez elementler olarak değerlendirilmektedir. Bu bağlamda, söz konusu partiküllerin biyomedikal araştırmalar ve endüstriyel uygulamalardaki kullanım potansiyeli giderek artmakta; bu artış, onları ilgili alanlarda daha fazla ön plana çıkarmaktadır (Baile, Kolhe, Deotarse, Jain ve Kulkarni, 2015; Odularu, Ajibade ve Mbese, 2019; Sobańska ve diğerleri, 2020b; Zhou, Tong, Zhang ve Liu, 2023; Asadi, Allahyari, Rahemi ve Hussain, 2025; Fenghua, Liqiang, Jie, Jianfang ve Songsheng, 2025; Xiang, Tang, Ma ve Li, 2025).

Molibden

Molibden (Mo), atom numarası 42 olan, periyodik tablonun 6. grubunda yer alan bir d blok geçiş metalidir. İlk kez Carl Wilhelm Scheele tarafından 1778'de keşfedilmiş ve Peter Jacob Hjelm tarafından 1781'de ilk kez izole edilmiştir. Doğada en yaygın olarak molibdenit (MoS_2) ve wulfenit (PbMoO_4) mineralleri şeklinde bulunur. Molibden, kırılğan, sert ve gümüş beyazı renkte olup, yüksek ısıya dayanıklılık özelliğine sahiptir (Lunk ve Hartl, 2017; Krithika ve Balavijayalakshmi, 2019; Odularu ve diğerleri, 2019; Dhas ve diğerleri, 2020).

Eser elementlerden biri olan molibden; tahıl taneleri, peynir, yapraklı sebzeler, baklagiller, süt, fındık gibi bitkisel kaynaklı besinlerde ve sakatat gibi hayvansal ürünlerde bulunmaktadır. Vücutta ise en çok kemikler, bezler, karaciğer ve böbreklerde depolanmakta, ayrıca akciğerler, kaslar, deri ve dalakta da düşük miktarlarda yer almaktadır (Odularu ve diğerleri, 2019). Yenidoğanlarda kordon kanı molibden düzeylerinin, annenin molibden konsantrasyonlarıyla yüksek korelasyon göstermesi, molibden bileşiklerinin plasenta bariyerini kolaylıkla geçebildiğini düşündürmektedir (Barceloux ve Barceloux, 1999). Diyetle alınan molibdenin büyük kısmı sindirimi takiben idrar yoluyla vücuttan atılmaktadır (Odularu ve diğerleri, 2019). Molibden için belirlenmiş kesin bir günlük önerilen alım miktarı bulunmamakla birlikte, 150–500 μg aralığı, 11 yaş ve üzerindeki bireyler için güvenli ve yeterli günlük alım olarak kabul edilmektedir (Lunk ve Hartl, 2017).

Molibden, canlı organizmalarda eser miktarda bulunmakla birlikte biyolojik sistemler için vazgeçilmezdir. Özellikle enzimlerin aktif bölgelerinde yer alarak, karbon, azot ve kükürt metabolizmasında görev alan birçok redoks reaksiyonunu katalize etmektedir. Hücreye molibdat formunda alınan molibden, pterin yapısıyla birleşerek molibden kofaktörü (Moco)'yu oluşturmakta ve sülfat oksidaz, ksantin dehidrogenaz ve aldehit oksidaz gibi önemli enzimlerin fonksiyonunda yer almaktadır (Mendel ve Bittner, 2006; Huang, Hu ve Zhao, 2022; Foteva ve diğerleri, 2023).

Molibdenin farklı oksidasyon basamakları (Mo^{+2} 'den ile Mo^{+6} 'ya kadar) arasında geçiş yapabilme özelliği, onun hücreye girdiğinde redoks reaksiyonlarına kolayca katılabilmesini sağlamaktadır (Terpilowska ve arkadaşları 2018; Asadi ve diğerleri, 2019). Mo içeren malzemelerin (hem nano hem de mikro boyutta), peroksidaz benzeri aktivite göstererek hücrede ROS (reaktif oksijen türleri) kontrolünde rol oynadığı bildirilmiştir (Schwarz ve

Belaidi, 2013; Rana ve diğerkleri, 2020; Duan ve diğerkleri, 2022). Bazı çalışmalar, molibden içeren metal nanopartiküllerin yalnızca nano boyutta değıl, mikro boyutlarda da antioksidan etkiler gösterebildiğini ve bu özelliklerin çeşitli biyomedikal uygulamalarda değıerlendirildiğini ortaya koymuştur. Mo içeren nanomalzemelerin, ROS'u azaltmak için gerekli olan $\cdot\text{OH}$ 'yi üretmek üzere hidrojen peroksitin (H_2O_2) ayrışmasını etkili bir şekilde katalize eden peroksidaz enzimi benzeri aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Ni ve diğerkleri, 2018; Li, Shen, Liu, Luo ve Wang, 2021; Zu ve diğerkleri, 2021; Sampath ve diğerkleri, 2022; Xiao ve diğerkleri, 2024). Molibdenin sahip olduğı özellikler, kanser tedavisinde potansiyel bir ajan olarak değıerlendirilmesini sağılamış ve bu doğrultuda yapılan araştırmalar hız kazanmıştır (Odularu ve diğerkleri, 2019; Liao ve diğerkleri, 2023; Kostova, 2024).

Molibden, antioksidan özelliklerinin yanı sıra tıbbi ve endüstriyel uygulama alanlarındaki kullanımıyla da dikkat çekmektedir. Molibden, tıbbi görüntülemede yaygın olarak kullanılan ^{99}Tc teknesyum izotopunun üretiminde, ^{99}Mo izotopunun kaynağı olarak kullanılmaktadır. Bu özellik molibdenin tıbbi alandaki kritik rolünü ortaya koymaktadır. Endüstriyel alanda ise molibden; alaşımlar, stabilizatör, katalizörler, yağılayıcılar ve yüksek ısıya dayanıklı uygulamalar başta olmak üzere birçok farklı kullanım alanına sahiptir. Bunun yanı sıra, molibdenin petrol rafinasyon süreçlerinde katalizör olarak da önemli bir rolü bulunmaktadır. Bu çok yönlü kullanım, molibdenin farklı sektörlerdeki önemli işlevini ve değıerini vurgulamaktadır (Gupta, 2017: 29, 36; Odularu ve diğerkleri, 2019; Qi, Chen, Liu ve Lv, 2024; Mouna ve diğerkleri, 2025).

Molibden trioksit

Molibden trioksit (MoO_3), çevre dostu yapısı, yer kabuğunda bol miktarda bulunması ve düşük üretim maliyeti ile yıllık 100 000 tonun üzerinde üretilen önemli bir geçiş metal oksitidir. Molibden, oksijenle reaksiyona girerek farklı molibden oksitleri oluşturabilmekte ve bu oksitler, çeşitli özel morfolojiler, yapılar ve özellikler sergileyebilmektedir (NTP [Ulusal Toksikoloji Programı], 1997; Guha ve diğerkleri, 2017; Yang H. ve diğerkleri, 2019; Xing, Cai, Cheng ve Xu, 2020; da Silva Júnior ve diğerkleri, 2023). Optik, elektronik, katalitik ve biyomedikal sistemlerdeki potansiyel uygulamalarıyla dikkat çeken bu bileşik, enerji ve çevre teknolojilerinden sağılık uygulamalarına kadar geniş bir alanda değıerlendirilmektedir (Yang H. ve diğerkleri, 2019; Xing, Cai, Cheng ve Xu, 2020; da Silva Júnior ve diğerkleri,

2023; Asadi, Allahyari, Rahemi ve Hussain, 2025; Swamy ve diğerleri, 2025; Wu ve diğerleri, 2025).

Üretim yöntemlerine bağlı olarak MoO_3 'ün sahip olduğu faz geçişleri, bu bileşiğin çeşitli uygulamalarda kullanılabilirliğini artıran temel özelliklerden biridir (Etman ve diğerleri, 2018; Ren, Sun, Cui ve Li, 2018; Muthamizh, Sengottaiyan, Jayavel ve Narayanan, 2020; Paraguay-Delgado ve diğerleri, 2020; Amba Sankar ve diğerleri, 2024). MoO_3 , biyolojik sistemlerdeki çok yönlü ve uyarlanabilir özellikleri sayesinde küresel ölçekte yoğun ilgi görmektedir. Oksidasyon durumları ve yapı manipülasyonları, bu oksitlerin elektronik özelliklerinin hassas bir şekilde kontrol edilmesini sağlar (De Castro ve diğerleri, 2017). Özellikle molibden trioksit, iyonik bileşenlerin işlenmesiyle yarı iletkenlikten metalik duruma geçiş yapabilme özelliği göstermektedir (Kumar ve Ahluwalia, 2012; Balendhran ve diğerleri, 2013).

Molibden trioksit, çelik üretimi, madencilik ve metalurji, çelik dökümhaneleri, kaynak ve diğer yüksek sıcaklık işlemlerinin yanı sıra, molibden metali ile molibden bazı kimyasalların üretiminde ara madde olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, biyositler ve fotovoltaiik teknolojiler gibi yeni ve gelişmekte olan alanlarda da önemli rol oynamaktadır (NTP, 1997; CLIMAX, 2016; Guha ve diğerleri, 2017; Erofeev ve diğerleri, 2025). MoO_3 'ün tek veya çok katmanlı yapısı, istenilen optik ve elektronik özelliklerin hassas biçimde manipüle edilmesine olanak tanımaktadır (Ramasubramaniam, Naveh ve Towe, 2011; Enyashin ve Seifert, 2012; Johari ve Shenoy, 2012; Balendhran ve diğerleri, 2013). MoO_3 ; yüksek özgül kapasite, iyonik iletkenlik, termal ve kimyasal kararlılık ile elektrokimyasal aktivite gibi özellikleri sayesinde, enerji depolama sistemleri ve diğer ileri teknolojik uygulamalarda dikkate değer bir potansiyele sahiptir (Yang ve diğerleri, 2019; Xing, Cai, Cheng ve Xu, 2020; da Silva Júnior ve diğerleri, 2023). Tüm bu nitelikler, MoO_3 'ün yalnızca teorik düzeyde değil, pratik uygulamalarda da ileri enerji teknolojilerinde değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır. MoO_3 'ün sahip olduğu potansiyel özelliklerin, pratik sistemlere başarıyla entegre edilebileceğine dair çeşitli veriler mevcuttur. Nitekim nanoyapılı MoO_3 'ün, lityum iyon pillerde anot malzemesi olarak yüksek kapasite potansiyeli taşıdığı; ayrıca süperkapasitör ve fotokataliz uygulamalarında da üstün performans sergilediği ve her iki durumda da nano formunun mikro forma kıyasla daha etkili olduğu literatürde bildirilmektedir (Sreedhara, Matte, Govindaraj ve Rao, 2013; Zhou ve diğerleri, 2015).

MoO₃; elektronik ve optoelektronik alanlarda, özellikle ekran teknolojisinde kullanılan organik ışıık yayan diyet (OLED) uygulamalarında, nano quantum dot formunda MoO_x'e indirgenerek taşıyıcı hareketliliğini artırmaktadır. Bu sayede cihaz performansını ve esnek OLED'lerin mekanik stabilitesini iyileştirirken, üretim sürecini de sadeleştirmektedir (Wu ve diğlerleri, 2025). Bununla birlikte, molibden trioksit, elektro-, termo- ve fotokromik tepkilere sahip mükemmel bir kromojenik akıllı malzeme olup; cam renginin oksidasyon/redüksiyon, sıcaklık ve elektromanyetik radyasyon gibi dış uyaranlara tepki vererek değışmesini ve uyaran ortadan kalktığında başlangıç durumuna dönmesini sağlamaktadır (Tomás, Arvizu, Zelaya-Angel ve Rodríguez, 2009; Dhanasankar, Purushothaman ve Muralidharan, 2010; Jittiarporn, Sikong, Kooptarnond ve Taweepreda, 2014). MoO₃'ün camlardaki kullanımı, cam yoğunluğunu artırmakta, yapısal sertliği ve mekanik dayanımı iyileştirmekte, böylece yüksek stres altında deformasyon riskini azaltmaktadır (Sayyed ve El-Mallawany, 2017; Issa, Ahmad, Tekin, Saddeek ve Sayyed, 2019; Sayyed ve diğlerleri, 2024). Ayrıca, beton ve Pb bazlı kalkanlama camlarıyla karşılaştırıldığında, gama ışınına karşı üstün radyasyon kalkanlama özellikleri gösterdiği de belirlenmiştir (Ersundu, Büyükyıldız, Ersundu, Şakar ve Kurudirek, 2018).

MoO₃, çeşitli endüstriyel, tarımsal ve çevresel uygulamalarda önemli potansiyele sahiptir. MoO₃'ün, fotokatalizör olarak suyun organik kirleticilerden arındırılmasında ve yakıt yağlarından kükürtün giderilmesinde başarılı olduğu; bu yönüyle sürdürülebilir enerji ve çevre temelli teknolojilere katkı sağladığı bildirilmiştir (Asadi, Allahyari, Rahemi ve Hussain, 2025; Xiang, Tang, Ma ve Li, 2025). Ayrıca, deniz suyunun güneş enerjisiyle arıtılmasında etkili olan MoO₃'ün, daha geniş bir ışık spektrumunda güçlü ışık Emilimi ve düşük yansıma özellikleri sayesinde enerji girişini artırarak organik kirleticilerin bozunmasını hızlandırdığı ve elde edilen suyun Dünya Sağlık Örgütü (WHO) içme suyu standartlarına uygun olduğu rapor edilmiştir (Xiang, Tang, Ma ve Li, 2025). Tarımsal çalışmalarda, MoO₃'ün nano formunun çimlenmeyi teşvik ettiği, endüstriyel uygulamalarda ise nano ve mikro formlarının biyodizel üretiminde yüksek verimli katalizör olarak işlev gördüğü ve mikro boyutlu MoO₃ katkısının kil bazlı seramiklerin mekanik dayanımını artırdığı bildirilmiştir (Silva Lucena de Medeiros ve diğlerleri, 2024; Figueiredo ve diğlerleri, 2025; Swamy ve diğlerleri, 2025; López, Hernández, Mocciaro, Richard ve Rendtorff, 2025).

Yapılan çalışmalar MoO₃'ün, gelecekteki uygulamalar için biyosensör ve kanser tedavisinde de umut verici özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (Augustine ve diğlerleri, 2018; Zhou

ve diğerleri, 2022). MoO_3 'ün katmanlı yapısındaki Van der Waals boşlukları, farklı konuk türleriyle kolay etkileşim sağlayarak fizikokimyasal özelliklerini ve uygulama performansını iyileştirmektedir. Bu özellik, tümöre özgü foto-gelişmiş katalitik tedavilerde kullanılmak üzere biyolojik olarak parçalanabilen nanoenzimlerin geliştirilmesini mümkün kılmaktadır. Fototermal etkiyle reaktif oksijen türleri üretimi, kanser hücrelerini yok etmeye yardımcı olmaktadır (Zhou ve diğerleri, 2022). MoO_3 'ün, apoptotik genleri aktive ederek kanser hücrelerinde hücre ölümünü tetiklediği ve tümör hücrelerinde besleyici kan damarlarının gelişimini engellediği bildirilmiştir (Anh Tran ve diğerleri, 2014; Indrakumar ve Korrapati, 2019). MoO_3 'ün yüksek yüzey alanı, termal kararlılık ve antimikrobiyal özellikleri, biyosensörler ve kanser tedavisi gibi alanlardaki etkinliğini artırarak, yenilikçi uygulamalar için güçlü bir aday olmasını sağlamaktadır (Kumari ve diğerleri, 2021; da Silva Júnior ve diğerleri, 2023; Swamy ve diğerleri, 2025). Molibden oksit nano yapıları, içi boş kürecikler, nanorodlar, nanoteller, nanotüpler ve iki boyutlu katmanlı molibden oksit nano tabakaları gibi farklı morfoloji ve boyutlarda önemli bir ilgi görmekte olup, bu malzemeler fototerapi ve ilaç dağıtımı gibi alanlarda gelecekteki uygulamalar için büyük bir potansiyel taşımaktadır (Xing ve diğerleri, 2020). MoO_3 'ün, kanserojen aromatik aminlerin tespitinde, tanımlanmasında ve kanser riskinin azaltılmasında umut verici bir uygulama olasılığı sunduğu bildirilmiştir (Meng ve diğerleri, 2024). MoO_3 , güçlü araştırma ve ticari uygulama adayları arasında yer almakta ve bu alanlarda önemli fırsatlar sunmaktadır (Concepción ve Melo, 2023).

Molibden disülfid

Geçiş metali dikalkojenitlerinden biri olan molibden disülfid, doğada molibdenit minerali formunda bulunmaktadır. Yapısında, iki kükürt katmanı arasına yerleşmiş molibden atomları yer almakta ve bu katmanlar Van der Waals kuvvetleriyle bir arada tutularak tabakalı bir yapı oluşturulmaktadır (Ke ve diğerleri, 2023). MoS_2 , farklı uygulamalarda kullanımını mümkün kılan olağanüstü özellikleri nedeniyle günümüzde ön plana çıkan bileşiklerden biridir. Bant aralığı ve kendine özgü optik ve elektronik özellikleri, onu grafen ve diğer yarı iletkenlerin yapıların yerine kullanılabilecek umut verici bir malzeme yapmaktadır (Samy, Zeng, Birowosuto ve El Moutaouakil, 2021; Getaneh, Temam, Nwanya, Ejikeme ve Ezema, 2024).

Molibden disülfid, yağlama, elektronik ve kataliz gibi çok işlevli alanlarda kullanılan bir malzemedir. MoS₂ filmleri, düşük sürtünme katsayısı ve yüksek aşınma direnci nedeniyle havacılık ve uzay sektörlerinde; uçak iniş takımları, motor bileşenleri ve uzay araçlarının hareketli parçalarında katı yağlayıcı bileşeni olarak kullanılmaktadır (Roberts, 1989; Sobańska ve diğerleri, 2020b; Samy, Zeng, Birowosuto ve El Moutaouakil, 2021; Zhou, Tong, Zhang ve Liu, 2023; Fenghua, Liqiang, Jie, Jianfang ve Songsheng, 2025). Ayrıca MoS₂, malzeme mühendisliği kapsamında farklı malzemelerin üretiminde tercih edilmekte olup havacılık, otomotiv ve mekanik endüstrisi gibi çeşitli alanlarda da uygulamaları bulunmaktadır (Wang ve Chang, 2025).

Mikro boyuttan nano boyuta geçişle birlikte yapısal ve elektronik özelliklerinde önemli değişimler gösteren MoS₂, özellikle taşıyıcı hareketliliğinin artması ve doğrudan bant aralığına sahip olması sayesinde elektronik uygulamalar açısından güçlü bir aday olarak değerlendirilmektedir. Bu partikül, katmanlar arası Van der Waals etkileşimleri sayesinde gaz algılama uygulamaları için de uygun bir platform sunmaktadır (Gupta, Chauhan ve Kumar, 2020; Sohail ve diğerleri, 2023; Anushya ve diğerleri, 2024). MoS₂, optik sensörler, biyosensörler ve özellikle Alzheimer ile kanser gibi hastalıkların tanısında kullanılan elektrokimyasal biyosensörler başta olmak üzere; lityum-iyon piller, güneş pilleri ve mikrodalga teknolojileri gibi çeşitli enerji ve elektronik uygulamalarda umut vaat eden bir malzeme olarak öne çıkmaktadır (Samy, Zeng, Birowosuto ve El Moutaouakil, 2021; Zhu ve diğerleri, 2025). MoS₂, yüksek iyonik iletkenlik, mekanik dayanıklılık ve elektriksel özellikleri sayesinde, süperkapasitör araştırmalarında en fazla ilgi gören malzemeler arasında yer almaktadır (Huang ve diğerleri, 2013; Fan, Liu, Zhang, Wu ve Wei, 2015; Zhu ve diğerleri, 2025). Ayrıca, katman sayısına bağlı olarak değişen optoelektronik özellikleri, bu malzemeyi farklı uygulama alanlarına uyarlanabilir hale getirmektedir (Sohail ve diğerleri, 2023).

Tüm bu elektronik ve enerji temelli uygulamalardaki başarıları yanında MoS₂'nin, katalitik özellikleri de dikkat çekici düzeydedir. Hidrojen, çevre dostu ve yenilenebilir bir enerji kaynağı olarak sürdürülebilir enerji sistemleri için büyük potansiyel taşımaktadır. Bu bağlamda, MoS₂, hidrojen evrimi reaksiyonlarında hem etkili hem de maliyet açısından avantajlı bir katalizör olarak ön plana çıkmaktadır (Aymerich-Armengol ve diğerleri, 2025; Shaolong, Qiao, Tianfeng, Zhanxu, 2025). Ayrıca, karbondioksitin metanole dönüşümünde olduğu gibi çevre dostu kimyasal dönüşüm süreçlerinde de önemli rol oynamaktadır (Xie ve

diğerleri, 2020; Hu ve diğerleri, 2021; Santra, Ali, Karmakar and Chattopadhyay, 2024). MoS_2 'nin yüksek fotokatalitik aktivitesi, özellikle güneş enerjisi ile su ayrıştırma, suyun arıtılması, tuzdan arındırma ve organik boyaların bozunması gibi çevresel uygulamalarda geniş kullanım olanakları sunmaktadır (Kapatel ve Sumesh, 2019; Xun ve diğerleri, 2020; Santra ve diğerleri, 2024; Wang ve diğerleri, 2025). Bununla birlikte, MoS_2 'nin sunduğu uygulama yelpazesi yalnızca enerji ve çevre alanları ile sınırlı kalmamaktadır. MoS_2 nano yapılarının asfalt kaplamaların mekanik dayanıklılığını artırıcı etkisi, bu malzemenin inşaat sektöründe de yenilikçi bir katkı maddesi olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır. MoS_2 , bu özellikleri ile enerji üretimi ve çevresel uygulamalar başta olmak üzere sürdürülebilir çözümler geliştirilmesinde güçlü bir malzeme adayı olarak dikkat çekmektedir (Zhu ve diğerleri, 2025).

Biyomedikal alanda da MoS_2 'nin sunduğu potansiyel büyük önem taşımaktadır. Nanoteknolojik gelişmeler doğrultusunda, MoS_2 temelli nanozimler; yüksek enzim benzeri aktiviteleri sayesinde sensör tasarımı, katalitik dönüşümler ve hastalık teşhisi gibi alanlarda geniş uygulama yelpazesi sunmaktadır (Zhu ve diğerleri, 2025). Söz konusu partikül, özellikle ilaç taşıma sistemlerinde, yüksek yüzey alanı, biyouyumluluğu ve çok yönlü biyofonksiyonel özellikleri sayesinde dikkat çeken bir malzeme konumundadır. MoS_2 ; tümör fototermal tedavisi, optik algılama, biyosensör tasarımı ve kanser tedavisinde etkili bir taşıyıcı sistem olarak değerlendirilmektedir (Pourmadadi ve diğerleri, 2022). Bununla birlikte, yüksek yüzey alanı ve biyomolekülleri adsorbe edebilme kapasitesi sayesinde, biyomedikal uygulamalarda umut vadeden bir yapıya sahiptir. MoS_2 'nin yüksek kolloidal stabilitesi, onu biyogörüntüleme alanında ideal bir optik prob adayı haline getirmiştir (Wang ve diğerleri, 2021; Liang ve diğerleri, 2023). MoS_2 'nin biyomedikal alandaki diğer bir önemli özelliği ise, tümör mikro ortamına seçici etkisinin olmasıdır. Yapılan çalışmalar, MoS_2 bazlı nano boyuttaki ilaçların tümör mikro ortamına seçici şekilde etki ettiğini, sağlıklı hücrelere zarar vermeden hedefli terapötik ajanların ve görüntüleme bileşenlerinin kanserli dokularda biriktiğini ortaya koymuştur. Sahip olduğu bu özellikler ile MoS_2 'nin hedefe yönelik kanser tedavi stratejilerinde kullanılabilirliği önemli bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır (Harini ve diğerleri, 2023).

2.3. Nanopartiküllerin ve Mikropartiküllerin Toksik Etkileri

Bilim ve teknolojiye yaşanan gelişmeler, özellikle nanoteknoloji alanındaki ilerlemeler, nanomalzemelerin hijyen, tıp, tarım ve gıda vb. birçok alanda kullanımını hızla artırmıştır. Nanopartiküller, benzersiz fizikokimyasal özellikleri nedeniyle günlük yaşamda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu durum insan sağlığı ve çevre açısından çeşitli güvenlik endişelerini de beraberinde getirmektedir. Bu nedenle, nanopartiküllerin potansiyel toksik etkilerinin kapsamlı bir şekilde araştırılması, olası sağlık ve çevre risklerinin erken aşamada belirlenip kontrol altına alınabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Ali, 2023; Alizadeh, Qarachal ve Sheidaee, 2025).

Nanopartiküller, vücuda farklı yollarla, özellikle deri gözenekleri, solunum yolu, sindirim yolu ve intravenöz yol gibi çeşitli giriş kanallarıyla girebilmektedir (Jamuna ve Ravishankar, 2014; Sajid ve diğerleri, 2015). Bu partiküller, kalp, karaciğer, dalak, böbrek ve beyin gibi organlarda birikebilmektedir (Sengul ve Asmatulu, 2020). Özellikle 10 nm'den küçük nanopartiküller, gaz fazındaki maddelere benzer özellikler göstererek insan dokularından kolayca geçebilmekte ve hücrelerin biyokimyasal ortamını bozarak biyolojik etkiler oluşturabilmektedir (Rathore, Suhag, Wan, Thakur ve Thakur, 2023: 433, 456). Nanopartiküller, sinerjik etkiler de gösterebilmekte, özellikle hücre içi ilaç dağıtım sistemlerinde önemli roller üstlenebilmektedir. Nanopartiküllerin morfolojisi, boyutu, yüzey alanı ve kimyasal özellikleri, bu partiküllerin canlı sistemler içerisindeki translokasyonunu etkileyebilmektedir (Nanda ve Yi, 2024). Ayrıca, nanopartiküllere maruziyet, reaktif oksijen türlerinin üretimini artırarak oksidatif stres, protein hasarı, hücre zarında bozulma ve DNA hasarına yol açabilmektedir (Sengul ve Asmatulu, 2020; Cao ve diğerleri, 2025).

Nanopartiküllerin çevre ve ekosistemler üzerindeki etkileri de önemli bir araştırma konusudur. Nanopartiküller, çevresel ve mesleki maruziyetler sırasında vücuda özellikle koku alma yolu aracılığıyla girebilmektedir. Bu partiküller, Alzheimer, Parkinson hastalığı ve diğer nörodejeneratif bozukluklarla ilişkilendirilmiş olup, oksidatif stres, nöroinflamasyon ve hücre ölümüne yol açabilmektedir (Borikar ve diğerleri, 2024: 421, 438). Ayrıca çevresel faktörler, nanopartiküllerin toksik etkilerinde değişimlere yol açabilmektedir (Uboldi ve diğerleri, 2016; Yang ve diğerleri, 2024). Yapılan karşılaştırmalı toksisite çalışmaları, nanopartiküllerin toksisitesinin, şekil, boyut, yüzey alanı, yüzey yükü, çözünürlük ve diğer fizikokimyasal özelliklere doğrudan bağlı olmadığını ortaya koymuştur.

Ayrıca, biyomedikal uygulamalarda nanopartiküllerin kullanımı, potansiyel sağlık riskleri ve olumsuz etkilerin belirsizliği nedeniyle bazı endişelere yol açmaktadır (Arefi-Oskoui ve arkadaşları 2021; Abbasi ve diğerleri, 2023; Ali, 2023; Zou ve diğerleri, 2024).

Benzer şekilde, mikropartiküllerin toksik etkileri de ciddi endişelere yol açmaktadır. Mikropartiküllerin toksik etkilerini belirleyen başlıca faktörler arasında partiküllerin boyutu, şekli, kimyasal bileşimi ve maruziyet süresi bulunmaktadır (Shanley ve diğerleri, 2023). Yapılan çalışmalar, hücresel ve çevresel kaynaklı mikropartiküllerin vücutta birikerek doku inflamasyonu ile ilişkili pek çok hastalık ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Bu partikül kaynaklı hastalıklar arasında eklem, akciğer, böbrek, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar bulunmaktadır (Rashidi, Wicks ve Vince, 2020). Mikrometre boyutundaki partiküller, özellikle akciğerlerde birikme eğilimi gösterirken, nanopartiküller genellikle daha hızlı dolaşıma geçebilmektedir. Bu veriler, nanopartiküllerin ve mikropartiküllerin sağlık üzerindeki potansiyel etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde incelemek için daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir (da Silva ve diğerleri, 2020; Fröhlich, 2024; Kuntic ve diğerleri, 2024).

2.3.1. Metal bazlı partiküller

Metal nanopartiküller, özgün fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle çeşitli alanlarda yoğun ilgi görmekte ve geniş uygulama alanı bulmaktadır. Bununla birlikte, bu partiküllerin potansiyel sağlık risklerinin dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir (Wang ve diğerleri, 2024). Metalik NP'lerin farmakokinetiği, partikül türü, boyutu, yüzey yükü, yüzey kaplaması, protein bağlanması, maruz kalma yolu, dozu ve türe bağlı olarak değişmektedir. Bu partiküllerin kandaki yarı ömrü kemirgenlerde büyük hayvanlara göre daha kısa olup, intravenöz ve oral maruziyetlerde farklılık gösterebilmektedir. Oral, dermal veya inhalasyon yoluyla emilim oranı genellikle düşüktür. Ancak nanopartiküllerin küçük boyutları, yüzey yükleri ve uygun kaplama özellikleri, bu emilim oranını artırabilmektedir. Metalik NP'ler vücutta dağılabilmekte, karaciğer, dalak ve lenf düğümünde birikebilmekte ve vücutta uzun süre kalabilmektedir (Lin, Monteiro-Riviere ve Riviere, 2015). Ayrıca, böbrekler, NP'lerin vücutta birikmesi nedeniyle toksik bozulmalara karşı duyarlılık gösterebilmektedir (Waris ve diğerleri, 2024). Metalik NP'lerin organlarda birikme ve kan-beyin bariyerini geçme yetenekleri hem hayvanlar hem de insanlar için potansiyel sağlık riskleri oluşturabilmektedir (Wang ve diğerleri, 2024).

Metal ve metal oksit nanopartiküllerinin toksisite mekanizması, büyük ölçüde; konsantrasyona, metal türüne ve maruz kalma yoluna bağlı olarak reaktif oksijen türleri üretimiyle ilişkilidir. Metal ve metal oksit NP'ler, korozyon, fotokimya ve yüzey kusurlarıyla ilgili süreçler ve reaksiyonlar yoluyla ROS oluşturabilmektedir. Biyomoleküller gibi düzenli ligantlar metalik NP yüzeyleriyle etkileşime girebilmekte ve yüzey yükü, yüzey bileşimi, çözünme davranışı ve kolloidal kararlılık gibi özellikleri değiştirerek ROS üretme yeteneklerini etkileyebilmektedir (Kessler, Hedberg, Blomberg, Odnevall, 2022; Takhar ve Singh, 2025). Metalik bir nanomalzemenin toksisitesi; oksidasyon durumuna, ligantlara, çözünürlüğe ve morfolojiye bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir (Sengul ve Asmatulu, 2020).

Metalik mikropartiküllerin de nanopartiküller gibi vücutta birikebildiği ve bu birikimlerin çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle, metalik mikropartiküllerin toksik etkileri günümüzde dikkat çeken bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır. Kronik hipertrofik rinitli hastaların mukoza örneklerinde kontrol grubuna kıyasla mikron boyutlu TiO_2 , karbon bazlı bileşikler, CaCO_3 , $\text{Ca (Fe, Mg, Mn) (CO}_3)_2$, MgCO_3 , Fe_2O_3 , BaSO_4 , FeCO_3 ve Al ve Si bileşikleri tespit edilmiş ve bu tür kimyasal bileşiklerin bireyin genel sağlık durumunu etkilediği ve sadece kronik hipertrofik rinitin değil başka hastalıkların da altında yatan sebep olabileceği bildirilmiştir (Čabanová ve diğerleri, 2021). Metal partiküllerin sunduğu avantajlar değerlendirildiğinde, biyoyumlulukları ve toksisite profillerine yönelik daha kapsamlı araştırmaların yapılması, bu materyallerin güvenli bir şekilde kullanılabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Lin ve diğerleri, 2015; Mirshafa ve diğerleri, 2018; Čabanová ve diğerleri, 2021; Wang ve diğerleri, 2024).

Molibden bazlı partiküller

Esansiyel metallerin vücutta optimal düzeyde bulunması, biyolojik işlevlerin düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. Ancak, bu metallerin eksikliği veya aşırı düzeyde alımı, organizmada bir dizi hastalığın gelişimine yol açabilir. Redoks aktif metallerin homeostazının bozulması, nörolojik bozukluklar (Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalıkları), kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve diyabet gibi ciddi rahatsızlıklarla ilişkilendirilmiştir (Jomova ve diğerleri, 2022). Molibden, bu esansiyel metallerden biri olup, pek çok bileşiğin yapısında yer almakta ve organizma tarafından kolaylıkla

emilebilmektedir (Mendel ve Bittner, 2006; Huang, Hu ve Zhao, 2022; Foteva ve diğ erleri, 2023).

İnsanlarda, oral alımdan sonra molibdenin emilim oranı %28-77 arasında değışmektedir. Ayrıca, molibdenin idrarla atılım oranı, alınan toplam dozun %17-80'ine kadar ulaşmaktadır. Solunum yoluyla alınan molibdenin de vücutta emildiğı ve özellikle böbrek ve karaciğ er gibi organlarda birikim gösterdiği bildirilmektedir ((Vysko il ve Viau, 1999; Pandey, Kumar, Singh ve Srivastava, 2002; Albin ve Oskarsson, 2022: 601, 614). Ayrıca, yapılan çalışmalar, molibdenin pulmoner maruziyet sonrasında özellikle böbrek, karaciğ er, kemik, adrenal bezler, yağ dokusu ve omentumda yüksek konsantrasyonlara ulaşabildiğini ortaya koymaktadır. Molibdenin plasentayı geçebileceğı ve fetüs üzerinde etkiler oluşturabileceğı de bildirilmektedir (European Commission (Avrupa Komisyonu), 2000; Avrupa Gıda Güvenliğı Otoritesi (EFSA), 2019).

Molibden içeren ilaçların uzun süreli terapötik kullanımı, bu elementin organizmada birikmesine ve buna bağılı olarak toksisite riski oluşmasına neden olabilir. Ancak, Sprague Dawley sı anlarıyla yapılan çalışmalarda, toksik etkilere dair belirgin bir davranışsal değışiklik veya klinik patoloji gözlenmemiştir. Bununla birlikte, söz konusu araştırmalar, molibdenin dalak, beyin ve testislerde zamanla artan şekilde birikebileceğini ortaya koymuştur. Uzun süreli maruziyetin, hücresel işlevlerde olumsuz patofizyolojik değışimlere yol açma potansiyeli bulunmaktadır (Foster ve diğ erleri, 2022). Bunun yanı sıra, molibden içeren metal kalça protezlerinden salınan metal iyonlarının, lokal ve sistemik doku toksisitesine, aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ve inflamasyona neden olabileceğı rapor edilmiştir. Kas içi implantları olan hayvanlarda metal birikimi, karaciğ er ve böbrekte tespit edilmiştir (Jakobsen ve diğ erleri, 2007). Molibdenin, oksidatif stresin ind klediğı reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi yoluyla karaciğ er hasarına neden olabileceğı bildirilmiştir. Bu süreçte, serbest radikaller, hücresel organellerin zarlarında bulunan makromoleküllerle kovalent bağılar oluşturabilmektedir. Karaciğ er hasarı, bu tür ROS etkilerinin artışı ile kolaylaşabilir ve hücresel antioksidan savunma sistemlerinin tükenmesiyle tetiklenebilir (Teschke, 2022). Molibden trioksit nanoparçacıkları (<100 nm), *in vivo* toksisiteye yol açarak karaciğ er ve üreme organları başta olmak üzere çeşitli dokularda patolojik değışikliklere neden olabilmektedir. Bu nanoparçacıklar, hayvanlarda organellerin zarar görmesine, kan parametrelerinin bozulmasına ve hayvan ölümlerine yol açabilmektedir (Zaitseva ve diğ erleri, 2022; Zemlyanova, Zaitseva, Stepankov ve Ignatova, 2022).

Özellikle, MoO_3 nanopartiküllerine toplam 6500 mg/kg dozunda maruz kalan hayvanların %50'sinin deneyin 16. gününde öldüğü bildirilmiştir. Bu partiküllere maruz kalma sonucunda, akciğer, kalp, karaciğer, böbrek, beyin ve kan gibi dokularda, kontrol gruplarına kıyasla 12,10 ila 361,75 kat daha yüksek molibden seviyeleri gözlemlenmiştir (Zaitseva ve diğerleri, 2022). Ek olarak, molibden trioksitin sıçan ve farelerde gerçekleştirilen iki yıllık inhalasyon çalışmasında, 6,6 mg Mo/m³ konsantrasyonunda pulmoner toksisiteye yol açtığı rapor edilmiştir (Hadrup ve diğerleri, 2022). Benzer şekilde, molibdenin başka bir formu olan molibden disülfidin biyolojik etkileri de detaylı olarak incelenmiştir. C57BL/6 fareleri üzerinde yürütülen bir çalışmada, hayvanlar 90 gün boyunca her bir kilogram gıdaya karıştırılan 15 ve 150 mg dozlarında nano MoS_2 ve mikro MoS_2 'ye maruz bırakılmıştır. Bulgular, her iki MoS_2 formunun da özellikle ince ve kalın bağırsak dokularında molibden birikimine neden olduğunu göstermiştir. Nano formun, mikro formdan daha yüksek biyoyararlanıma sahip olduğu ve buna bağlı olarak daha şiddetli bağırsak iltihabına yol açtığı belirlenmiştir. Metabolomik analizler, her iki MoS_2 formunun da bağırsak dokusu ve mikrobiyota düzeyinde metabolik profilleri anlamlı biçimde değiştirdiğini ortaya koymuştur. Korelasyon analizlerine göre, mikro MoS_2 dolaylı olarak mikrobiyal topluluğu etkileyerek toksisiteye neden olurken, nano MoS_2 hem mikrobiyal kompozisyonu doğrudan etkileyebilmekte hem de bağırsak dokusunda doğrudan toksik etki oluşturabilmektedir (Wu ve diğerleri, 2019).

Molibdenin ve molibden içeren bileşiklerin biyolojik etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için, uzun dönemli çalışmalara ve toksikolojik verilerin derinlemesine analizine ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle molibden nanoparçacıklarının biyolojik birikim ve toksik etki potansiyelinin mikro parçacıklara kıyasla daha yüksek olduğu göz önünde bulundurularak, bu materyallerin çevresel ve sağlık üzerindeki potansiyel etkileri üzerine daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Hadrup ve diğerleri, 2022; Zemlyanova ve diğerleri, 2022).

2.4. Nanopartiküllerin ve Mikropartiküllerin Genotoksik ve Sitotoksik Etkileri

Nanopartiküller ve mikropartiküller, son yıllarda başta tıp, çevre ve endüstri olmak üzere birçok alanda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu materyallerin özgün fizikokimyasal özellikleri, biyolojik sistemlerle doğrudan etkileşime girme potansiyellerini artırmakta; ancak bu durum, biyoyumluluk, genotoksikite ve sitotoksikite gibi toksikolojik

açından önemli riskleri de gündeme getirmektedir (Rashidi ve diğerleri, 2020; Nikzamir, Akbarzadeh ve Panahi, 2021; Shen ve diğerleri, 2022; Abbasi ve diğerleri, 2023). Bu toksik etkilerin temelinde yatan başlıca mekanizmalar, oksidatif stres ve genotoksisitedir. Oksidatif stres, hücre içi reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi sonucu oluşmakta, bu da hücre bölünmesi sırasında DNA hasarına, kromozomal anormalliklere ve genetik bozulmalara neden olabilmektedir (Badr, El-Shazly, Mohamed, 2021). Oksidatif stres, hücre fonksiyonlarına zarar verebilen ve hücre ölümüne neden olabilen sitotoksisiteden sorumlu ana mekanizmadır (Nikzamir, Akbarzadeh ve Panahi, 2021). Endüstri ve laboratuvar ortamlarında uzun süre maruz kalınan düşük boyutlu nanomalzemeler, insan sağlığını tehdit eden genotoksisite ve sitotoksisite gibi olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Özellikle genotoksisite, büyük önem taşımaktadır; çünkü DNA'daki hasarlar doğuştan gelen sakatlıklara, kötü huylu tümörlerin ve kanserin gelişimine neden olabilmektedir (Rim, Song, Kim, 2013; Raja ve diğerleri, 2021; Nikzamir ve diğerleri, 2021; Spencer Chapman ve diğerleri, 2025). Nanopartiküller ile mikropartiküller arasındaki toksikolojik farklılıkların anlaşılması, bu materyallerin sağlık üzerindeki potansiyel etkilerinin değerlendirilmesinde kritik bir öneme sahiptir.

NP'lerin, MP'lere kıyasla daha fazla ROS üretebildiği ve bu artışın hücre içi sinyal yollarını uyarak inflamasyon tetikleyici reaksiyonları artırdığı belirtilmektedir (Sarkar, Ghosh ve Sil, 2014). Özellikle NF- κ B ve STAT gibi inflamatuvar tetikleyicilerin aşırı ekspresyonu ve mitokondriyal disfonksiyon ile hücre içi kalsiyum dengesizlikleri, NP'lere bağlı kronik oksidatif stresin gelişmesine neden olmaktadır (Mortezaee ve diğerleri, 2019). Bununla birlikte, mikropartiküllerin de benzer etkilere yol açabileceği bildirilmiştir. 0,1 μ m boyutundaki mikroplastikler, dolaşım yoluyla hepatositlere girebilmekte ve düşük konsantrasyonlarda dahi karaciğer hasarına yol açabilmektedir. Mikroplastik maruziyeti, hem çekirdek hem de mitokondri DNA'sında hasara yol açmakta; bu hasar sonucunda çift sarmallı DNA parçaları sitoplazmaya taşınarak DNA algılama adaptörü olan STING (interferon genlerini uyarıcı) proteinini aktive etmektedir. cGAS (siklik GMP-AMP sentaz)/STING yolunun aktivasyonu, NF- κ B'nin çekirdeğe taşınmasını tetikleyerek inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırmakta ve bu süreç karaciğer fibrozunun gelişimine yol açmaktadır (Shen ve diğerleri, 2022).

NP ve MP'lerin sitotoksik etkileri, hücre zarının yapısal bozulmasından mitokondriyal işlev kaybına kadar geniş bir yelpazede kendini gösterebilmektedir. Örneğin, 28 gün boyunca

nano (<20 nm) ve mikron boyutlu (<1000 nm) alüminyum partiküllerine (2, 4, ve 8 mg/kg; 24 saat) maruz kalan Wistar sıçanlarında; ROS üretimi, lipit peroksidasyonu, glutatyon tükenmesi ve mitokondriyal anormallikler gözlemlenmiştir (Mirshafa ve diğerleri, 2018). Benzer şekilde, çinko oksit (ZnO) nanopartikülleri de hücre apoptozunda önemli rol oynamakta; hem Zn^{2+} iyonu salınımı hem de ROS üretimi yoluyla hücre ölümünü tetiklemektedir (Asif, Amir ve Fatma, 2023). Ancak, nanopartiküllerin toksik etkileri her zaman daha büyük boyutlu partiküllere göre belirgin olmayabilir, bu nedenle konsantrasyon ve maruziyet süresi gibi faktörler de büyük önem taşımaktadır (Arefi-Oskoui ve diğerleri, 2021).

Her ne kadar nanopartiküller genellikle daha yüksek toksisite ile ilişkilendirilse de bu durum partikülün tipi, boyutu, konsantrasyonu ve maruziyet süresi gibi faktörlere göre değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin, Suriye hamsteri embriyo hücrelerinde yapılan bir çalışmada (24-72 saat; 1, 5, and 10 $\mu g\ cm^{-2}$); anataz TiO_2 (14-35 nm) ve Fe_2O_3 NP'leri (tüm formları aglomerat oluşturmuş) daha fazla ROS üretmiş, ancak DNA hasarı açısından mikropartiküllerle benzer sonuçlar göstermiştir. TiO_2 mikropartikülleri (147-530 nm), nano boyutlu partiküllere göre daha fazla DNA hasarına yol açarken, nano ve mikro boyutlu demir oksitler arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, metal oksit nanopartiküllerinin, daha büyük boyutlu formlarından her zaman daha yüksek sitotoksosite ve genotoksositeye yol açmadığını göstermektedir (Guichard ve diğerleri, 2012). Balık hepatositlerinde (*Oreochromis niloticus*; 30 gün) yapılan bir çalışmada, nano CuO'ya (<50 nm) düşük dozlarda maruz kalma DNA hasarını artırırken, yüksek dozlarda kromozomal hasarın azaldığı belirtilmiştir. Ancak, bulk CuO ile muamele edilen balıklarda, dozla orantılı bir etki görülmüştür. NP'lerin simetrik, granüler yapıda ve iyi dağılmış olduğu; buna karşılık çubuk şekilli bulk formun ise belirgin agregasyon gösterdiği bildirilmiştir. Araştırmacılar, CuO NP'lerinin kromozomal DNA üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğunu, bulk CuO'nun ise apoptoz ilişkili DNA hasarını uyardığını ve bu sonuçlarda ROS artışının katkısının olabileceğini öne sürmüştür (Abdel-Khalek, 2016). Bununla birlikte, plastik mikropartikül parçacıklarının, özellikle 500 nm'den büyük olanların, insan bağırsak epitel hücreleri olan M hücreleri tarafından parçacık boyutuna, konsantrasyona ve zamana bağlı bir şekilde hücre içerisine daha yoğun olarak alındığı ve bu durumun inflamatuvar sitokin üretimini artırabildiği gözlenmiştir (Chen ve diğerleri, 2023). Bu sonuçlar, nanopartiküller ve mikropartiküller arasındaki toksik etkilerin sadece boyutla değil, aynı zamanda partiküllerin tipi ve maruziyet koşullarıyla da şekillendiğini göstermektedir.

Sonuç olarak hem nanopartiküllerin hem de mikropartiküllerin genotoksik ve sitotoksik etkileri, sadece partiküllerin fiziksel özelliklerine bağlı kalmayıp, aynı zamanda maruziyet koşulları ve biyolojik sistemlerin özelliklerine de bağlıdır. Bu bağlamda, partikül tiplerinin toksik etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha detaylı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Guichard ve diğerleri, 2012; Abdel-Khalek, 2016; Mirshafa ve diğerleri, 2018; Vanivska ve diğerleri, 2024).

2.4.1. Molibden

Geçiş metalleri arasında yer alan molibden, reaktif oksijen türlerinin üretimini teşvik etme kapasitesiyle, genotoksik ve sitotoksik süreçlerde etkili olabilen bir element olarak öne çıkmaktadır. Bu nedenle, Mo'nun toksik etkileri üzerine birçok çalışma gerçekleştirilmiştir (Zhang ve diğerleri, 2021; Hadrup ve diğerleri, 2022). Yapılan bir çalışmada, 28 gün boyunca farklı konsantrasyonlarda (5, 10 ve 15 mg/kg) karın içine enjekte edilen Mo nanopartiküllerinin Sprague-Dawley sıçanları üzerindeki etkileri incelenmiş; doz artışıyla birlikte serum testosteron düzeylerinde azalma, karaciğer enzimlerinde (AST ve LDH) düşüş, testislerde Leydig hücre sayısında azalma ve karaciğer dokusunda kronik inflamasyon belirtileri gözlenmiştir (Asadi ve diğerleri, 2017). Benzer şekilde, molibden oksit nanoparçacıkları da sahip oldukları redoks özellikleri nedeniyle hücre alım ve etkileşim yollarını etkileyebilmekte, bu da toksik yanıtları şekillendirmektedir. Fibroblast hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada, 24 saatlik maruziyet sonunda (50 nm, 10–100 µg/mL), molibden oksit NP'lerinin hücre alımını bozarak hücre canlılığını anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir (Fazio ve diğerleri, 2018). Diğer yandan, molibdenin bazı biyomedikal uygulamalarda potansiyel faydaları da araştırma konusu olmuştur. Yapılan bir çalışmada, Mo(V)-Mo(VI) geçişi ve GPX4 enzim aktivasyonunun engellenmesi gibi mekanizmalar yoluyla GSH tükenmesi ve ROS artışı sağlanmış; böylece ferroptosis benzeri hücre ölümü tetiklenmiştir. Bu kapsamda geliştirilen CoMoO₄-fosfomolibdrik asit nanotabakasına dayalı sistemin, *in vitro* ve *in vivo* testlerde yüksek antikanser etkinlik gösterdiği ortaya konmuştur (Wu ve diğerleri, 2021). Molibdenin gebelik sırasındaki etkileri üzerine yapılan bir çalışmada, sodyum molibdat ve amonyum molibdat tuzlarının trofoblast hücre hattı HTR8-SVneo üzerindeki etkileri incelenmiştir. Sodyum molibdat, 10 nM ile 1 mM arasındaki konsantrasyonlarda hücre büyümesi ve canlılığını etkilemeden plasenta hücrelerinde molibdoenzim aktivitesi, antioksidan gen yolları (NFE2L2, SOD1, SOD2) ve anjiyojenik moleküller üzerinde etkili olmuştur. Amonyum molibdat ise 1 mM

konsantrasyonda hücre büyümesini ve canlılığını anlamlı şekilde azaltmış, antioksidan genlerin ifadesini baskılayarak inflamatuvar yanıtı tetiklemiştir. Bu bulgular, sodyum molibdatın plasenta hücreleri tarafından iyi tolere edilirken, amonyum molibdatın toksik etkilere yol açabileceğini göstermektedir (Foteva, Fisher, Qiao ve Smith, 2025).

Diğer taraftan, aşırı Mo maruziyeti yalnızca bireysel değil, kombinasyonel toksisite açısından da önemlidir. Mo ve kadmiyum (Cd) birlikte verildiğinde, ördek tübüler epitel hücrelerinde ROS/PTEN/PI3K/AKT eksenini üzerinden piroptoz mekanizmasının aktive olduğu bulunmuştur (Zhang ve diğerleri, 2021). Bununla birlikte, Mo'nun inhalasyon yoluyla vücuda alımının *in vivo* genotoksisiteye neden olup olmadığı hâlâ netlik kazanmamıştır (Hadrup ve diğerleri, 2022). Ayrıca, Mo içeren biyobozunur stentlerin kullanımı sonrası, implant çevresindeki düz kas hücrelerinde proliferasyon artışı ve inflamasyon azalması gözlenirken; aynı zamanda böbrek fonksiyonlarının bozulduğu ve böbrek hastalıkları riskinin arttığı bildirilmiştir (Sikora-Jasinska ve diğerleri, 2022).

Mo'nun çevresel sistemlerde, özellikle bitkilerde, bazı olumlu biyolojik etkiler gösterebildiği de rapor edilmiştir. Özellikle, fotosentez kapasitesinin artışı, kloroplast yapısının iyileşmesi, çözünür protein ve prolin düzeylerinde artış gibi etkiler sayesinde, bitki büyümesi ve nitrat kullanım verimliliği üzerinde destekleyici rol oynayabildiği de belirtilmiştir (Imran ve diğerleri, 2021).

Molibden ve molibden oksit parçacıkları, hücresel redoks durumunu önemli ölçüde değiştirerek genotoksik ve sitotoksik etkilere yol açabilmektedir. Aşırı Mo maruziyeti, hormon seviyelerinde azalma, karaciğer enzimlerinde bozulma ve oksidatif stresin tetiklenmesi gibi mekanizmalar aracılığıyla hücresel hasara neden olabilmektedir. Ayrıca, molibdenin diğer toksik maddelerle etkileşimi, bu etkilerin daha da şiddetlenmesine yol açabilmektedir. Bu bulgular, molibdenin yalnızca endüstriyel ve biyomedikal alanlarda değil, aynı zamanda çevresel ve halk sağlığı açısından da dikkatle ele alınması gereken bir element olduğunu ortaya koymaktadır. Sonuçlar, molibdenin biyolojik etkilerine yönelik daha kapsamlı toksikolojik araştırmalara olan ihtiyacı göstermektedir (Asadi ve diğerleri, 2017; Zhang ve diğerleri, 2021; Hadrup ve diğerleri, 2022).

2.4.2. Molibden trioksit

Endüstriyel uygulamalarda yaygın şekilde kullanılan molibden, aynı zamanda biyolojik süreçlerde de kritik işlevler üstlenmektedir. Bununla birlikte, son yıllarda yapılan araştırmalar, bu elementin bileşiklerinin potansiyel toksik etkiler oluşturabileceğini göstermektedir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), molibden bileşiklerinden biri olan MoO_3 'ü "muhtemelen kanserojen" (Grup 2B) olarak sınıflandırmıştır (IARC, 2018; Matuszczak ve diğerleri, 2024). Bu sınıflandırma, söz konusu bileşiğin olası zararlı etkilerinin kapsamlı biçimde değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır (NTP, 1997; Guha ve diğerleri, 2017; IARC, 2018). Çeşitli toksisite çalışmaları, MoO_3 nanopartiküllerinin genetik ve hücresel düzeyde zararlı etkiler oluşturabileceğini göstermektedir. Genotoksik etkiler, DNA yapısında meydana gelen hasarlar, gen ifade profillerindeki değişiklikler ve mutajenite ile ilişkilendirilen hücresel yanıtları kapsamaktadır. MoO_3 nanopartiküllerinin genotoksik etkileri, başlıca reaktif oksijen türleri üretimi yoluyla ortaya çıkmakta; DNA hasarı, hücre döngüsü bozulmaları ve piroptoz gibi programlanmış hücre ölüm mekanizmaları ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, MoO_3 NP'lerinin hücre döngüsünde düzensizliklere yol açarak hücre canlılığı üzerinde olumsuz etkilere de neden olduğu belirlenmiştir. Bu biyolojik süreçler, hücrelerin proliferasyon ve büyüme kapasitelerinde bozulmalara yol açabilmektedir (Terpilowska ve arkadaşları 2018; Decker, Kunisch, Moghaddam, Renkawitz ve Westhauser, 2021; Huber ve diğerleri, 2022). Huber ve arkadaşları (2022), altın Suriye hamsterlarında, molibden trioksit nanoparçacıklarına ($100 \text{ nm} \pm 4 \text{ nm}$) inhalasyon yoluyla maruz kalmanın akciğer hasarına neden olabilecek moleküler mekanizmaları araştırmıştır. Hayvanlar kontrol ve deney gruplarına ayrılmış, deney grubuna 5 mg/m^3 MoO_3 NP günde 4 saat, 8 gün boyunca verilmiştir. Maruziyet sonrası 1. (T-1) ve 7. (T-7) günlerde toparlanma süresi göz önünde bulundurularak değerlendirme yapılmıştır. T-1 grubunda hücre sayısı, nötrofil ve makrofajlarda artış gözlenmiş, T-7 grubunda ise lenfosit sayısında artış tespit edilmiştir. Beclin-1 seviyelerinde 1,4-1,8 kat, katapsin B'de 2,3-2,8 kat, NLRP3'te 2,5-3,6 kat ve kaspaz-1'de 3,0-3,8 kat artış gözlenmiştir. LC3-I/II seviyelerinde değişiklik olmamıştır. Mikroskopi analizleri, hava yolu epiteli ve alveollerinde yapısal bozulmalar, makrofajlarda nanoparçacık birikimi olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, MoO_3 NP'lerinin otofajiyi engelleyerek ve piroptoz yoluyla hücre ölümüne yol açabileceğini ortaya koymaktadır. Başka bir çalışmada, molibden trioksit nanopartiküllerinin fare dermal fibroblastları üzerinde düşük konsantrasyonlarda ($50 \text{ } \mu\text{g/mL}$) hücre canlılığını, proliferasyonunu ve göçünü artırdığı, ayrıca kolajen sentezini teşvik ederek yara

iyileşmesini hızlandırdığı tespit edilmiştir. Ancak daha yüksek konsantrasyonlarda (400 µg/mL), hücre proliferasyonu, hücre göçü ve anjiyogeneze belirgin azalmaların yanı sıra, özellikle TGF-β ve kolajen ile ilişkili genlerin ifade düzeylerinde aşağı yönlü düzenlemeler gözlenmiştir; bu durum, fibroblastların potansiyel işlevselliğini olumsuz yönde etkilemiştir. Elde edilen bulgular, yüksek doz MoO₃ NP maruziyetinin gen ifade profilini bozabileceğini ortaya koymaktadır (Murali ve diğerleri, 2024). Benzer şekilde, MoO₃ (1 Mm; 3 gün), insan kemik iliğinden türetilmiş mezenkimal stromal hücrelerde, osteopontin, osteokalsin ve tip I kolajen alfa 1 gibi osteojenik farklılaşma ile ilişkili işaretleyici genlerin ifadesini artırarak ekstraselüler matriks oluşumunu desteklemiş; bu etki, birincil insan kemik iliği kaynaklı stromal hücrelerin canlılığında artışa neden olmuştur. 10 mM'lik konsantrasyonda ise hücre canlılığında bir azalma gözlemlenmiştir (Decker, Kunisch, Moghaddam, Renkawitz ve Westhauser, 2021).

Assadi ve arkadaşları (2016), molibden trioksit nanopartiküllerinin dişi Wistar sıçanlarında tiroid hormon düzeyleri üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Sıçanlara, 28 gün boyunca 5 mg/kg dozunda MoO₃ NP (13-80 nm) uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, MoO₃ NP maruziyetinin serum T4 düzeylerini anlamlı ölçüde azalttığı; buna karşın, T3 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, serum TSH düzeylerinde belirgin bir artış tespit edilmiştir. Bu bulgular, MoO₃ NP'lerinin tiroid fonksiyon bozuklukları gelişimine neden olabileceğini göstermektedir.

MoO₃ nanopartiküllerinin antibakteriyel potansiyelleri üzerine de çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Krishnamoorthy ve arkadaşları (2014), alkid reçine ile kaplanan MoO₃ nanotabakalarından oluşan boyaların, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi bakteri türlerine karşı antibakteriyel etki gösterdiğini ve bu bakterilerde zamana bağlı olarak belirgin bir canlılık kaybına yol açtığını belirlemiştir. Bununla birlikte, deniz kestanesi benzeri morfolojiye sahip MoO₃ nanopartikülleri (100 nm; 10⁻¹, 10⁻² ve 10⁻³ mg/mL; 48 saat), *Bacillus megaterium* ve *Streptococcus aureus* gibi gram pozitif bakteriler ile *Escherichia coli* gibi gram negatif bakterilere karşı da antibakteriyel özellikler sergilemiştir. MoO₃ nanoparçacıkları ile bakteriyel suşlar arasında doğrudan bir etkileşim olduğu bildirilmiştir. Bu etkileşim sonucunda, nanomalzemelere maruziyet sonrası bakteriyel hücrelerde reaktif oksijen türlerinin aşırı düzeyde üretildiği ve bunun oksidatif stres mekanizması aracılığıyla hücre ölümüne yol açtığı ifade edilmektedir (Desai ve diğerleri, 2015). MoO_{3-x} yapısının

(ortalama uzunluk 300 nm ve ortalama kalınlık <20 nm-10 ile 30 dakika-0,0625; 1,125 ve 1,125 mg mL⁻¹), gümüş nanoküplerle kombine edilerek *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel etkinliği artırdığı, NIR ışık ile Ag⁺ salınımını tetikleyerek bakteriyel hücre ölümüne yol açtığı belirlenmiştir. Bu durumun, ayrışan elektronların reaktif türler üretmesinden kaynaklandığı bildirilmiştir (Yin ve diğerleri, 2018). Başka bir çalışmada, MoO_{3-x} nanodotlarının metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonunu azaltmada etkili olduğu ve nanodot konsantrasyonu 100 µg/mL'ye çıkarıldığında bakterileri yok ettiği bildirilmiştir. MoO_{3-x} nanodotlarının (3,1±0,5 nm), bakteri hücre yüzeylerinde partikül kümeleri oluşturma eğiliminde olduğu ve MoO_{3-x} ile muamele sonrası hem *Escherichia coli* hem de *Staphylococcus aureus* hücrelerinin zeta potansiyellerinin belirgin şekilde azaldığı bildirilmiştir. Bu durum, MoO_{3-x} nanodotlarının bakteri hücre duvarlarıyla etkileşim kurduğunu ve bu etkileşimlerin mikropların ölümüne yol açtığını göstermektedir (Duan ve diğerleri, 2022).

Antikanserojen etki üzerine yapılan bir çalışmada, pH'ye duyarlı şekilde bozunabilen ve yüksek yakın kızılötesi emilimine sahip molibden oksit (MoO_x) nanotabakaları sentezlenmiş (1,5 nm) ve PEG ile kaplanarak hem fototermal tedavi ajanı hem de ilaç taşıyıcı olarak kullanılmıştır. MoO_x-PEG'in, Balb/c fare modelinde yapılan *in vivo* çalışma sonucunda, tümörlerde birikerek uzun süre kalabildiği, normal dokularda ise hızla bozunup böbrek ve bağırsaklar aracılığıyla atıldığı ve toksik etkiye neden olmadığı gözlenmiştir. Enjeksiyondan 15 gün sonra fare vücudunda kalan Mo türevlerinin çok düşük düzeyde olması dikkate alındığında, bu dozda uygulanan MoO_x-PEG nanotabakalarının uzun vadede toksisite oluşturma olasılığının oldukça düşük olduğu öne sürülmüştür. MoO_x-PEG (90 nm; 0,2 mg/mL ile 25 µL arası; 24 saat) sistemlerinin özgün fizikokimyasal özellikleri, bu yapıların tümör görüntüleme ve hedefe yönelik tedavi uygulamaları için potansiyel bir teranostik nanoajan olabileceğini göstermektedir (Song ve diğerleri, 2016).

MoO₃, yüksek ROS üretimiyle mitokondriyal hasara ve apoptotik proteinlerin salınımına yol açarak antikanserojen ve antibakteriyel özellikler gösterirken, aynı zamanda ROS türlerini süpürerek inflamasyonu azaltmakta ve hücre yenilenmesini teşvik edebilmektedir (Kaur ve diğerleri, 2021; Kumari ve Mangala, 2022). Duan ve arkadaşları (2022), diyabetik ülsere karşı mücadelede MoO_{3-x} nanodotlarının (3,1 ± 0,5 nm; 50-100 µg/mL) Mo⁵⁺'in Mo⁶⁺'ya dönüşümüyle etkinleştirilen ROS süpürme ve bakteriyel sterilizasyon sağlama özellikleri

sayesinde farelerde epitel hücre yenilenmesini teşvik ettiğini, iltihabı azalttığını ve anjiyogenezi hızlandırdığını ortaya koymuştur.

MoO₃ nanopartiküllerinin tarımsal alandaki etkileri de araştırılmaktadır. Liu ve arkadaşları (2025), MoO₃ NP'lerinin (60-80 nm; 0,15; 0,5; 1,0; 5,0; 10; 50; 100 mg kg⁻¹) soya fasulyesinde, bitki kütlesi ve nodül sayısı üzerinde, düşük konsantrasyonlarda (0,15–5 mg kg⁻¹) teşvik edici, yüksek konsantrasyonlarda ise (10–100 mg kg⁻¹) engelleyici etkiye sahip olduğunu gözlemiştir. 12,38 ve 30,81 mg kg⁻¹'lık konsantrasyonlarının, soya fasulyesi tohumlarındaki linolenik asit ve linoleik asit içeriğini önemli ölçüde artırdığı belirlenmiştir. MoO₃ NP konsantrasyonundaki değişiklik, soya fasulyesi tohumlarının besin değeri üzerinde olumsuz bir etkiye neden olmamıştır. Bu çalışmalardan elde edilen veriler, MoO₃ nanopartiküllerinin genotoksik, sitotoksik ve antikanserojen etkilerini vurgulamaktadır. Bu nanopartiküllerin hücresel düzeydeki zararlı etkileri, oksidatif stres, ROS üretimi ve piroptoz gibi mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, MoO₃'ün tarımsal uygulamalardaki etkileri, bitkilerin büyüme, biyokütle ve besin değerini de önemli şekilde etkilemektedir. MoO₃ nanopartiküllerinin biyomedikal, çevresel ve tarımsal alanlardaki kullanım potansiyeli göz önünde bulundurulduğunda, bu materyalin toksikolojik etkileri üzerine daha fazla araştırma yapılması önem arz etmektedir.

2.4.3. Molibden disülfid

Molibden disülfid, sahip olduğu fizikokimyasal özellikleri nedeniyle son yıllarda biyomedikal ve daha pek çok alandaki araştırmalarda dikkat çeken malzemelerden biri haline gelmiştir. Bununla birlikte, MoS₂'in biyolojik sistemler üzerindeki potansiyel genotoksik ve sitotoksik etkileri, güvenli kullanımına ilişkin kapsamlı toksikolojik değerlendirmeleri zorunlu kılmıştır. Yapılan bir çalışmada, MoS₂'in (3,5 ± 1,9 nm; 0-100 µg/mL; 24 saat) Kupffer hücrelerinde sitotoksiteyi doza bağlı olarak artırdığı ve MoS₂ agregatlarının fagositoz, lizozomal hasar, NLRP3 inflammatuar aktivasyonu, kaspaz-1 aktivasyonu ve IL-1β ile IL-18 üretimini tetiklediği gösterilmiştir (Li ve diğerleri, 2021). Benzer şekilde, Lin ve arkadaşları (2020), MoS₂'in (<50 µg mL⁻¹) insan makrofajlarında CathB ve CathL genlerinin ifadesini artırdığını, hücresel stres ve inflammatuar yanıtları tetiklediğini, ancak genel olarak düşük düzeyde toksisiteye sahip olduğunu belirlemiştir. Zapór ve arkadaşları (2022), 90 nm boyutundaki MoS₂ NP'lerinin BEAS-2B hücreleri üzerindeki etkilerini incelemiştir. Hücreler, 2,5–200 µg/mL konsantrasyonlarındaki

partiküllere 24 ve 48 saat süreyle maruz bırakılmıştır. Sonuçlar, MoS₂ NP'lerinin, özellikle 50 µg/mL konsantrasyonda, IL-1β ve IL-6 seviyelerinde artışa neden olduğunu ve hücre canlılığını %60-70 oranında azalttığını göstermiştir. Bu sonuçlar, MoS₂ NP'lerinin belirli konsantrasyonlarda hem inflamasyonu tetikleyebileceğini hem de sitotoksik potansiyele sahip olabileceğini göstermektedir.

MoS₂'nin partikül boyutunun toksisite üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Arefi-Oskoui ve arkadaşları (2021), molibden disülfid (15 dakika-72 saat; <61 nm) nanopartikül ve bulk formlarının akut toksisitelerini farklı organizmalar üzerinde karşılaştırmalı olarak değerlendirmiştir. Bulk MoS₂, *Vibrio fischeri* üzerinde yüksek düzeyde toksik etki (15 ve 30 dakikalık temas süresi için sırasıyla 4,351 g/L ve 1,490 g/L) gösterirken, nanopartikül formu anlamlı düzeyde bir toksik etkiye neden olmamıştır. *Pseudokirchneriella subcapitata* ile gerçekleştirilen testlerde, bulk MoS₂ (¼ 0,10 g/L) mikroalgal büyümeyi tamamen inhibe ederken; nanopartikül formu ise daha düşük düzeyde (0,130 g/L) toksisite sergilemiştir. *Daphnia magna*, nanopartikül toksisitesinin değerlendirilmesinde uygun bir model organizma olarak öne çıkmaktadır. Bu organizma üzerinde, bulk MoS₂ (0,073 g/L) düşük konsantrasyonlarda dahi belirgin toksik etkilere yol açarken, MoS₂ NP, anlamlı düzeyde toksik etkiye neden olmamıştır. Her iki formun da *Spirodela polyrrhiza*'nın büyümesi üzerinde etkili olduğu belirlenmiş (bulk-0,119 g/L ve nano-2,030 g/L; 72 saat) fakat bulk MoS₂, nanopartikül formuna kıyasla daha yüksek düzeyde toksik etki göstermiştir. Bu çalışma kapsamında toksik etki, test organizmasının hayatta kalma yetisini kaybetmesi ya da hareket kabiliyetinin bozulması gibi fizyolojik yanıtlar üzerinden değerlendirilmiştir. Zou ve arkadaşları (2020), MoS₂ nanopartiküllerinin (~400 nm) ve mikropartiküllerinin (~3,6 µm) alg büyümesini inhibe ettiğini, plazmolize ve oksidatif hasara neden olduğunu belirlemiştir. Yarı iletken nano boyutlu MoS₂ daha düşük toksisite gösterirken, metalik fazdaki mikropartiküllerin kalıcı fitotoksositeye yol açtığı saptanmıştır. Ayrıca, MoS₂'in biyolojik olarak tam anlamıyla parçalanamaması toksisitesini belirli ölçüde azaltsa da proteomik ve metabolomik analizler bu toksisitenin karbon metabolizması ve fotosentezle ilişkili proteinlerin inhibisyonuna neden olduğunu ortaya koymuştur.

Çeşitli çalışmalarda, MoS₂ nanotabakalarının mikrobiyal büyümeyi baskılayıcı etkileri de araştırılmıştır. Wu ve arkadaşları (2016), molibden disülfid nanotabakalarının (0, 1, 10, 100 ve 1000 µg/mL, 4 saat) *Escherichia coli* üzerindeki etkilerini incelemiş ve konsantrasyon artışıyla birlikte hücre içi reaktif oksijen türlerinin arttığını, hayatta kalma oranının

azaldığını ve laktat dehidrogenaz salınımının yükseldiğini gözlemişlerdir. Metabolomik analiz, düşük konsantrasyonlarda amino asitler, fosforik asit ve trikarboksilik asit döngüsüyle ilişkili metabolitlerin arttığını, yüksek konsantrasyonlarda (100, 1000 µg/mL) ise azaldığını ortaya koymuştur. Zou ve arkadaşları (2024), MoS₂ nanoparçacıklarının (1,56 nm- zeta potansiyeli -23,6 mV-hidrokinamik çap 215,6 nm-2,5; 5; 10; 20; 40 ve 60 mg/L (MoS₂ ve Sb konsantrasyonları)) çevresel ortamlarda toksik etkileşimlere yol açabileceğini bildirmiştir. Çalışmada, sulu ortamda hafif aydınlatmada üç değerlikli antimonun (Sb(III)) %59,8'inin MoS₂ tarafından beş değerlikli Sb'ye (Sb(V)) dönüştürüldüğü ve *Chlorella vulgaris* alg türünde sinerjik toksisiteye neden olduğu gösterilmiştir. MoS₂'nin sitotoksik olmayan dozları, alglerde Sb (III, V)'in biyoakümüülasyonunu artırarak oksidatif hasar ve fotosentez inhibisyonuna yol açmıştır. Metabolomik analiz, oksidatif stres, membran geçirgenliği ve glutatyon biyosentezi ile ilişkili gen ifadesinin düzenlendiğini göstermiştir. MoS₂ hücrelerde, GSH biyosentezini, enerji metabolizmasını ve ATP sentezini aşağı yönde düzenlemiş, böylece hücre içi Sb'nin detoksifikasyonunu ve dışarı atılmasını engellemiştir. Zeng ve arkadaşları (2021) ise MoS₂'nin alglerde büyümeyi engellediğini, reaktif oksijen türleri üretimini artırdığını ve hücre zar geçirgenliğinde artışa yol açtığını belirlemiştir. Ayrıca, MoS₂'nin doğal nanokolloidlerle etkileşime girmesi durumunda çevresel toksisitesinin belirgin şekilde arttığı tespit edilmiştir. Buna karşılık, ortama hümik asit ilavesinin, alg büyümesini teşvik ettiği, ROS seviyelerini düşürdüğü, MoS₂'nin hücre içine alımını engellediği ve *Chlorella vulgaris*'te gözlenen metabolik bozulmaları önemli ölçüde hafiflettiği tespit edilmiştir.

MoS₂'nin memeli hücre hatları üzerindeki etkileri de hücre tipine bağlı olarak değişmektedir. Domanico ve arkadaşları (2022), MoS₂'nin (400 nm; 2,5, 5, 12,5, 25 ve 50 µg/mL) farklı konsantrasyonlarda (2,5-50 µg/mL arası) insan kornea epitel hücre hattında sitotoksik olduğunu; buna karşın, primer fare trakeal epitel hücrelerinde anlamlı düzeyde toksik etki göstermediğini bildirmiştir. Yazarlar, bu farklılıkların epitel hücrelerinin yapısal ve işlevsel özelliklerinden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Özellikle, koruyucu mukus ve surfaktan üretimi gibi savunma mekanizmalarının, hücrelerin sitotoksik etkilere karşı direncini artırabileceği ifade edilmektedir. Trakeal epitel kültürleri, farklılaşmış hava yolu hücrelerinin mukus üretme kapasitesine sahip olması nedeniyle MoS₂'ye karşı daha dirençli olabilir. Buna karşın, ölümsüzleştirilmiş hücre hatlarında veya sekresyon yapmayan kornea epitel hücrelerinde bu tür koruyucu mekanizmaların eksikliğinin, bu hücrelerin

nanomalzemelere karşı daha hassas hale gelmesine neden olabileceği öne sürülmüştür (Domanico ve diğerleri, 2022).

Tong ve arkadaşları (2019), görünür ışığın etkisi ile yapısal olarak değiştirilen tek katmanlı molibden disülfid nanomalzemelerinin alg hücreleri üzerindeki biyolojik etkilerini incelemiştir. N-SLMoS₂'nin kalınlığı $1,26 \pm 0,23$ nm iken, P-SLMoS₂'nin kalınlığı $0,95 \pm 0,15$ nm olarak bulunmuştur. N-SLMoS₂'nin zeta potansiyeli (-28,7 mV) P-SLMoS₂'ye (-16,6 mV) kıyasla daha yüksek kararlılığa işaret etmektedir. N-SLMoS₂'nin (0,1–1 mg/L; 96 saat) sahip olduğu nanodelikler, alg hücrelerinde hücre bölünmesini artırmış ve hücre stresini tetiklemiş; ancak hidroksil radikali üretimini azaltarak hücre küçülmesini ve hücre duvarı yıkımını hafifletmiştir. Metabolomik analizler, nanodeliklerin enerji, karbonhidrat ve yağ asidi metabolizmasını bozduğunu, P-SLMoS₂'nin ise daha fazla metabolik bozulmaya yol açtığını ortaya koymuştur. Uzun zincirli doymuş yağ asidi biyosentezinin, P-SLMoS₂ tarafından yukarı yönde; N-SLMoS₂ tarafından ise aşağı yönde düzenlendiği belirlenmiştir. Bu durum, nanodeliklerin nanotoksitesini hafifletme mekanizmasını ortaya koymaktadır. Cao ve arkadaşları (2021), MoS₂ (yatay boyutu 3,3 nm, ortalama yüksekliği 1,9 nm) ile insan serum albümininden (HSA) oluşan nanokompleksin, BALB/c farelerine intravenöz uygulanmasının ardından karaciğerde biriktiğini ve biyotransformasyona uğradığını belirlemiştir. Histolojik analizler, nanokompleksin karaciğer dokusunda akut lezyonlar ve hafif düzeyde inflamasyona yol açtığını, ancak bu değişikliklerin karaciğer fonksiyonları üzerinde anlamlı bir bozulmaya neden olmadığını ortaya koymuştur. Dalakta demir içeriğinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir, bu da MoS₂@HSA nanokompleksinin sistemik demir homeostazını etkilemediğini göstermektedir. Ayrıca, aldehit oksidaz ve ksantin oksidoredüktaz enzim aktivitelerinde sırasıyla 8,5–16,2 kat ve 2,0–3,4 kat arasında anlamlı artışlar tespit edilmiştir. Bu artışlar, MoS₂@HSA nanokompleksinin karaciğerde biyotransformasyona uğraması ve Mo(IV)'ün Mo(VI)'ya oksidasyonu yoluyla molibdo-flavoprotein biyosentezine katılan genlerin ekspresyonunun artmasından kaynaklanmaktadır.

Li ve arkadaşları (2025), midye kabuğundan esinlenerek geliştirdikleri ve 3D baskı teknolojisiyle ürettikleri kompozit iskelelerin biyomedikal uygulamalardaki potansiyelini araştırmıştır. Bu iskeleler, MoS₂ (300 ile 500 nm arası) ve dopaminin yapışkan özelliklerini birleştirerek polidopamin kaplama ile işlevsellik kazanmıştır. Balb/C fareleri üzerindeki tümör modelinde, iskelelerin, yakın kızılötesi lazer ışını altında tümör hücrelerini etkili

şekilde ortadan kaldırdığı, osteoblast adezyonunu, çoğalmasını ve farklılaşmasını teşvik ederek kemik onarımını desteklediği gözlenmiştir. RNA dizileme analizleri, bu etkilerin TLR ve PPAR sinyal yolları aracılığıyla gerçekleştiğini doğrulamıştır. Sonuçlar, geliştirilen iskelelerin kemik tümörlerinin tedavisi sonrası iyileşme sürecine bütüncül bir çözüm sunduğunu ortaya koymaktadır.

2.5. Genotoksisite ve Sitotoksisite Testleri

Toksik maddeler; hücreler, dokular ve organlar üzerinde önemli etkiler oluşturabilecek çok çeşitli moleküler reaksiyonlara yol açabilmektedir. Bu tür maddelere maruziyet, organların işlevlerini değiştirebilir ve organizmanın sağlığı üzerinde ciddi etkiler oluşturabilir. Bu durum, geri dönüşümlü hücresel işlev bozukluklarından kalıcı hücresel bozukluklara (hücre ölümüne) kadar değişiklik gösterebilir. Bu süreçte maruziyetin nihai sonucu, hücrelerin, dokuların ve organların toksik etkenlere karşı gösterdiği onarım ve/veya adaptasyon kapasitesine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (Gupta, 2023: 169, 206).

Genetik toksisite, hücre DNA'sında, kromozomlarda veya çekirdek yapısında meydana gelen hasarları ifade etmektedir ve bu durum; DNA onarım enzimlerinin etkinliği, DNA katım ürünü, DNA zinciri kırıkları, genetik mutasyonlar, kromozom bozuklukları, klastojenik etkiler ve anöploidi gibi olayları içermektedir (Alkan ve Anlaş, 2015). İnsanlarda genotoksik kimyasallara maruziyet kanser gelişimine yol açabilmektedir. Bu nedenle, genotoksik strese karşı hücresel savunma mekanizmaları büyük önem taşımaktadır. Genetik faktörler, genom kararlılığını korumada önemli bir rol oynamakta ve kromozom kararsızlıklarını önlemek için genetik hasarın onarılmasını sağlamaktadır (Tamizh Selvan ve Venkatachalam, 2024).

Genotoksisite testleri; kimyasal maddelerin mutasyonlara, kromozom bozukluklarına ve DNA hasarına yol açıp açmadığını belirlemek ve bu maddelerin etki mekanizmalarını analiz etmek amacıyla kullanılmaktadır (Yüzbaşıoğlu, Zengin ve Ünal, 2014). Bu testler, bileşiklerin DNA'ya zarar verme potansiyelini değerlendirerek ilaç geliştirme sürecinin erken aşamalarında genetik hasara neden olabilecek kimyasalların tespit edilmesine olanak tanımaktadır. Böylece, genetik hasarı düşük olasılıkla tetikleyen ve insanlarda kansere yol açma riski daha düşük olan aday ilaçların belirlenmesi mümkün olmaktadır (Harte ve diğerleri, 2024). Hücre bölünmesindeki bozukluklar, kromozomal anormallikler, kardeş

kromatit değişimi ve mikronükleus oluşumu gibi hücresel yanıtlar; kalıcı DNA hasarının belirteçleri olarak kabul edilmektedir. Bu tür hasarları tespit etmek amacıyla çeşitli genotoksisite testleri geliştirilmiştir (Badr ve diğerleri, 2021; Yüzbaşıoğlu ve Avuloğlu-Yılmaz, 2022: 219, 249). Bu testler *in vitro* (örn. bakteri hücreleri, memeli hücre kültürleri) ve *in vivo* (örn. fare ve sıçan modelleri) yöntemleri içermektedir. Tek bir testin uygulanması, bir maddenin tüm toksik etkilerini kapsamlı şekilde belirlemek için yeterli olmayabilir. Bu nedenle, genotoksisite potansiyelinin daha kapsamlı değerlendirilebilmesi için genellikle birden fazla test bir arada uygulanmakta ve *in vitro* taramalardan elde edilen veriler *in vivo* testlerle desteklenmektedir (Özkan, 2023). Toksisite testleri, kimyasal maddelerin çevre ve toplum sağlığı üzerindeki olası zararlı etkilerini belirleyerek, düzenleyici kurumlar ve hükümetlerin, koruyucu önlemler almasına katkı sağlamaktadır. Bu nedenle, bir kimyasalın toksik özelliklerini belirlemek ve değerlendirmek amacıyla güvenilir toksisite testlerinin kullanılması büyük önem taşımaktadır (Fischer, Milton ve Wallace, 2020). Mutajenik ve/veya karsinojenik potansiyele sahip ajanların belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan *in vitro* genotoksisite testleri arasında kromozom anormallikleri, mikronükleus ve komet testleri yer almaktadır (İla ve Hüsunet, 2022: 153, 179; Guedes Pinto ve diğerleri, 2023; Bashetti ve diğerleri, 2024; Burgum ve diğerleri, 2024; Plitta-Michalak, Ramos, Stępień, Trusiak ve Michalak, 2024; Kara, Yuzbasioglu, Avuloglu-Yilmaz ve Unal, 2025).

Sitotoksisite ise, hücrelerin kimyasal, biyolojik veya fiziksel etkenlere maruz kalması sonucunda, hücre işlevselliğinde bozulmalar meydana gelmesi veya hücre canlılığının kaybolması durumu olarak tanımlanmaktadır. Bu etkiler, bir bileşiğin güvenli olup olmadığını belirlemek için kritik öneme sahiptir. *In vitro* sitotoksisite testleri ile maddelerin potansiyel zararlı etkileri erken aşamada değerlendirilebilmektedir. Çeşitli maddelerin hücrelere uygulanması, mitokondriyal zar geçirgenliğinde artış, reaktif oksijen türleri üretiminde yükselme, hücre göçünün inhibisyonu ve hücre döngüsünün G0/G1 fazında durması gibi belirgin sitotoksik etkilerle sonuçlanabilir. Ayrıca, anormal mitotik figürlerin oluşumu, otofajik sürecin baskılanması ve apoptozun indüklenmesi gibi hücresel yanıtlar da gözlemlenebilir. Bu bulgular, test edilen maddelerin hücre ölüm mekanizmalarını tetikleyebileceğini ve toksik etkiler oluşturabileceğini ortaya koymaktadır (Mokhtar ve diğerleri, 2025; Trybus, Trybus, Obarzanowski ve Król, 2025).

In vitro sitotoksisite testleri (hücre canlılığı testleri), hücre kültürü modelleri kullanılarak kimyasal maddelerin ya da olası ilaç adaylarının toksik etkilerini hızlı ve güvenilir bir

şekilde belirlemeye olanak tanımaktadır. En yaygın kullanılan testler arasında MTT, MTS, XTT, WST, LDH, alamar mavisi, tripan mavisi, mitotik indeks ve ATP biyoluminesans testleri yer almaktadır. Bu testler, bileşiklerin hücreler üzerindeki etkilerini farklı hassasiyet ve mekanizmalarla değerlendirerek, ileri düzey toksikolojik çalışmalar için ön bilgi sunmakta ve daha güvenli terapötik ajanların geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (Tokur ve Aksoy, 2017; Alıracı, Ertekin, Kenanoğlu ve Berber, 2025; Almeida-Terassi ve diğerleri, 2025; Trybus, Trybus, Obarzanowski ve Król, 2025).

2.5.1. Kromozom anormallikleri (KA) testi

Kromozom anormallikleri testi, kromozomlarda meydana gelebilecek yapısal ve sayısal anormallikleri tespit etmek için kullanılmaktadır. Bu testin uygulanmasında, kromozomların sayılması ve anormalliklerin belirlenmesi süreci genellikle manuel olarak yapıldığından, analiz, oldukça zaman alıcı ve emek yoğun bir işlem gerektirmektedir (Kang ve diğerleri, 2024).

Kromozomal kararsızlık (CIN), kanserin belirgin bir özelliği olup, tümör hücrelerinin kötü huylu özelliklerini doğrudan etkilemektedir. CIN, DNA replikasyonundaki ya da kromozom ayrılmasındaki hatalardan kaynaklanmaktadır. Bu durum, anormal kromozom sayısına veya yapısına sahip hücrelerin oluşumuna yol açmaktadır. DNA replikasyonundaki hatalar, anormal replikasyonun yanı sıra çift zincirli kırılmalar ve replikasyon çatallarının durması gibi replikasyon stresine bağlı sorunlardan kaynaklanırken; kromozom ayrımındaki hatalar ise sentrozom amplifikasyonu, hatalı mikrotübül-kinetokor bağlantıları ve iğ ipliği kontrol noktası problemleri gibi kromozomların ayrılma mekanizmalarındaki aksaklıklardan kaynaklanmaktadır (Hosea, Hillary, Naqvi, Wu ve Kasim, 2024). Bu tür değişiklikler çevresel faktörler (kimyasal reaktifler, radyasyon vb.) veya genetik faktörlerle tetiklenebilmektedir (Montezerineshad, Emamjomeh ve Hajieghrari 2020).

Sitogenetik analizler, kanserin genetik mekanizmalarına dair önemli veriler sunmaktadır. Kromozomların yapısal ve sayısal anormalliklerinin yanı sıra, genetik bozukluklarla ilgili edinilmiş değişiklikleri de inceleyen bu analizler, kanserin teşhisi, tedavisi ve risk değerlendirmesinde faydalı olabilmektedir (Montezerineshad ve diğerleri, 2020; Wang ve diğerleri, 2023). *In vitro* memeli kromozom anormallikleri testi (OECD 473), mutajenlerin ve karsinogenlerin neden olduğu sitogenetik hasarı belirlemek için yaygın olarak kullanılan

bir yöntemdir. Bu test, maddelerin toksik etkilerini değerlendirmenin yanı sıra, kanser riskini belirlemek için biyolojik belirteçler olarak da kullanılmaktadır (Guedes Pinto ve diğerleri, 2023; Bashetti ve diğerleri, 2024).

2.5.2. Sitokinezi blok mikronükleus sitom (CBMN-Cyt) testi

Ekonomik İş Birliği ve Kalkınma Teşkilatı (OECD) test kılavuzu numarası 487 olan *in vitro* mikronükleus (MN) testinin nasıl yürütüleceğine dair yönerge belirlemiştir. Bu test, çeşitli ajanların mutajenitesini ölçmek için altın standart yaklaşımlardan biri haline gelmiştir (Burgum ve diğerleri, 2024). Maddelerin veya çevresel faktörlerin genotoksik potansiyellerinin araştırılması, insan sağlığı ve çevreye yönelik risklerin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu riskleri oluşturabilecek etkilerin mekanizmasını belirlemek amacıyla standartlaştırılmış hücre tabanlı *in vitro* yöntemler, yaygın olarak kullanılmaktadır (Reichstein ve diğerleri, 2023). Sitokinez blok mikronükleus sitom testi, kimyasal bileşiklerin sitostatik, sitotoksik ve genotoksik etkilerini değerlendirmek için kapsamlı ve yaygın olarak kullanılmaktadır (Yılmaz, Ünal ve Yüzbaşıoğlu, 2009; Struys ve diğerleri, 2023). Bu test ile bir materyalin anöjenik veya klastojenik potansiyeli belirlenebilmektedir. Mikronükleus testinin sitokinez blok versiyonunda Sitokalsin B'nin kullanımı ve binükleat hücrelerin analizi, hücrelerin DNA hasarı ve mikronükleus oluşumu için gerekli olan hücre bölünmesinin gerçekleştiğini doğrulamaya olanak tanımaktadır (Farabaugh, Doak, Roy ve Elespuru, 2023).

CBMN-Cyt testi, mikronükleusun yalnızca bir kez bölünmüş iki çekirdekli hücrelerde analiz edilmesi amacıyla geliştirilmiş olup, kromozom kırıkları veya kayıplarının doğru bir şekilde tespit edilmesine olanak tanımaktadır. Bu test, hücre bölünmesi için uyarılabilen lenfositlere uygulanabilmektedir. CBMN testinde, kromozom kararsızlığını gösteren biyolojik belirteçler olan nükleoplazmik köprüler ve nükleer tomurcuklar da tespit edilebilmektedir. Mikronükleuslar, mitozun anafaz evresinde, hücrenin kutuplarına doğru bir şekilde ayrılmayan tam bir kromozom ya da kromozom parçalarından oluşmakta ve geride kalan bu kromozomlar, yavru çekirdeklerden dışlanarak mikronükleus oluşturmak amacıyla kendi zarlalarıyla çevrenmektedir (Fenech, 2020). Bu test ile belirlenen nükleer tomurcuklar ve nükleoplazmik köprüler, sırasıyla fazla kopyası bulunan DNA varlığını ve kromozomda yeniden düzenlenmeleri göstermektedir (Yılmaz ve diğerleri, 2009; Struys ve diğerleri, 2023). Periferik kan lenfositlerindeki mikronükleus, nükleoplazmik köprü ve nükleer

tomurcuk frekanslarının kanser riskiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir (Zhang ve diğerleri, 2015; Yüzbaşıoğlu ve Avuloğlu-Yılmaz, 2022: 219, 249).

2.5.3. Komet testi

DNA bütünlüğünün korunması, hücrelerin sağlıklı kalabilmesi ve canlının çeşitli hastalıkların gelişimine yol açabilecek zararlı süreçlerden korunabilmesi için kritik öneme sahiptir. Hücreler, endojen ve ekzojen faktörlerden kaynaklanan DNA hasarına karşı genetik bütünlüğü korumak için çeşitli onarım mekanizmaları geliştirmiştir. Bu nedenle, DNA hasarı ve onarımının ölçülmesi önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Komet testi hem DNA hasarını hem de hücrelerdeki onarım süreçlerini hassas bir şekilde ölçebilen ve yaygın kullanılan basit bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (Plitta-Michalak ve diğerleri, 2024). Bu test, hücrelerin DNA hasarına neden olan etkenlere maruz bırakılmasının ardından, bu hücrelerin mikroskop slaydı üzerine yerleştirilmesiyle başlamaktadır. Agaroz tabakası içinde hücreler liziz edilmekte ve geriye sadece çıplak DNA kalmaktadır. Bu DNA, elektroforez yoluyla negatif yüklü olarak anoda doğru hareket etmektedir. Parçalanmış DNA, kuyruklu yıldız benzeri bir şekil oluşturmakta ve bu şekil floresan mikroskop ile görselleştirilebilmektedir. Testin temel versiyonu, DNA zinciri kırıklarını ve alkali labil bölgelerin varlığını tespit etmektedir (Clementi, Garajova, Markkanen, 2021; (Møller, Stopper ve Collins, 2020). Başlangıçta memeli hücrelerinde DNA hasarını ölçmek için geliştirilen bu yöntem, maya, protozoa, bitkiler ve omurgasızlar gibi farklı organizmalarda da kullanılmaya başlanmıştır (Plitta-Michalak ve diğerleri, 2024). Bu test, genellikle çevresel ve mesleki genotoksisite çalışmalarında kullanılmakta ve *in vitro* deney olarak, özellikle madde geliştirilmesinin ön tarama aşamalarında ya da temel araştırmalarda uygulanmaktadır (Bankoglu, Schuele ve Stopper, 2021). Komet testi, nanomalzemelerin genotoksisitesinin değerlendirilmesinde kullanılan en yaygın yöntemlerden biridir (Cardoso ve diğerleri, 2022) ve kimyasal maddelere maruz kalan insan popülasyonlarında biyolojik izleme için de önemli bir araçtır. Özellikle, genotoksik etkilerin erken tespiti ve hastalık riskinin belirlenmesi açısından önemli bir yere sahiptir. Test, yüksek genomik hasar riski taşıyan kişilerin belirlenmesine yardımcı olabilmektedir (Bankoglu ve diğerleri, 2021; Ladeira ve diğerleri, 2024).

Testin çeşitli modifikasyonları, oksitlenmiş DNA bazlarını, DNA zincirleri arasındaki çapraz bağları, baz kaybı bölgelerini ve oksidatif stresin yol açtığı DNA hasarını incelemek

için etkili bir yöntem sunmaktadır. Standart protokolün değiştirilmiş versiyonları, oksitlenmiş DNA bazlarını tespit etmekte ve DNA'da baz kaybı olan bölgeleri, DNA zincirleri arası çapraz bağları ve kimyasal kaynaklı oksidatif stres tarafından ortaya çıkarılan reaktif oksijen türlerinin uyardığı DNA hasarının kapsamını ortaya çıkarmak için kullanılmaktadır (Kain, Karlsson ve Möller, 2012; Cordelli, Bignami ve Pacchierotti, 2021; Ünal, Saygılı ve Akbaş, 2022: 213, 340). Komet testi, OECD Kılavuzu 489'a göre toksik olmayan test malzemeleri için sınır doz gereksinimini karşılamak üzere tasarlanmıştır ve çeşitli test öğelerinin DNA'ya zarar verme potansiyelini karakterize etmek için farklı düzenleyici ortamlarda uygulanabilmektedir (Hu ve diğerleri, 2021; Tug ve diğerleri, 2024).





3. MATERİYAL VE METOT

3.1. Materyal

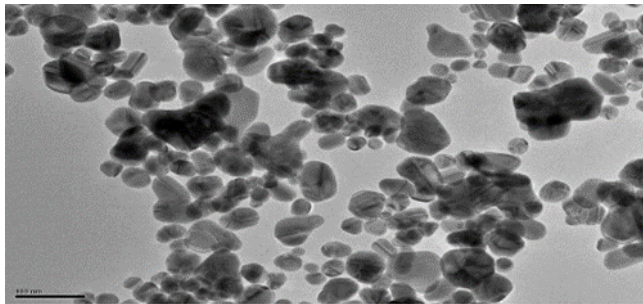
Bu tez çalışmasında, molibden trioksit ve molibden disülfidin nanopartikül ve mikropartikül formlarının, insan periferel kan lenfositleri üzerinde *in vitro* koşullarda genotoksik ve sitotoksik etkileri incelenmiştir. Bu araştırmada kullanılacak periferel kan, 2 kadın ve 1 erkek (<30 yaş) olmak üzere toplam üç farklı sağlıklı gönüllü bireyden temin edilmiştir. Gönüllü olma kriterleri, herhangi bir sağlık sorunu bulunmayan, sigara içmeyen, alkol tüketmeyen, son üç ayda herhangi bir ilaç kullanmayan ve gönüllü olur formunu imzalayan bireyleri kapsamaktadır. Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu izni ile gerçekleştirilmiştir (Tarih: 18/10/2021; No: 07; modifiye edilen formatı 27/12/2021; No: 240).

3.1.1. Test materyalleri

MoO₃ ve MoS₂'nin nanopartikül ve mikropartikül formları ve bunlara ait fotoğraflar Nanografi (Türkiye)'den temin edilmiştir (Resim 3.1, Resim 3.2, Resim 3.3.ve Resim 3.4) (SEM: JEOL/JCM-7000; TEM: JEOL/JEM-2100F).

Molibden trioksit

Molibden trioksit nanopartiküllerinin boyutu 10-80 nanometre ve şekli neredeyse küresel olup %99 saflıktadır (Cas No: 1313-27-5, Ürün numarası: NG01NMO180392).



Resim 3.1. MoO₃ nanopartiküllerinin TEM görüntüsü

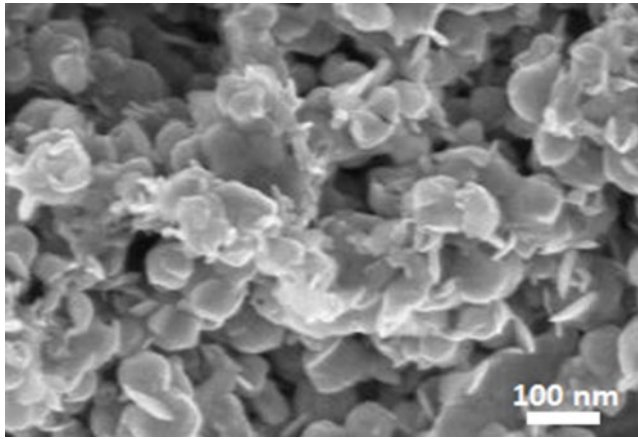
Molibden trioksit mikropartiküllerinin (bulk form) boyutu 44 μm (325 mesh), şekli ise neredeyse küresel olup, %99,9 saflıkta olduğu belirtilmiştir (CAS No: 1313-27-5, Ürün Numarası: NG01OM1701).



Resim 3.2. MoO₃ mikropartiküllerinin SEM görüntüsü

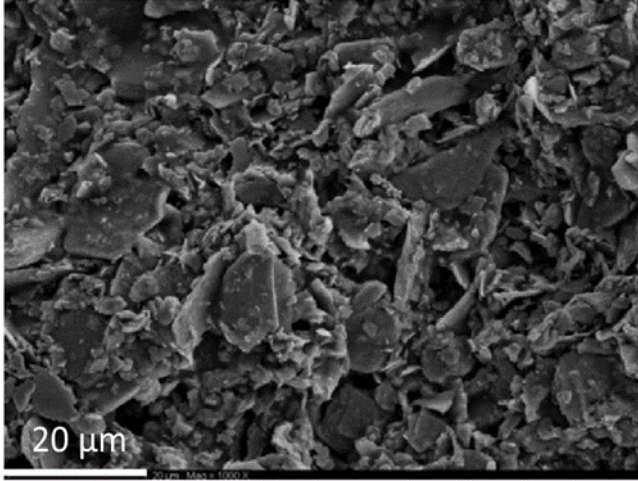
Molibden disülfid

Molibden disülfid nanopartiküllerinin boyutu 100 nanometre, şekli küresel ve saflığı % 99,95'dir (Cas No: 1313-33-5, Ürün numarası: NG04CO28080).



Resim 3.3. MoS₂ nanopartiküllerinin SEM görüntüsü

Molibden disülfid mikropartiküllerinin (bulk form) boyutu 44 μm (325 mesh) ve şekli pulsu olup %99,9 saflıktadır (Cas No: 1313-33-5, Ürün numarası: NG04EO072357).



Resim 3.4. MoS₂ mikropartiküllerinin SEM görüntüsü

Çalışmada kullanılan diğer kimyasallar

Metil alkol (CAS No: 67-56-1), glasiyal asetik asit (CAS No: 64-19-7), Giemsa (CAS No: HX947066), NaOH (Katalog No: 1310-73-2), tampon tablet pH 6.8 (CAS No: 111374) ve entellan (CAS No: 1079610500) Merck'ten alınmıştır. Mitomisin C (CAS No: 200-008-6), kolkisin (CAS No: 64-86-8) ve sitokalsin B (CAS No: 14930-96-2) Sigma'dan temin edilmiştir. Dimetil sülfoksit (CAS. No: 67-68-5), etilendiamin tetraasetik asit (CAS. No: 6381-92-6), düşük erime noktalı agar (CAS No: 9012-36-6), normal erime noktalı agar (CAS No: 9012-36-6) tris (CAS. No: 77-86-1), H₂O₂ (CAS. No: 7722-84-1) ve formaldehit (CAS No: 50-00-0), etidyum bromür (CAS No: 1239-48-8), tris (CAS No: 77-86-1) ve triton x-100 (CAS No: 9002-93-1) AppliChem'den alınmıştır. LymphoPlus medium (Katalog No: CY100-100), Dulbecco'nun fosfat tamponu (PBS) (Katalog No: PBSh0500-540) ve lenfosit ayırma solüsyonu (Katalog No: J0100-840) Cegrogen Biotech'den temin edilmiştir. Tripan mavisi (Katalog No: L 6323) Biochrom'dan alınmıştır.

3.2. Metot

3.2.1. MoO₃ ve MoS₂'nin nanopartikül ve mikropartikül formlarının karakterizasyonu

Elektron mikroskopu incelemesi

MoO₃ ve MoS₂'nin hem NP hem de MP'lerinin şekli ve parçacık boyutu, Yeditepe Üniversitesi SEM/TEM Görüntüleme Laboratuvarı'nda, 200 kV'da geçirimli elektron

mikroskobu (TEM-JEOL JEM-2100PLUS) ve 5,00-10,00 kV'da taramalı elektron mikroskobu (SEM-ZEISS EVO40) ile görüntülenmiştir. Tüm parçacıklar, çift damıtılmış suda süspansiyon edilerek ultrasonik banyoda 10 dakika boyunca homojenize edilmiştir. Ardından, TEM görüntülemesi için bir pipet ile karbon kaplı bakır ızgaraya aktarılmıştır. SEM için ise parçacıklar, numune tutucusu üzerindeki çift taraflı bantlara yerleştirildikten sonra altınla kaplanmıştır. Parçacıklar, fotoğraflanmış ve ortalama boyutu belirlemek için 50 tanesi Image J programı ile rastgele ölçülmüştür.

Dinamik ışık saçılımı ölçümleri

Bu tez çalışmasında, dinamik ışık saçılımı (DLS) tekniği ile belirlenen MoO_3 ve MoS_2 nanopartiküllerinin hidrodinamik çapları (HD) ve polidispersite indeksleri (PDI) ile hem nanopartiküllerin hem de mikropartiküllerin zeta potansiyeli (mV) (yüzey yükünün bir ölçüsü olarak), Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Fizikokimya Araştırma Laboratuvarında tespit edilmiştir. MoO_3 ve MoS_2 nanopartiküllerinin hidrodinamik çapı ve polidispersite indeksi, $\lambda=633$ nm'de çalışan 4-mW He-Ne lazeri ve 173° 'lik bir geri saçılma açısıyla saçılan ışığı ölçen invaziv olmayan bir geri saçılma sistemi (NIBSTM) ile donatılmış bir Zeta-sizer Nano-ZS cihazı (Malvern, Worcestershire, İngiltere) kullanılarak elde edilmiştir. Ölçümden önce, tüm örnekler çift damıtılmış suda (HD- 0,5 g/L, ζ -potansiyel-0,1 g/L) süspansiyon edilmiş ve ardından 10 dakikada ultrasonik banyoda homojenize edilmiştir. Tüm analizler, Malvern Zeta-sizer Nano-ZS (Worcestershire, İngiltere) kullanılarak HD için foton korelasyon spektroskopisi (25°C 'de 10^{-3} M NaCl (aq) (0,1 g/L) ile ve zeta potansiyeli için lazer Doppler elektroforez tekniği ile ölçülmüştür. Hidrodinamik çap Stokes Einstein denklemi kullanılarak difüzyon katsayısından hesaplanırken, sulu ortamdaki ζ potansiyeli, Henry denklemi kullanılarak elektroforetik hareketlilikten hesaplanmıştır (Kizilkaya ve diğerleri, 2023).

Test süspansiyonlarının hazırlanması

Bu çalışmada genotoksik ve sitotoksik etkisi araştırılan tüm test maddeleri distile su içinde süspansiyon edilerek hazırlanmıştır. Test kimyasallarının önce stok süspansiyonları hazırlanmıştır. Stok süspansiyonlar 30 dakika süreyle sonikasyona tabi tutulmuştur. Ardından diğer tüm konsantrasyonlar distile su ile seyreltilerek hazırlanmıştır. Takiben tüm süspansiyonlar, 10 dakika süreyle sonikasyona tabi tutulmuştur. Molibden trioksit ve

molibden disülfidin nanopartikül ve mikropartikülleri için 0,1; 1; 10 ve 100 µg/mL'lik konsantrasyonları kullanılmıştır. Sonikasyon işlemini takiben, nanopartikül ve mikropartikül süspansiyonlarının tüm konsantrasyonları yaklaşık 1 dakika vortekslenerek homojenize edilmiş ve ardından hücre kültürü ortamına ilave edilmiştir.

Çalışmada kullanılan konsantrasyonların belirlenmesi

MoO₃'ün LD₅₀ dozunun belirlenebilmesi için yapılan literatür taramasında, LD₅₀ değerinin örneğin HepG2 hücre hattında 1831,25 ppm, HEK 293 hücre hattında 193,91 ppm (Kothaplamoottil Sivan ve diğerleri, 2019), rat oral alımında 2689 mg/kg, rat kalbinde 106±73,79 mg/kg, rat karaciğerinde 136±99,42 mg/kg, rat böbreğinde 143±44 mg/kg ve rat midesinde 107±595 mg/kg (Akhondipour ve diğerleri, 2018) olduğu belirlenmiştir. Literatürde yer alan toksisite çalışmalarının 0,25 ile 5000 µg/mL aralığında olduğu gözlenmiştir (Kothaplamoottil Sivan ve diğerleri, 2019; Sharma ve diğerleri, 2020). Ayrıca, rat oral toksisite veri programı PROTOX'ta LD₅₀ oral toksisite dozu 242 mg/kg olarak bildirilmiştir (Sharma ve diğerleri, 2020). Literatürde MoS₂ ile ilgili yapılan çalışmalarda belirlenen toksisite değerleri de 0,005 ile 1000 µg/mL aralığında olup (Appel ve diğerleri, 2016; Božinović ve diğerleri, 2020; Desai ve diğerleri, 2020), LD₅₀ değeri Swiss albino ratlarında 1 mg/kg (intraperitoneal) (Yadav ve diğerleri, 2021) olarak bildirilmiştir. MoS₂, C57BL/6 farelerinde 5 ve 150 mg'lık konsantrasyonlarda (Wu ve diğerleri, 2019), insan akciğer epitel hücrelerinde 5-20 µg/mL'lik konsantrasyonlarda (Sahoo ve diğerleri, 2022), kupffer hücrelerinde >25 µg/mL'lik konsantrasyonlarda (Li ve diğerleri, 2021) toksik etkilere neden olmuştur. Tüm bu veriler değerlendirilerek 0,1; 1; 5; 10; 20; 25; 50; 75; 100; 150; 200; 250; 300; 350; 400; 450 ve 500 µg/mL'lik konsantrasyonlar ile bir ön deneme gerçekleştirilmiştir. Ön doz denemesinde mitotik indeks değerlendirmesinden elde edilen bulgular literatürdeki verilerden farklılık göstermiştir. Doz denemesi çalışmalarında 300 µg/mL'nin üzerindeki konsantrasyonlar toksik etkiye neden olmuştur. 100 ile 300 µg/mL arasındaki konsantrasyonların sitotoksik etkileri önemli ölçüde farklılık göstermemiştir. Bu nedenle bu çalışmada hem MoO₃ hem de MoS₂ için 0,1; 1; 10 ve 100 µg/mL'lik konsantrasyonları uygulanmıştır.

3.2.2. Kültüre edilmiş insan periferik lenfositlerinde kromozom anormallikleri testi

Kromozom anormallikleri testi, Evans ve arkadaşlarının (1984) metodunda bazı değişiklikler yapılarak (Mamur, Yüzbaşıoğlu, Ünal ve Yılmaz, 2010) uygulanmıştır. Sağlıklı gönüllü donörlerden elde edilen periferik kanın 0,2 mL'si, steril şartlarda, 2,5 mL'lik kromozom kültür ortamına ilave edilmiş ve kültür tüpleri, 37°C'de, 72 saat inkübasyona tabi tutulmuştur. Molibden trioksit ve molibden disülfidin nanopartikül ve mikropartiküllerinin dört farklı konsantrasyonu (0,1; 1; 10 ve 100 µg/mL) kültürün 24. ve 48. saatlerinde kültür ortamına ilave edilmiştir. Çalışmada, test maddeleri ile muamele edilen uygulama gruplarının yanı sıra, distile su ile işlem gören negatif kontrol grubu ve 0,20 µg/mL mitomisin C ile muamele edilen pozitif kontrol grubu da kullanılmıştır. Kültür sonlandırılmadan iki saat önce her bir tüpe 0,06 µg/mL kolkisin eklenmiştir. 72 saatlik inkübasyonu takiben tüpler 1100 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiş ve üstte kalan sıvı (süpernatant) pastör pipeti ile atılmıştır. Ardından tüpün dibinde kalan hücrelere 5 mL 0,075 M KCl (hipotonik solüsyon) ilave edilmiş, hücreler 37°C'deki etüvde 20 dakika bekletilmiş ve sonra 2,5 mL'lik alıştırma fiksatif eklenmiştir. Tüpler 45 dakika +4°C'de bekletilmiştir. Daha sonra tüpler 1.100 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip süpernatant atılmış, hücreler 5 mL soğuk fiksatif (metanol: asetik asit, 3:1) ile 3 defa tespit edilmiş ve takiben 4°C'de 45 dakika bekletilmiştir. Tüpler 1100 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip süpernatant pastör pipeti ile atıldıktan ve hücreler lamaların üzerine yayılıp oda sıcaklığında bir gece kurutulduktan sonra, preparatlar tampon içerisindeki (pH:6,8) % 5'lik Giemsa ile 20-25 dakika boyanmış ve entellan ile daimi hale getirilmiştir (İla ve Hüsnet, 2022: 153, 184; Bulbul, Mamur, Yuzbasioglu ve Unal, 2024).

3.2.3. Kültüre edilmiş insan periferik lenfositlerinde sitokinez blok mikronükleus sitom testi

Sitokinez blok mikronükleus sitom testi, Fenech'in (2000; 2007) yönteminde bazı değişiklikler yapılarak uygulanmıştır (Kirsch-Volders ve diğerleri, 2011; Yüzbaşıoğlu ve Avuloğlu-Yılmaz, 2022: 219, 249). Donörlerden alınan periferik kan 2,5 mL'lik besi ortamına ilave edilmiş ve 37°C'deki inkübatörde 72 saat bekletilmiştir. Kültür süresinin 24. saatinde, kullanılacak nanopartiküllerin ve mikropartiküllerin belirlenen 4 farklı konsantrasyonu (0,1; 1; 10 ve 100 µg/mL) tüplere eklenmiştir. Uygulama grupları ile birlikte negatif kontrol (distile su) grubu ve pozitif kontrol (mitomisin C- 0,20 µg/mL) grubu da

kullanılmıştır. İnkübasyonun 44. saatinde ortama sitokalsin B (5,2 µg/mL) ilave edilmiştir (Fenech, 2007). İnkübasyon süresinin bitiminde tüpler 1000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilmiş, süpernatant atılmış ve tüpün dibinde kalan 0,5-0,7 mL’lik kısma 5 mL 0,075 M KCl (hipotonik solüsyon) ilave edilmiştir. Ardından hücreler 5 dakika +4°C’de KCl ile işleme tabi tutulmuştur. Tüpler 1000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilip, süpernatant atıldıktan sonra, hücreler 5 mL 3:1 metanol:asetik asitten oluşan taze ve soğuk fiksatif ile 3 kez tespit işleminden geçirilmiş (3. fiksatif için tüplere eklenecek toplam hacmi içeren stok fiksatif içerisine 700 µL formaldehit eklenmiştir) (Palus ve diğerleri, 2003) ve tüpteki hücre süspansiyonu lamalar üzerine yayılmış, preparatlar oda sıcaklığında kurutulmuş, tampon içerisindeki (pH:6,8) % 5’lik Giemsa ile 15 dakika boyanmış ve entellan ile devamlı hale getirilmiştir.

3.2.4. İzole edilmiş insan periferik lenfositlerinde komet testi

MoO₃ ve MoS₂’nin nanopartikül ve bulk formlarının insan lenfositlerinde DNA düzeyindeki etkileri komet testi ile incelenmiştir. Bu test, Singh ve arkadaşlarının (1988) protokolünde bazı değişiklikler (Mamur ve diğerleri, 2010; Akbas, Unal, Yuzbasioglu, 2022; Ünal, Saygılı ve Akbaş, 2022: 213, 340) yapılarak uygulanmıştır. Donörlerden alınan taze periferik kanın 100 µL’si endorfa aktarılmış ve soğuk ortamda PBS içerisinde süspansiyon edilmiştir. Süspansiyon içerisindeki lenfositler, soğuk ortamda biocoll kullanılarak izole edilmiştir. İzole edilen lenfositler, MoO₃ ve MoS₂’nin nanopartikül ve mikropartiküllerinin 4 farklı konsantrasyonu (0,1; 1; 10 ve 100 µg/mL) ile 37 °C’de hem 1 hem de 3 saat süreyle işleme tabi tutulmuştur. Bu çalışmada negatif (distile su) ve pozitif (100 µM H₂O₂) kontrol grubu da kullanılmıştır. Hücre canlılığını belirlemek amacıyla uygulanan tripan mavisi testi sonucunda, tüm muamele gruplarında canlılık oranı en az %75 olarak tespit edilmiştir. Daha sonra lenfositler süpernatantı uzaklaştırmak için santrifüjlenmiş ve ardından PBS içerisinde süspansiyon edilmiştir. Hücreler temiz bir endorfa aktarılmış ve düşük erime ısıları agar ile karıştırılmıştır. Lenfositler ve agaroz karışımının, önceden agar ile kaplanmış lamaların üzerine yayılması sağlanmıştır. Daha sonra lamalar bir lamel ile kapatılıp buzdolabında bekletilmiştir. Ardından lamelleri kaydırılarak alınan lamalar soğuk lizis solüsyonuna (%10 DMSO ve %1 Triton X-100 içeren 2,5M NaCl, 100 mM EDTA, 10 mM Tris pH=10) alınmış ve en az 1 saat bekletilmiştir. Lamalar, elektroforez tamponunda (10M NaOH+ 0,2M EDTA+ distile su) 20 dakika boyunca 25 V, 300 mA’da DNA’nın çözülmesi için elektroforeze tabi

tutulmuştur. Ardından lamalar 0,4 M Tris (pH 7,5) içerisinde 15 dakika nötrale edilmiş ve etidyum bromür ile boyanmıştır.

Hücre skrolama

Kromozom anormalliği testinde, her bir donör (toplam 300 metafaz), her bir uygulama konsantrasyonu ve süresinde, iyi yayılmış 100 metafaz incelenmiştir. Mitotik indeksi (Mİ) belirlemek için 1000 hücre (toplam 3000 hücre) değerlendirilmiştir. CBMN-Cyt testinde, mikronükleus, nükleer tomurcuk ve nükleer tomurcuk frekansı için toplam 3000 hücre (her bir donörden 1000 hücre) incelenmiştir. Nükleer bölünme indeksini (NDİ) belirlemek için toplam 1500 hücre (her bir donörden 500 hücre) $NDİ = [1 \times M1 + 2 \times M2 + 3 \times M3 + 4 \times M4] / N$ (N incelenen toplam hücre sayısı) formülüne göre değerlendirilmiştir. M1-M4 sırasıyla 1-4 çekirdekli hücre sayısını temsil etmektedir (Michalová ve diğerleri, 2020). Sitokinez blok proliferasyon indeksi (CBPI), toplam 1500 hücrede (her bir donörden 500 hücre) $(1 \times \text{mononükleer hücre sayısı}) + (2 \times \text{çift çekirdekli hücre sayısı}) + (3 \times \text{çok çekirdekli (3 ve daha fazla) hücre sayısı}) / n$ (toplam hücre sayısı) formülüne göre değerlendirilmiştir. Test maddesi (T) ve kontrol kültürlerinin (K) sitostaz yüzdesi CBPI belirlenerek $100 - 100 [(CBPI_T - 1) / (CBPI_K - 1)]$ formülüne göre hesaplanmıştır (Lorge ve diğerleri, 2008; Yüzbaşıoğlu ve Avuloğlu-Yılmaz, 2022: 219, 249). Komet testinde toplam 300 hücre (her donör için 50 hücre x2 slayt), eksitasyon (546 nm) ve bariyer filtreli (590 nm) floresan mikroskobu (Olympus BX51, Japonya) (Comet Assay IV, Perceptive Instruments Ltd., Haverhill, UK) kullanılarak analiz edilmiştir. Hücrelerde meydana gelen hasar dereceleri kuyruk uzunluğu, % kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti cinsinden incelenmiştir.

Bu araştırmada, molibden trioksit ve molibden disülfidin nanopartikül ve mikropartiküllerinin üç sağlıklı gönüllü donörde (iki kadın ve bir erkek), negatif kontrole kıyasla, her bir uygulama süresi ve konsantrasyonunda, kromozom anormallikleri ve tipleri, anormal hücre frekansı, hücre başına düşen kromozom anormalliği, mitotik indeks, mikronükleus frekansı ve DNA üzerine etkileri incelenmiştir. Bu tez çalışmasında, MoO₃ ve MoS₂'nin nanopartikül ve mikropartiküllerinin her bir konsantrasyonu ve uygulama süresinin negatif kontrole kıyasla, anormal hücre frekansı, hücre başına düşen kromozom anormalliği, mitotik indeks, nükleer bölünme indeksi, mikronükleus, nükleer tomurcuk ve nükleoplazmik köprü frekansı, sitokinez blok proliferasyon indeksi ve % sitostaz üzerine etkisi z-testi ile, komet testi sonuçları t-testi ile analiz edilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Karakterizasyon Bulguları

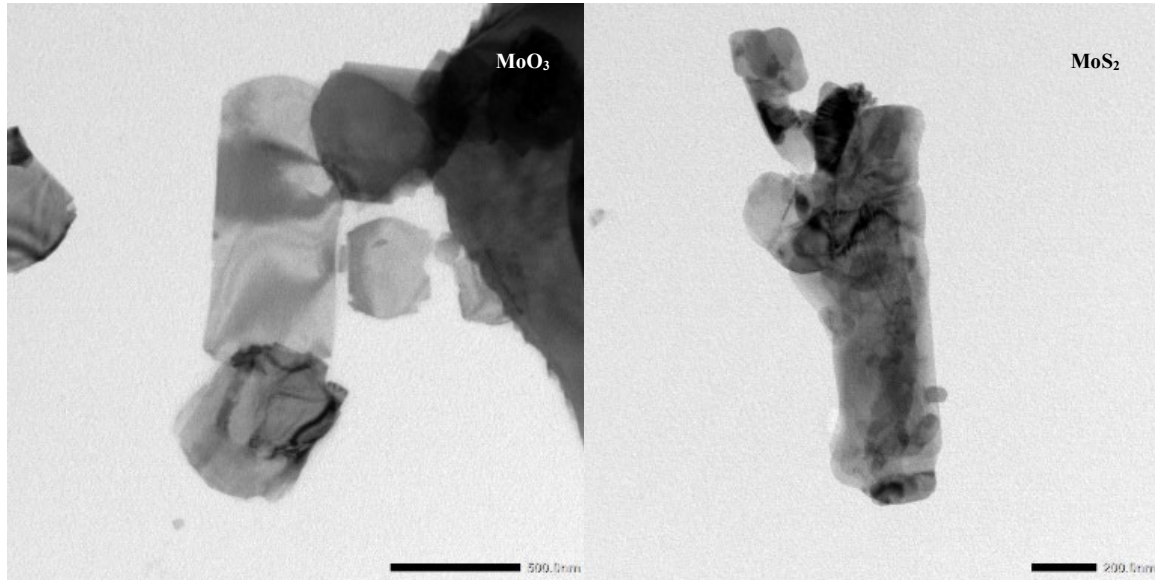
4.1.1. Elektron mikroskobu analizleri

Bu tez kapsamında, Nanografi firmasından temin edilen MoO_3 partiküllerine ait TEM ve SEM görüntüleri, nanoparçacıkların şeklinin küresel ve elipsoid formların bir karışımından oluştuğunu, mikropartiküllerin ise karakteristik olarak lameller bir yapıya sahip olduğunu ortaya koymuştur (Cas No: 1313-27-5) (Resim 3.1 ve Resim 3.2). MoS_2 nanoparçacıkları lameller şekle sahiptir (Resim 3.3). MoS_2 mikropartikülleri ağırlıklı olarak lameller yapıdadır; ayrıca, bazı farklı şekillere sahip parçacıklar da homojen şekilde dağılmıştır (Cas No: 1313-33-5) (Resim 3.4). Bu çalışma kapsamında gerçekleştirilen TEM/SEM görüntülemeleri ile NP ve MP'lerin şekli yeniden değerlendirilmiştir (Resim 4.1 ve Resim 4.2). Yapılan TEM ve SEM analizleri sonucunda, MoO_3 NP'lerinin şeklinin küresel, elipsoid ve çubuk benzeri parçacıkların karışımından oluştuğu, MoO_3 MP'lerinin ise lameller yapıların yanı sıra elipsoid ve çubuk benzeri parçacıklar içerdiği belirlenmiştir. Diğer yandan, MoS_2 NP'lerinin şekli, lameller, elipsoid ve küresel parçacıkların bir karışımından oluşurken, MoS_2 MP'leri ise çubuk, lameller ve elipsoid yapılardan oluşmaktadır.

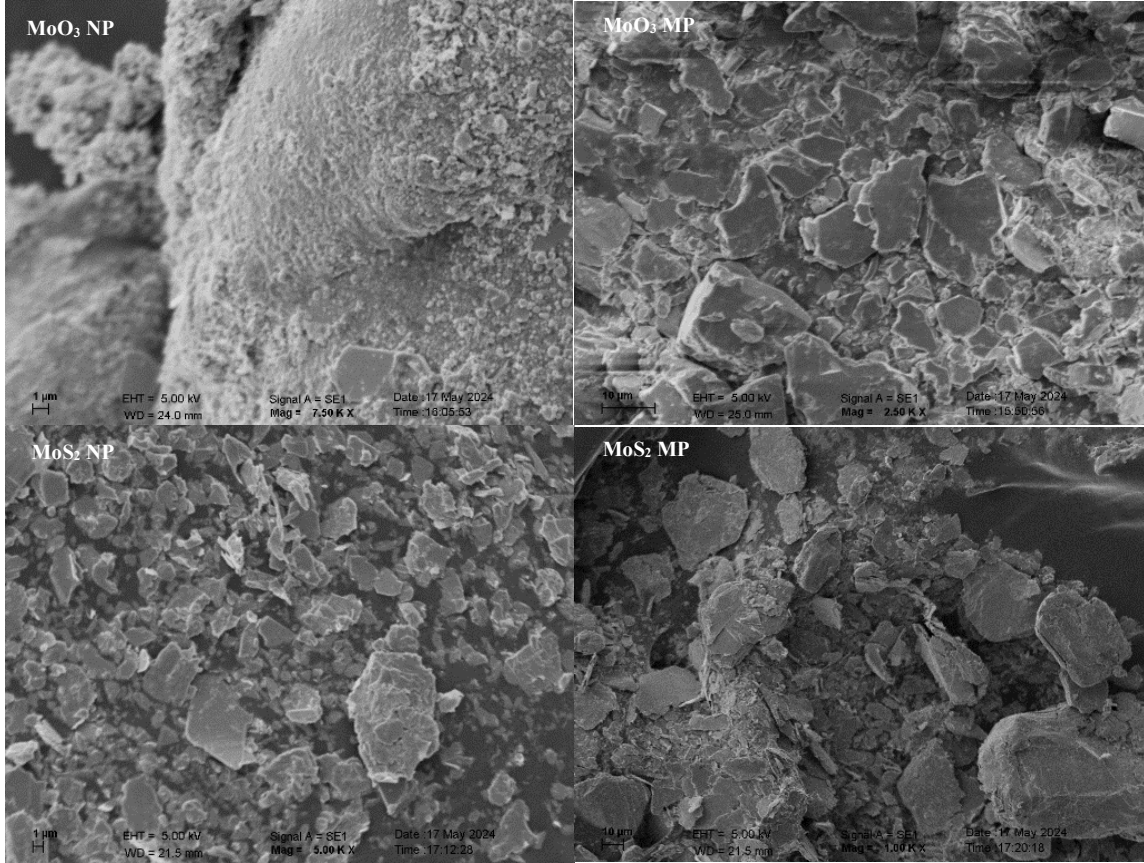
TEM/SEM görüntüleriyle belirlenen MoO_3 ve MoS_2 NP'lerinin ve MP'lerinin ortalama partikül uzunluğu ve ortalama partikül eni ile en büyük ve en küçük boyutları Çizelge 4.1'de verilmiştir. MoO_3 ve MoS_2 NP'lerinin ortalama uzunluğu/eni sırasıyla 697,46/631,64 nm ve 928/644,12 nm'dir. Benzer şekilde, MoO_3 ve MoS_2 MP'leri için ölçülen ortalama uzunluk/eni sırasıyla 32 030/24 745,52 nm ve 14 858,98/10 086,10 nm'dir. MoO_3 NP'leri için en küçük ve en büyük boyutlar sırasıyla 40 nm ve 2486 nm iken MoO_3 MP'leri için en küçük ve en büyük boyutlar sırasıyla 3162 nm ve 70 228 nm'dir. MoS_2 NP'leri ve MoS_2 MP'leri için en küçük ve en büyük boyutlar sırasıyla 74/6036 nm ve 1967/46 920 nm'dir.

Çizelge 4.1. Test kimyasallarının elektron mikroskobu karakterizasyonu (Korkmaz, Ünal, Akbaş, İsmetoğlu ve Yüzbaşıoğlu, 2025)

	Ortalama uzunluk (nm)	Ortalama en (nm)	En küçük boyut (nm)	En büyük boyut (nm)
MoO ₃ NP	697,46	631,64	40	2486
MoO ₃ MP	32 030	24 745,52	3162	70 228
MoS ₂ NP	928	644,12	74	6036
MoS ₂ MP	14 858,98	10 086,10	1967	46 920



Resim 4.1. MoO₃ ve MoS₂ nanopartiküllerinin TEM görüntüsü (Korkmaz ve diğerleri, 2025)



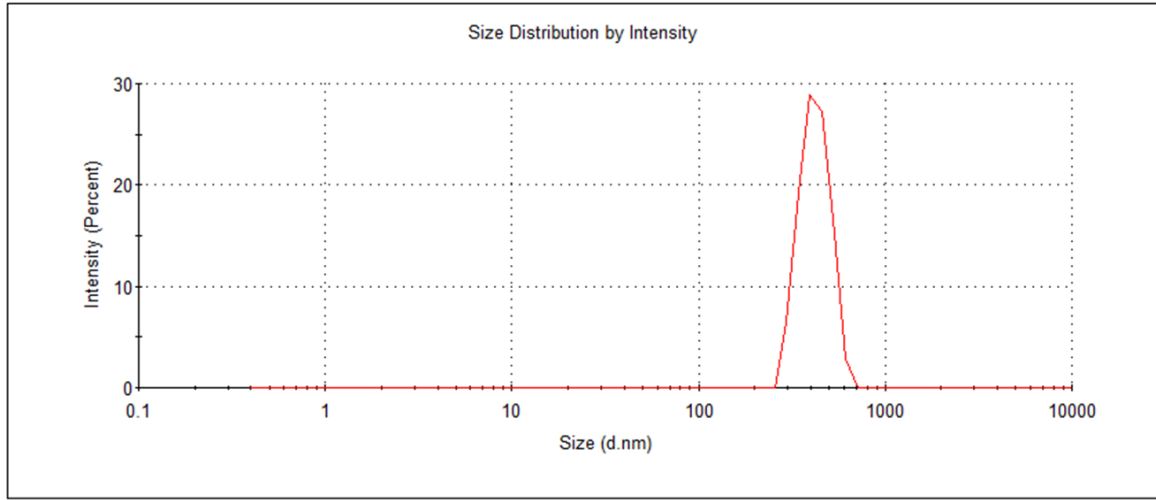
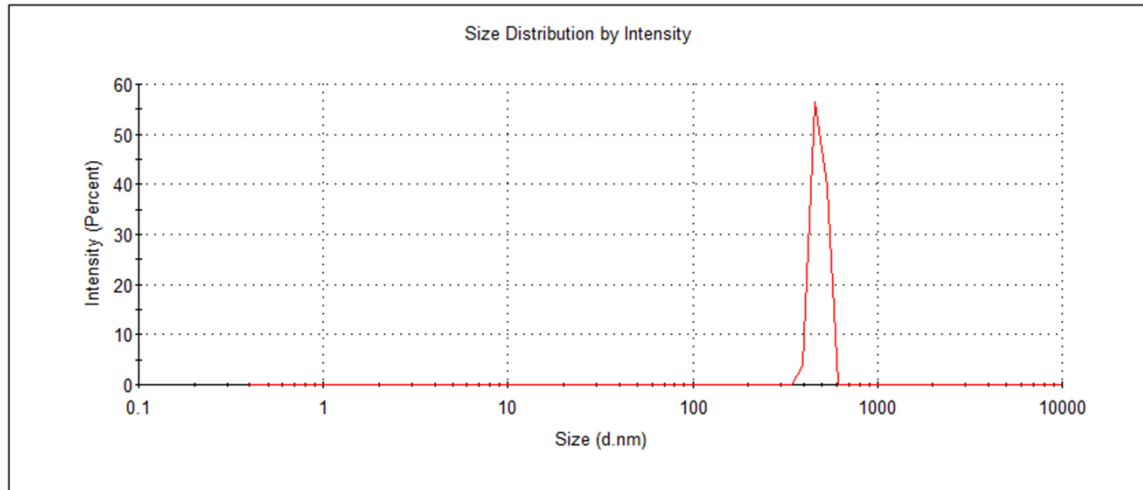
Resim 4.2. Test materyallerinin SEM görüntüsü (Korkmaz ve diğerleri, 2025)

4.1.2. Dinamik ışık saçılımı analizleri

Hidrodinamik çap, zeta potansiyeli ve polidispersite indeksi parametreleri dinamik ışık saçılımı tekniği ile belirlenmiştir (Çizelge 4.2, Şekil 4.1 ve Şekil 4.2). Bu çalışmada, MoO₃ NP'lerinin HD'si $423,2 \pm 75,54$ nm (% 100 yoğunluk) ve MoS₂ NP'lerinin HD'si $484,9 \pm 39,33$ nm (% 100 yoğunluk) olarak belirlenmiştir. Polidispersite indeksi sonuçları, hem MoO₃ NP'lerinin (0,704) hem de MoS₂ NP'lerinin (0,958) geniş bir parçacık boyutu dağılımına sahip olduğunu göstermiştir. Zeta potansiyelinin MoO₃ NP'leri için $-34,5 \pm 9,91$ mV, MoO₃ MP'leri için $-16,1 \pm 4,32$ mV, MoS₂ NP'leri için $-27,9 \pm 7,18$ mV ve MoS₂ MP'leri için $-14,2 \pm 5,94$ mV olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 4.2. Test kimyasallarının DLS analizi (Korkmaz ve diğerleri, 2025)

	Zeta potansiyeli (mV)	Hidrodinamik çap (nm)	HD yoğunluk (%)	Polidispersite indeksi
MoO ₃ NP	-34,5±9,91	423,2±75,54	100	0,704
MoO ₃ MP	-16,1±4,32	-	-	-
MoS ₂ NP	-27,9±7,18	484,9±39,33	100	0,958
MoS ₂ MP	-14,2±5,94	-	-	-

Şekil 4.1. MoO₃ NP'lerinin hidrodinamik çapının frekans eğrisi (Korkmaz ve diğerleri, 2025)Şekil 4.2. MoS₂ NP'lerinin hidrodinamik çapının frekans eğrisi (Korkmaz ve diğerleri, 2025)

4.2. Kromozom Anormallikleri Testi Bulguları

MoO₃ ve MoS₂'nin insan lenfositlerinde kromozom anormalliği oluşturma riskini belirlemek amacıyla, lenfositler, bu maddelerin dört farklı konsantrasyonu (0,1; 1; 10 ve 100 µg/mL) ile hem 24 hem de 48 saat muamele edilmiştir. MoO₃ NP'leri, hem 24 hem de 48 saatlik uygulamada, insan lenfositlerinde, hücre başına düşen kromozom anormalliği (KA/Hücre) frekansında artışa sebep olmuştur. Fakat bu artış, negatif kontrole kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildir (Çizelge 4.3, Şekil 4.3, Şekil 4.4). MoO₃ MP'leri, MoS₂ NP'leri ve MoS₂' MP'lerinin uygulandığı lenfositlerde, hem 24 hem de 48 saatlik muamelede, hücre başına düşen kromozom anormalliği frekansında artış görülmekle birlikte, bu artış, negatif kontrole kıyasla anlamlı düzeyde değildir (Çizelge 4.4, Çizelge 4.5, Çizelge 4.6, Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.7, Şekil 4.8). MoO₃ ve MoS₂'nin nanopartikül ve mikropartikülleri hem 24 hem de 48 saatlik uygulamada, anormal hücre frekansında artışa sebep olmuştur fakat bu artış negatif kontrole kıyasla anlamlı düzeyde değildir (Çizelge 4.3, Çizelge 4.4, Çizelge 4.5, Çizelge 4.6, Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.9, Şekil 4.10). MoO₃ NP'leri 24 saatlik uygulamada sadece 0,1 µg/mL'de kromatit kırığı ve tüm uygulamalarda (0,1; 1; 10 ve 100 µg/mL) poliploidiye neden olmuştur. MoO₃ NP'leri 48 saatlik uygulamada ise kromatit kırığı (0,1 ve 100 µg/mL), fragment (0,1; 1 ve 100 µg/mL) ve poliploidi (0,1 µg/mL) oluşumuna neden olmuştur. MoO₃ MP'leri 24 saatlik uygulamada sadece 0,1 µg/mL'lik konsantrasyonda kromatit kırığına yol açmış, tüm konsantrasyonlarda (0,1; 1; 10 ve 100 µg/mL) poliploidiye neden olmuştur. MoO₃ MP'leri 48 saatlik uygulamada ise kromatit kırığı (1 µg/mL), poliploidi (0,1 µg/mL) ve endoredublikasyona (10 ve 100 µg/mL) neden olmuştur. MoS₂ NP'leri, 24 saatlik uygulamada, kromatit kırığı (0,1; 1 ve 10 µg/mL), poliploidi (0,1 ve 1 µg/mL) ve endoredublikasyon (0,1 µg/mL) oluşumuna, 48 saatlik uygulamada ise kromatit kırığı (0,1 ve 1 µg/mL'de), kromozom kırığı (100 µg/mL'de) ve tüm konsantrasyonlarda (0,1; 1; 10 ve 100 µg/mL) poliploidi oluşumuna neden olmuştur. MoS₂ MP'leri, 24 saatlik uygulamada kromatit kırığı (0,1 ve 100 µg/mL), poliploidi (0,1 ve 10 µg/mL) ve kromatit değişimi (0,1 µg/mL) oluşumunu, 48 saatlik uygulamada ise kromatit kırığı (0,1; 1 ve 100 µg/mL) ve poliploidi (10 µg/mL) oluşumunu tetiklemiştir. MoO₃'te en sık görülen anormallik tipi poliploidi olup bunu sırasıyla kromatit kırığı, fragment ve endoreduplikasyon takip etmektedir (Çizelge 4.3, Çizelge 4.4), Resim 4.3). MoS₂'nin neden olduğu en sık görülen anormallik tipi ise, kromatit kırığıdır. Bu anormalliği sırasıyla poliploidi, kromozom kırığı= kromatit değişimi= endoreduplikasyon takip etmektedir (Çizelge 4.5, Çizelge 4.6, (Resim 4.3)).

Mitotik indeks değerleri kromozom anormalliği testine göre hazırlanan preparatlarda belirlenmiştir. MoO₃ NP'leri, 24 saatlik uygulamada, 1 µg/mL'lik konsantrasyon hariç tüm konsantrasyonlarda mitotik indeksi doza bağlı olarak anlamlı düzeyde azaltmıştır ($r=-0,87$) (izelge 4.3, şekil 4.11). Bu NP'ler, 48 saatlik uygulamada, 100 µg/mL'lik konsantrasyon hariç tüm konsantrasyonlarda mitotik indeksi önemli ölçüde azaltmış olup ($r=-0,15$) doza bağlı korelasyon göstermemiştir izelge 4.3, şekil 4.12). MoO₃ mikropartikülleri, hem 24 ($r=-0,78$) hem de 48 saatlik ($r=-0,88$) uygulamalarda, tüm konsantrasyonlarda mitotik indeksi doza bağlı olarak azaltmış ve güçlü bir korelasyon göstermiştir (izelge 4.4, şekil 4.11, şekil 4.12). MoS₂ NP'lerinin, hem 24 saatlik (1 µg/mL hariç) ($r=-0,70$) hem de 48 saatlik ($r=-0,47$) uygulamalarda tüm konsantrasyonlarda mitotik indeksi azalttığı ve bu azalmanın konsantrasyonla zayıf bir ilişki gösterdiği belirlenmiştir (izelge 4.5, şekil 4.13, şekil 4.14). MoS₂ mikropartiküllerinin ise hem 24 saatlik ($r=-0,49$) hem de 48 saatlik ($r=-0,75$) uygulamalarda, 1 ve 100 µg/mL'lik konsantrasyonlarda mitotik indeksi doza bağlı olarak azalttığı ve bu azalma ile konsantrasyon arasında zayıf bir korelasyon bulunduğu belirlenmiştir (izelge 4.6, şekil 4.13, şekil 4.14).

Çizelge 4.3. MoO₃ nanopartiküllerinin kromozom anormallikleri ve mitotik indeks üzerine etkisi

Test maddesi	Uygulama		Anormallikler										Anormal hücre (%)	KA/Hücre ± SH	Mİ ± SH %
			Yapısal					Sayısal							
	Süre (saat)	Kons (µg/mL)	Ktk	kzk	f	ds	kkb	ktk	p	er					
NK	24	0,00	1	-	-	-	-	-	-	-	0,33±0,11	0,003±0,003	12,10± 0,59		
PK	24	0,20	11	1	-	-	4	1	8	-	8,33±1,60***	0,080±0,016***	8,70± 0,51***		
MoO ₃ NP	24	0,1	2	-	-	-	-	-	1	-	1,00±0,57	0,010±0,005	9,03± 0,27***		
	24	1	-	-	-	-	-	-	1	-	0,33±0,33	0,003±0,010	10,80± 0,57		
	24	10	-	-	-	-	-	-	2	-	0,67±0,47	0,007±0,004	8,30± 0,50***		
	24	100	-	-	-	-	-	-	2	-	0,67±0,47	0,007±0,004	5,30± 0,41***		
NK	48	0,00	1	-	-	-	-	-	-	-	0,33±0,11	0,003±0,003	10,27± 0,56		
	48	0,20	12	3	1	-	1	4	9	3	11,00±1,81***	0,110±0,017***	5,47± 0,41***		
PK	48	0,1	1	-	1	-	-	-	1	-	1,00±0,57	0,010±0,005	6,60± 0,46***		
MoO ₃ NP	48	1	-	-	1	-	-	-	-	-	0,33±0,33	0,003±0,010	8,30± 0,50**		
	48	10	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00±0,00	0,000±0,000	5,33± 0,41***		
	48	100	1	-	1	-	-	-	-	-	0,67±0,47	0,007±0,004	9,90± 0,55		

ktk: kromatit kırığı, kzk: kromozom kırığı, f: fragment, ds: disentrik, kkb: kardeş kromatitlerde birleşme, ktd: kromatit değişimi, p: poliploidi, er: endoreduplikasyon, NK: negatif kontrol, PK: pozitif kontrol-mitomisin C, Kons: konsantrasyon, SH: standart hata, Mİ: mitotik indeks

**Kontrolle göre p<0,01 düzeyinde anlamlı (z testi)

***Kontrolle göre p<0,001 düzeyinde anlamlı (z testi) (Korkmaz ve diğerleri, 2025)

Çizelge 4.4. MoO₃ mikropartiküllerinin kromozom anormallikleri ve mitotik indeks üzerine etkisi

Test maddesi	Uygulama		Anormallikler								Anormal	KA/Hücre	Mİ ± SH
	Süre (saat)	Kons (µg/mL)	Yapısal				Sayısal				hücre ±SH	± SH	
			Ktk	kzk	f	ds	kbb	ktk	p	er	(%)		
NK	24	0,00	1	-	-	-	-	-	-	-	0,33±0,11	0,003±0,003	12,10± 0,59
PK	24	0,20	11	1	-	-	4	1	8	-	8,33±1,60***	0,080±0,016***	8,70± 0,51***
MoO ₃ MP	24	0,1	2	-	-	-	-	-	3	-	1,00±0,57	0,010±0,005	8,10± 0,50***
	24	1	-	-	-	-	-	-	2	-	0,67±0,47	0,007±0,004	8,83± 0,52***
	24	10	-	-	-	-	-	-	1	-	0,33±0,33	0,003±0,010	9,03± 0,52***
	24	100	2	-	-	-	-	-	1	-	1,00±0,57	0,010±0,005	6,93± 0,46***
NK	48	0,00	1	-	-	-	-	-	-	-	0,33±0,11	0,003±0,003	12,10± 0,59
PK	48	0,20	11	5	-	1	3	1	7	-	9,33±0,55***	0,090±0,020***	6,77± 0,46***
MoO ₃	48	0,1	-	-	-	-	-	-	1	-	0,33±0,33	0,003±0,010	9,63± 0,54**
MP	48	1	2	-	-	-	-	-	-	-	0,67±0,47	0,007±0,004	8,87± 0,52***
	48	10	-	-	-	-	-	-	-	1	0,33±0,33	0,003±0,010	8,77± 0,52***
	48	100	-	-	-	-	-	-	-	1	0,33±0,33	0,003±0,010	8,33± 0,50***

ktk: kromatit kırığı, kzk: kromozom kırığı, f: fragment, ds: disentrik, kbb: kardeş kromatitlerde birleşme, ktd: kromatit değişimi, p: poliploidi, er: endoreduplikasyon, NK: negatif kontrol, PK: pozitif kontrol-mitomisin C, Kons: konsantrasyon, SH: standart hata, Mİ: mitotik indeks

**Kontrolle göre p<0,01 düzeyinde anlamlı (z testi),

***Kontrolle göre p<0,001 düzeyinde anlamlı (z testi) (Korkmaz ve diğerleri, 2025)

Çizelge 4.5. MoS₂ nanopartiküllerinin kromozom anormallikleri ve mitotik indeks üzerine etkisi

Test maddesi	Uygulama		Anormallikler								Anormal	KA/Hücre	Mİ ± SH
	Süre (saat)	Kons (µg/mL)	Yapısal				Sayısal				hücre ±SH	± SH	%
			Ktk	kzk	f	ds	kbb	ktd	p	er	(%)		
NK	24	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00±0,00	0,000±0,000	10,27± 0,56
PK	24	0,20	10	7	3	-	2	5	3	-	10,00±1,73***	0,100±0,017***	6,57± 0,45***
MoS ₂ NP	24	0,1	1	-	-	-	-	-	1	1	1,00±0,58	0,010±0,005	4,96± 0,46***
	24	1	2	-	-	-	-	-	1	-	1,00±0,58	0,010±0,005	9,13± 0,53
	24	10	1	-	-	-	-	-	-	-	0,33±0,33	0,003±0,010	4,16± 0,47***
	24	100	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00±0,00	0,000±0,000	4,20± 0,47***
NK	48	0,00	2	-	-	-	-	-	-	-	0,67±0,47	0,006±0,004	10,27± 0,56
PK	48	0,20	12	10	1	3	4	2	2	-	11,33±1,83***	0,120±0,019***	4,50± 0,37***
MoS ₂ NP	48	0,1	1	-	-	-	-	-	2	-	1,00±0,57	0,010±0,005	4,27± 0,37***
	48	1	1	-	-	-	-	-	5	-	2,00±0,65	0,020±0,008	6,20± 0,44***
	48	10	-	-	-	-	-	-	2	-	0,67±0,47	0,007±0,004	5,06± 0,44***
	48	100	-	1	-	-	-	-	1	-	0,67±0,47	0,007±0,004	6,47± 0,45***

ktk: kromatit kırığı, kzk: kromozom kırığı, f: fragment, ds: disentrik, kbb: kardeş kromatitlerde birleşme, ktd: kromatit değişimi, p: poliploidi, er: endoreduplikasyon,

NK: negatif kontrol, PK: pozitif kontrol-mitomisin C, Kons: konsantrasyon, SH: standart hata, Mİ: mitotik indeks

***Kontrolle göre p<0,001 düzeyinde anlamlı (z testi) (Korkmaz ve diğerleri, 2025)

Çizelge 4.6. MoS₂ mikropartiküllerinin kromozom anormallikleri ve mitotik indeks üzerine etkisi

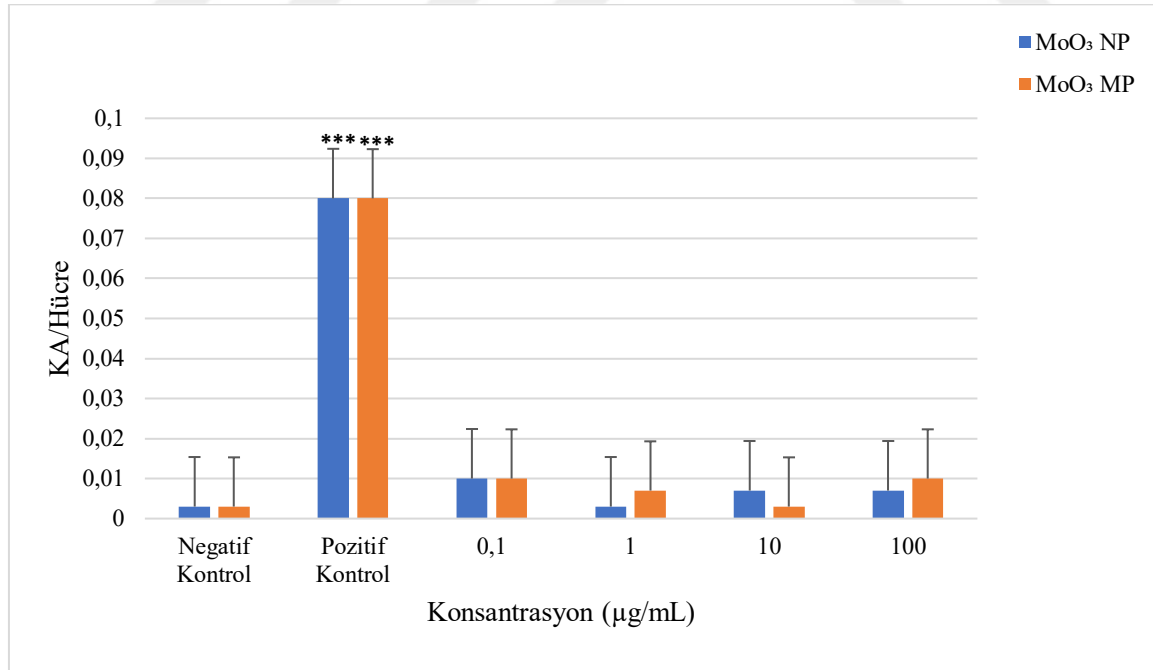
Test maddesi	Uygulama		Anormallikler								Anormal	KA/Hücre	Mİ ± SH
	Süre (saat)	Kons (µg/mL)	Yapısal					Sayıs			hücre ±SH	± SH	%
			Ktk	kzk	f	ds	kkb	ktk	p	er	(%)		
NK	24	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00±0,00	0,000±0,000	10,27± 0,56
PK	24	0,20	10	7	3	-	2	5	3	-	10,00±1,73***	0,100±0,017***	6,57± 0,45***
MoS ₂ MP	24	0,1	2	-	-	-	-	1	2	-	1,67±0,73	0,020±0,008	7,20± 0,47***
	24	1	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00±0,00	0,000±0,000	10,43± 0,55
	24	10	-	-	-	-	-	-	1	-	0,33±0,33	0,003±0,003	9,87± 0,55
	24	100	1	-	-	-	-	-	-	-	0,33±0,33	0,003±0,003	5,60 ± 0,42***
NK	48	0,00	2	-	-	-	-	-	-	-	0,67±0,47	0,006±0,004	10,27± 0,56
PK	48	0,20	12	10	1	3	4	2	2	-	11,33±1,83***	0,120±0,019***	4,50± 0,37***
MoS ₂ MP	48	0,1	1	1	-	-	-	-	-	-	0,67±0,47	0,007±0,004	8,80± 0,52*
	48	1	3	-	-	-	-	-	-	-	1,00±0,57	0,010±0,005	9,03± 0,52
	48	10	-	-	-	-	-	-	1	-	0,33±0,33	0,003±0,003	9,60± 0,54
	48	100	1	-	-	-	-	-	-	-	0,33±0,33	0,003±0,003	6,50 ± 0,48***

ktk: kromatit kırığı, kzk: kromozom kırığı, f: fragment, ds: disentrik, kkb: kardeş kromatitlerde birleşme, ktd: kromatit değişimi,

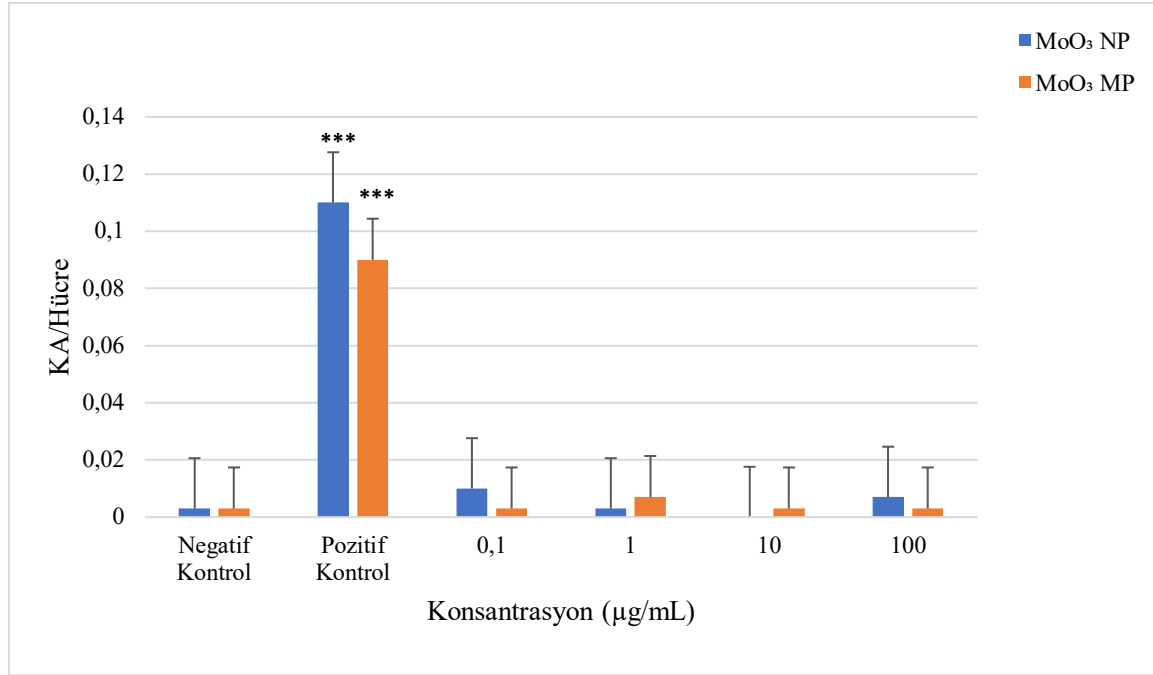
p: poliploidi, er: endoreduplikasyon,

NK: negatif kontrol, PK: pozitif kontrol-mitomisin C, Kons: konsantrasyon, SH: standart hata, Mİ: mitotik indeks

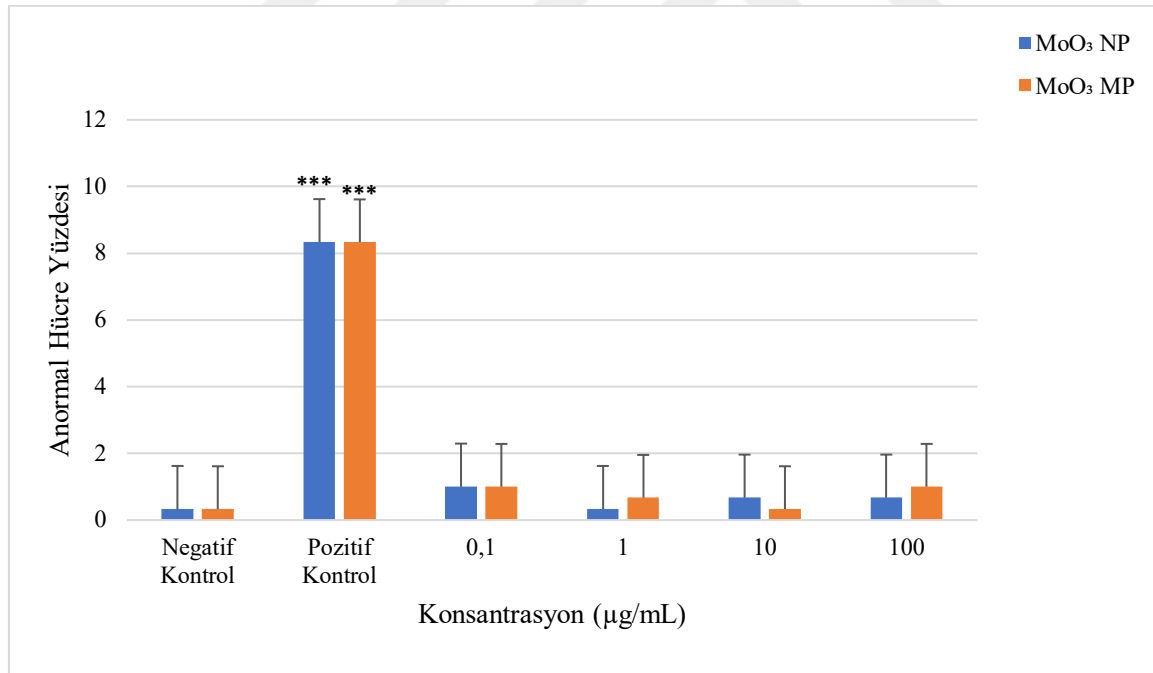
*Kontrolle göre p<0,05 düzeyinde anlamlı (z testi), ***Kontrolle göre p<0.001 düzeyinde anlamlı (z testi) (Korkmaz ve diğerleri, 2025)



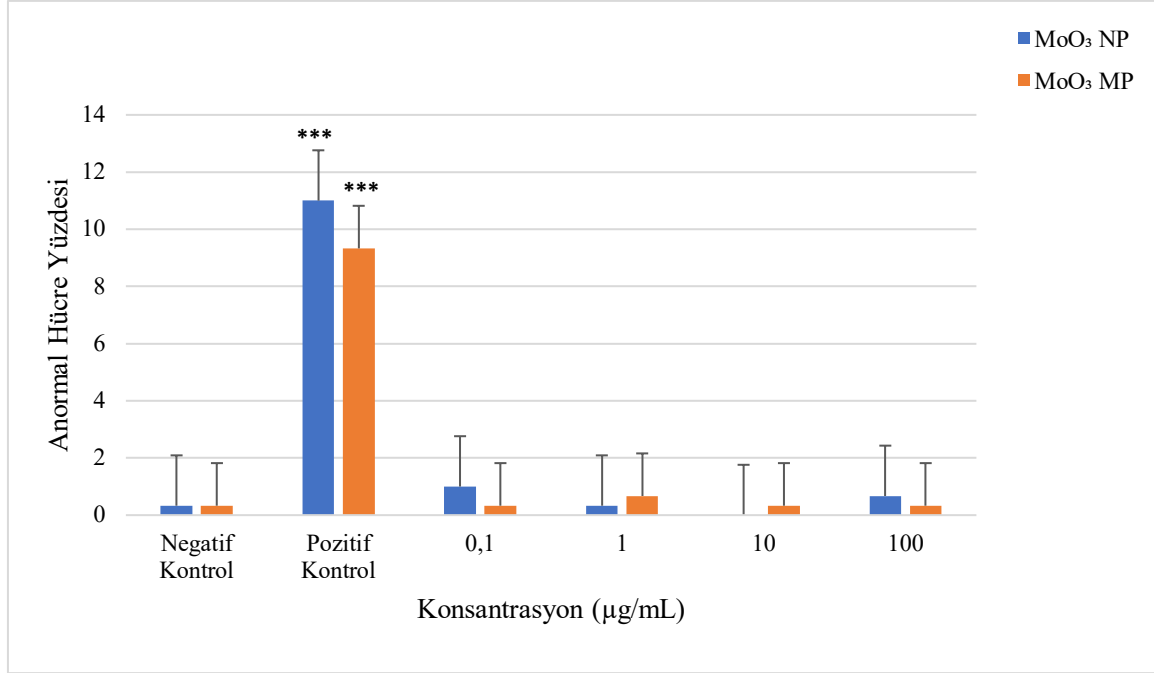
Şekil 4.3. MoO₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 24 saatlik uygulamada hücre başına düşen anormallik frekansı üzerine etkisi



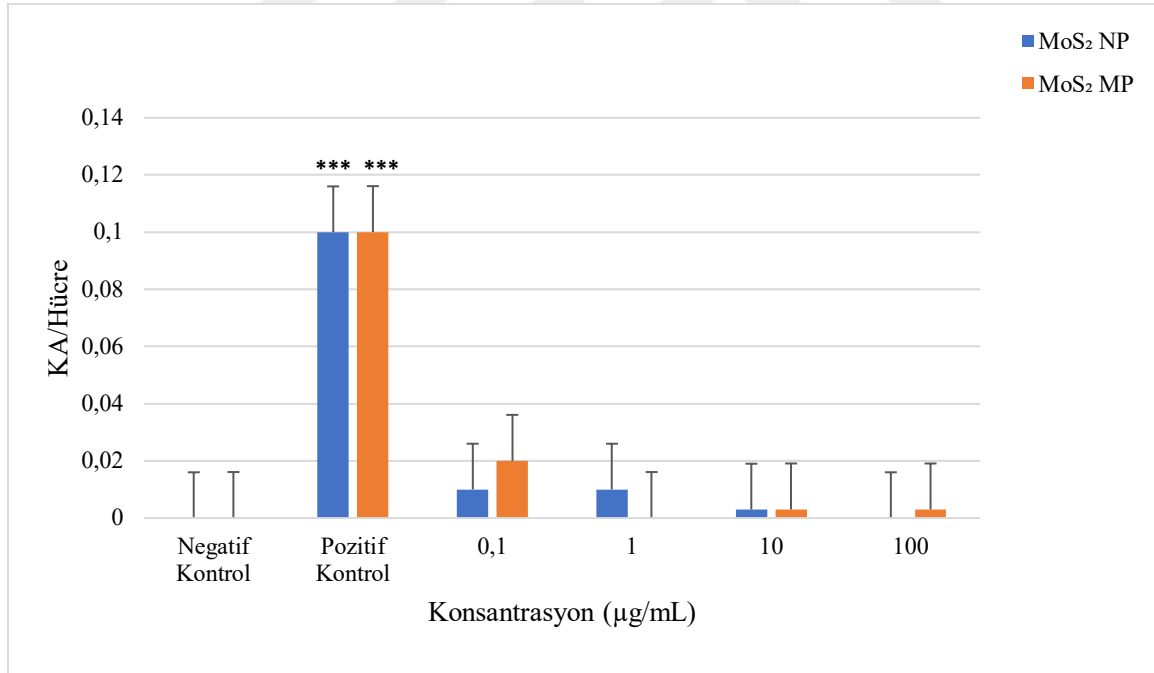
Şekil 4.4. MoO₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 48 saatlik uygulamada hücre başına düşen anormallik frekansı üzerine etkisi



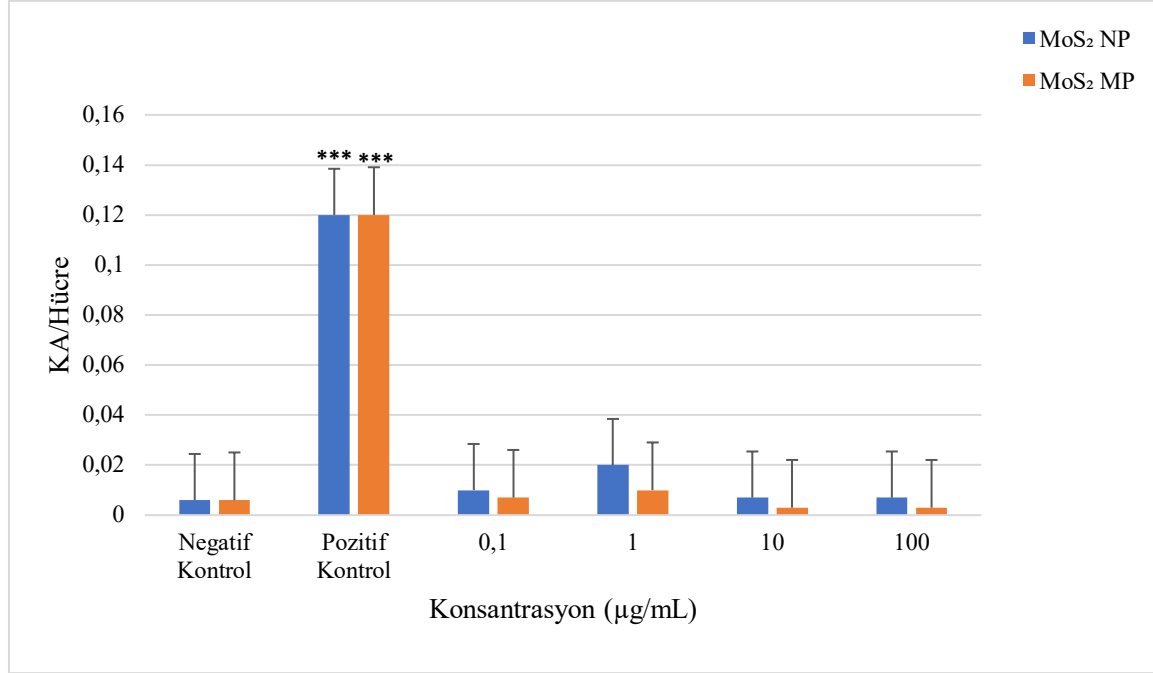
Şekil 4.5. MoO₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 24 saatlik uygulamada anormal hücre yüzdesi üzerine etkisi



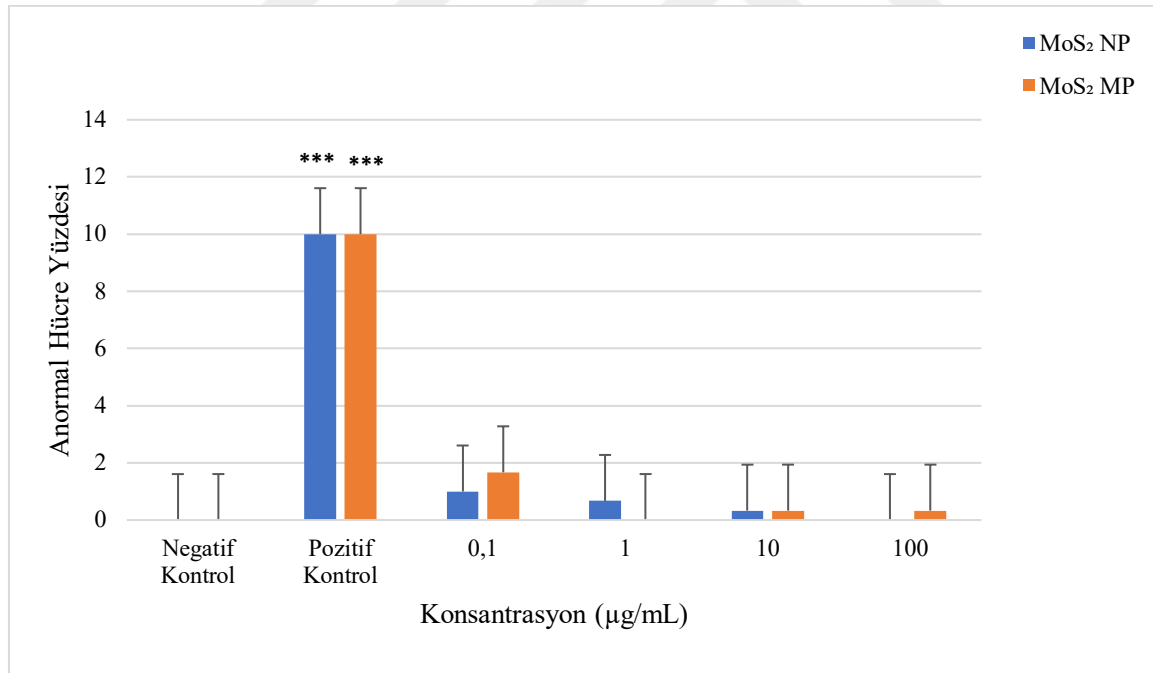
Şekil 4.6. MoO₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 48 saatlik uygulamada anormal hücre yüzdesi üzerine etkisi



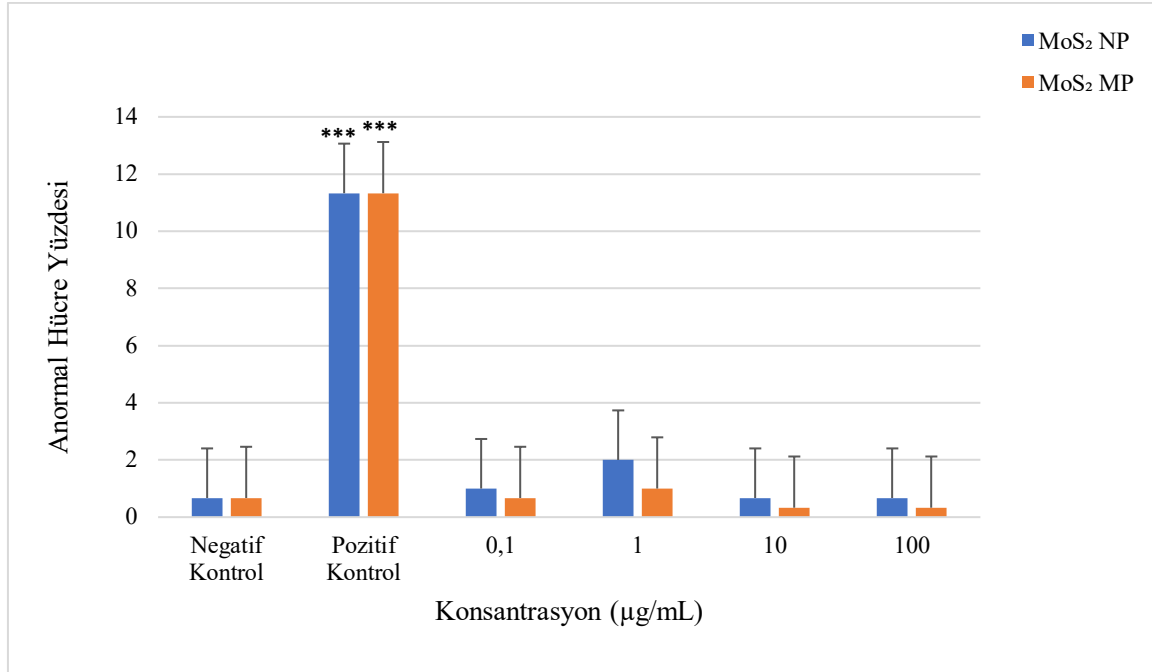
Şekil 4.7. MoS₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 24 saatlik uygulamada hücre başına düşen anormallik frekansı üzerine etkisi



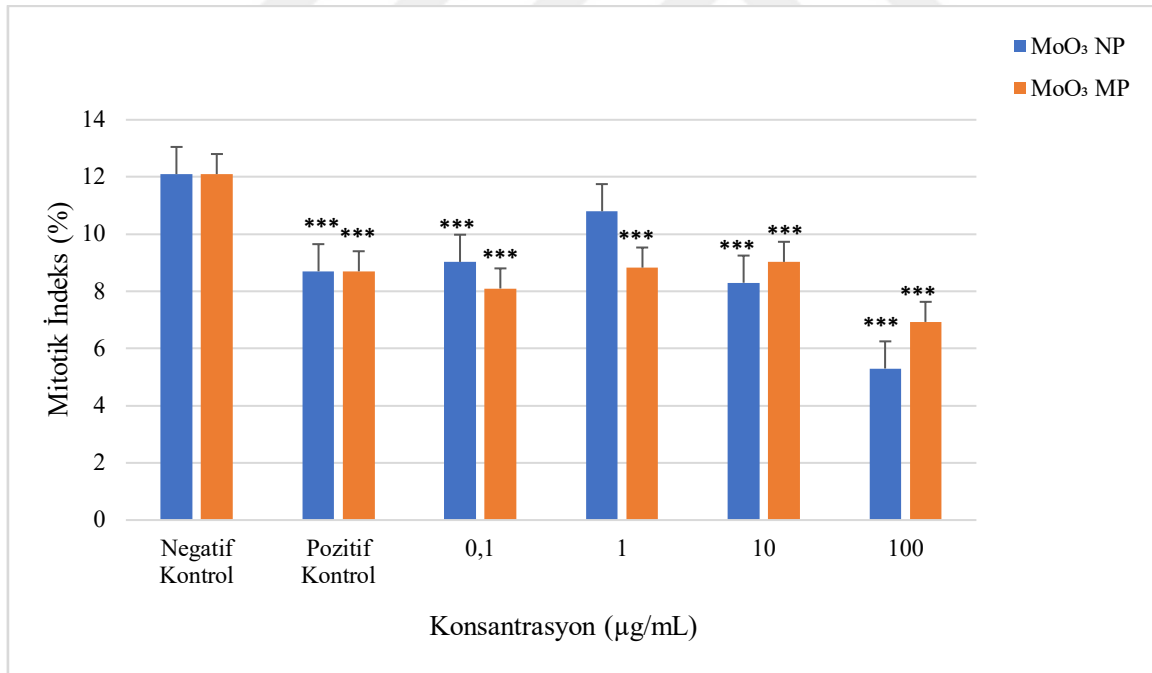
Şekil 4.8. MoS₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 48 saatlik uygulamada hücre başına düşen anormallik frekansı üzerine etkisi



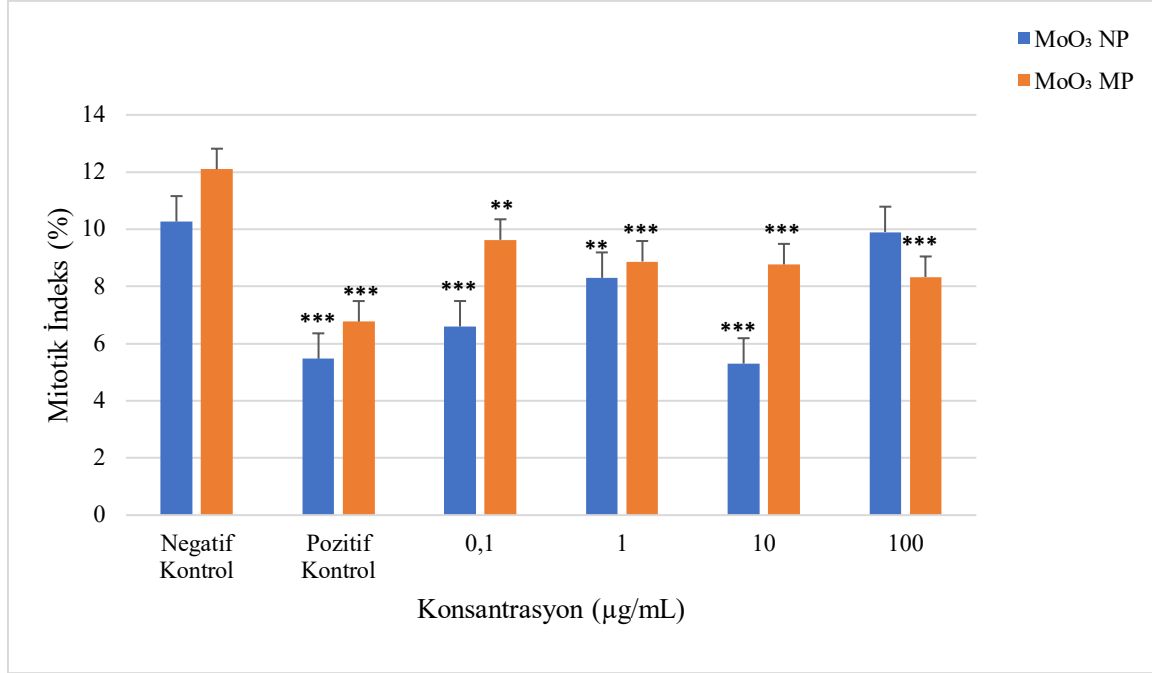
Şekil 4.9. MoS₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 24 saatlik uygulamada anormal hücre yüzdesi üzerine etkisi



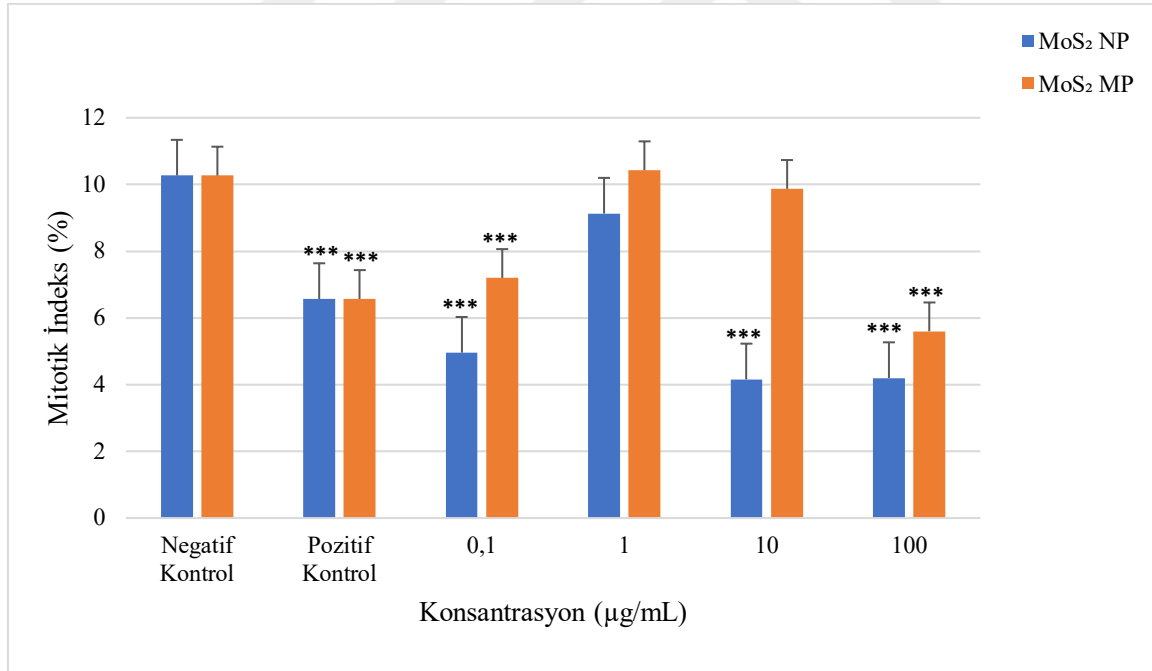
Şekil 4.10. MoS₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 48 saatlik uygulamada anormal hücre yüzdesi üzerine etkisi



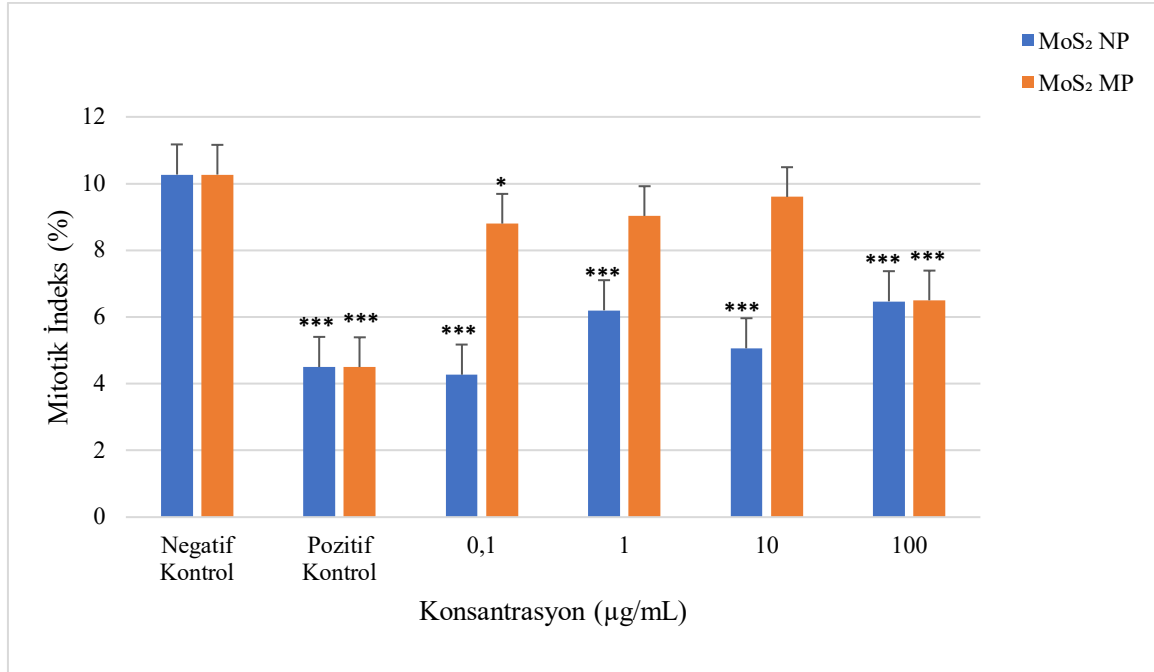
Şekil 4.11. MoO₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 24 saatlik uygulamasının mitotik indeks üzerine etkisi (Korkmaz ve diğerleri, 2025)



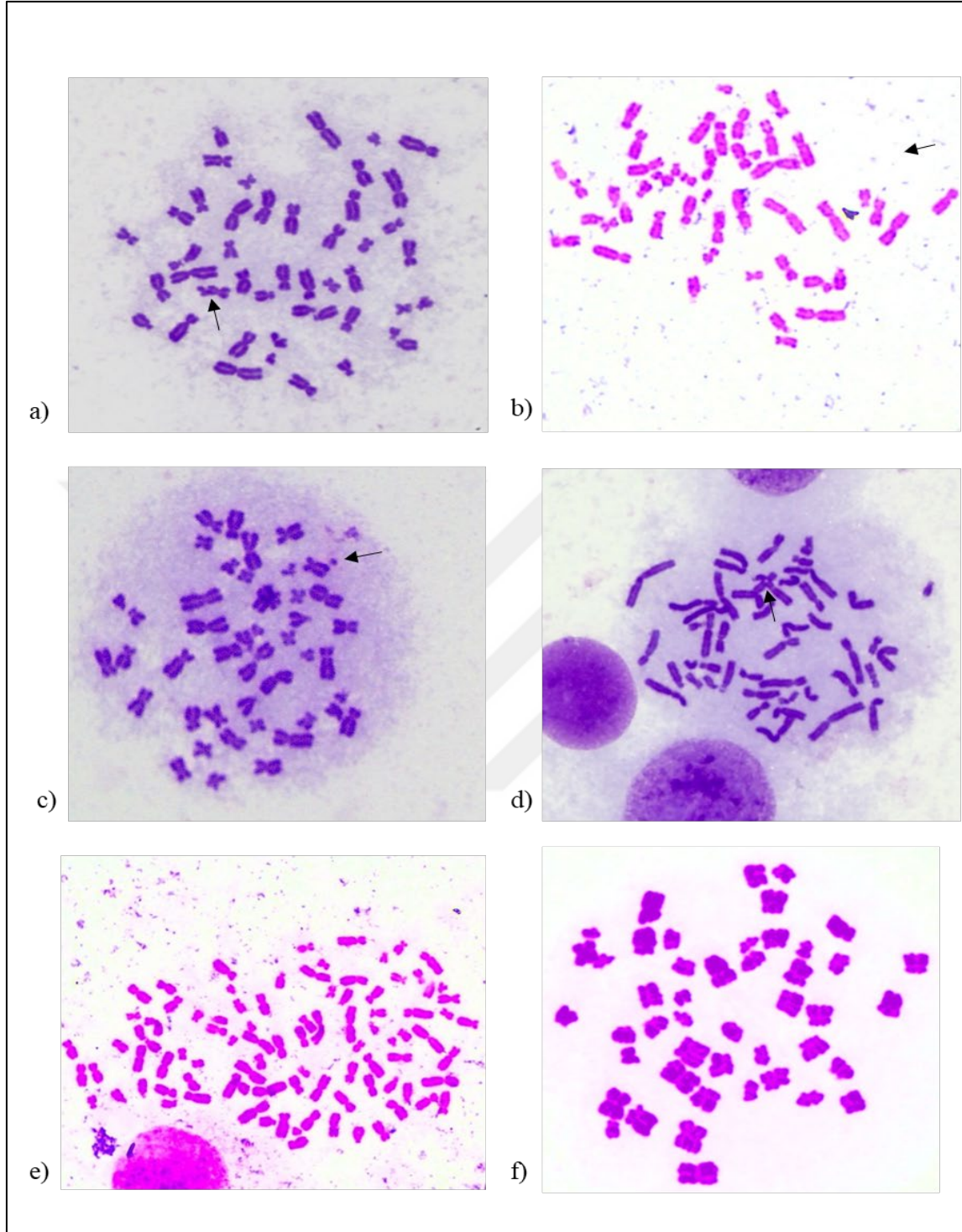
Şekil 4.12. MoO₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 48 saatlik uygulamasının mitotik indeks üzerine etkisi (Korkmaz ve diğerleri, 2025)



Şekil 4.13. MoS₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 24 saatlik uygulamasının mitotik indeks üzerine etkisi (Korkmaz ve diğerleri, 2025)



Şekil 4.14. MoS₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 48 saatlik uygulamasının mitotik indeks üzerine etkisi (Korkmaz ve diğerleri, 2025)



Resim 4.3. MoO_3 ve MoS_2 'nin uygulanması sonucunda oluşan kromozom anormallikleri. a) kromatit kırığı, b) kromozom kırığı, c) fragment, d) kromatit değişimi, e) poliploidi, f) endoreduplikasyon

4.3. Sitokinez Blok Mikronükleus Sitom Testi Bulguları

Sağlıklı gönüllü donörlerden elde edilen lenfositlere MoO_3 ve MoS_2 'nin nanopartikül ve mikropartiküllerinin 0,1; 1; 10 ve 100 $\mu\text{g/mL}$ 'lik konsantrasyonları uygulanmış ve mikronükleus, nükleoplazmik köprü ve nükleer tomurcuk oluşumu ile nükleer bölünme indeksi üzerindeki etkileri incelenmiştir. MoO_3 'ün NP ve MP'leri, lenfositlerde, mikronükleus frekansında artışa sebep olmuştur fakat bu artış negatif kontrole kıyasla anlamlı düzeyde değildir (Çizelge 4.7, Çizelge 4.8, Şekil 4.15). MoS_2 NP'lerinin uygulandığı lenfositlerde, mikronükleus frekansındaki artış, en düşük konsantrasyon (0,1 $\mu\text{g/mL}$) dışındaki diğer tüm konsantrasyonlarda (1; 10 ve 100 $\mu\text{g/mL}$), negatif kontrole kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeydedir ve konsantrasyonla güçlü bir ilişki göstermektedir ($r=0,84$) (Çizelge 4.9, Şekil 4.17). MoS_2 MP'leri de 1 ve 10 $\mu\text{g/mL}$ 'lik konsantrasyonlarda, mikronükleus frekansında, negatif kontrole kıyasla anlamlı artış oluşturmuştur ($r=0,53$) ve bu artışın, konsantrasyonla ilişkisi zayıftır (Çizelge 4.10, Şekil 4.17). MoO_3 NP'leri, binükleat hücrelerde, tüm konsantrasyonlarda 1'li mikronükleus (MN), 0,1 ve 1 $\mu\text{g/mL}$ 'lik konsantrasyonlarda ise 2'li MN oluşumuna neden olmuştur (Çizelge 4.7, Resim 4.4 a, Resim 4.4 b). MoO_3 mikropartikülleri binükleat hücrelerde, tüm konsantrasyonlarda 1'li MN oluşumuna, sadece 1 $\mu\text{g/mL}$ 'lik konsantrasyonda ise 3'lü MN oluşumuna neden olmuştur (Çizelge 4.8, Resim 4.4 a, Resim 4.4 c). MoS_2 NP'leri binükleat hücrelerde tüm konsantrasyonlarda 1'li MN oluşumuna, 10 ve 100 $\mu\text{g/mL}$ 'lik konsantrasyonlarda ise 2'li MN oluşumuna neden olmuştur (Çizelge 4.9, Resim 4.4 a, Resim 4.4 b). MoS_2 mikropartikülleri ise tüm konsantrasyonlarda 1'li MN oluşumuna neden olmuştur (Çizelge 4.10, Resim 4.4 a). Nükleoplazmik köprü oluşumu, sadece MoS_2 NP uygulamasında, 100 $\mu\text{g/mL}$ 'lik konsantrasyonda 1 adet olarak gözlenmiştir (Çizelge 4.9, Resim 4.4 a, Çizelge 4.7, Resim 4.4 e). MoS_2 nanoparçacıklarının nükleoplazmik köprü frekansında sebep olduğu artış, negatif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hem MoO_3 hem de MoS_2 nükleer tomurcuk frekansında hem artış hem de azalışa neden olmuştur fakat bu değişiklikler negatif kontrole kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildir (Çizelge 4.7, Çizelge 4.8, Çizelge 4.9, Çizelge 4.10, Şekil 4.16, Şekil 4.18, Resim 4.4 d).

CBMN-Cyt testine göre hazırlanan preparatlarda NDİ, CBPİ ve % sitostaz da değerlendirilmiştir (Çizelge 4.11). MoO_3 ve MoS_2 'nin hem nanopartikül hem de mikropartikül formları, nükleer bölünme indeksinde belirli düzeylerde artış ve/veya

azalışlara yol açsa da bu değişiklikler negatif kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde, CBPI ve % sitostaz değerlerinde de negatif kontrole kıyasla anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Çizelge 4.7. MoO₃ nanopartiküllerinin mikronükleus, nükleer tomurcuk ve nükleoplazmik köprü frekansları üzerine etkisi

Test maddesi	Uygulama		İncelenen binükleat hücre sayısı	Binükleat hücrelerdeki mikronükleus sayısı			Nükleer Tomurcuk ± SH (%)	Nükleoplazmik Köprü± SH (%)	MN ± SH (%)
	Süre (saat)	Konsantrasyon (µg/mL)		(1)	(2)	(3)			
NK	48	0,00	3000	4	-	-	0,067±0,046	0,000±0,000	0,13±0,06
PK	48	0,20	3000	36	-	-	0,100±0,057	0,067±0,046	1,20±0,20***
MoO ₃ NP	48	0,1	3000	3	1	-	0,000±0,000	0,000±0,000	0,17±0,08
	48	1	3000	3	1	-	0,067±0,046	0,000±0,000	0,17±0,08
	48	10	3000	7	-	-	0,033±0,033	0,000±0,000	0,23±0,09
	48	100	3000	6	-	-	0,000±0,000	0,000±0,000	0,20±0,08

NK: negatif kontrol, PK: pozitif kontrol mitomisin C, Kons: konsantrasyon, SH: standart hata

***Kontrolle göre p<0.001 düzeyinde anlamlı (z testi)

Çizelge 4.8. MoO₃ mikropartiküllerinin mikronükleus, nükleer tomurcuk ve nükleoplazmik köprü frekansları üzerine etkisi

Test maddesi	Uygulama		İncelenen binükleat hücre sayısı	Binükleat hücrelerdeki mikronükleus sayısı			Nükleer Tomurcuk ± SH (%)	Nükleoplazmik Köprü± SH (%)	MN ± SH %
	Süre (saat)	Kons (µg/mL)		(1)	(2)	(3)			
NK	48	0,00	3000	4	-	-	0,067±0,046	0,000±0,000	0,13±0,06
PK	48	0,20	3000	36	-	-	0,100±0,057	0,067±0,046	1,20±0,20***
MoO ₃ . MP	48	0,1	3000	11	-	-	0,067±0,046	0,000±0,000	0,37±0,10
	48	1	3000	3	-	1	0,000±0,000	0,000±0,000	0,10±0,08
	48	10	3000	10	-	-	0,033±0,033	0,000±0,000	0,33±0,10
	48	100	3000	9	-	-	0,133±0,066	0,000±0,000	0,30±0,10

NK: negatif kontrol, PK: pozitif kontrol mitomisin C, Kons: konsantrasyon, SH: standart hata

***Kontrolle göre p<0.001 düzeyinde anlamlı (z testi)

Çizelge 4.9. MoS₂ nanopartiküllerinin mikronükleus, nükleer tomurcuk ve nükleoplazmik köprü frekansları üzerine etkisi

Test maddesi	Uygulama		İncelenen binükleat hücre sayısı	Binükleat hücrelerdeki mikronükleus sayısı			Nükleer Tomurcuk $\pm$ SH (%)	Nükleoplazmik Köprü $\pm$ SH (%)	MN $\pm$ SH %
	Süre (saat)	Kons (µg/mL)		(1)	(2)	(3)			
NK	48	0,00	3000	4	-	-	0,067 $\pm$ 0,046	0,000 $\pm$ 0,000	0,13 $\pm$ 0,06
PK	48	0,20	3000	36	-	-	0,100 $\pm$ 0,057	0,067 $\pm$ 0,046	1,20 $\pm$ 0,20***
MoS ₂ NP	48	0,1	3000	5	-	-	0,033 $\pm$ 0,033	0,000 $\pm$ 0,000	0,17 $\pm$ 0,08
	48	1	3000	14	-	-	0,266 $\pm$ 0,094	0,000 $\pm$ 0,000	0,47 $\pm$ 0,14*
	48	10	3000	9	2	-	0,100 $\pm$ 0,057	0,000 $\pm$ 0,000	0,43 $\pm$ 0,10*
	48	100	3000	10	2	-	0,133 $\pm$ 0,066	0,033 $\pm$ 0,033	0,43 $\pm$ 0,10*

NK: negatif kontrol, PK: pozitif kontrol mitomisin C, Kons: konsantrasyon, SH: standart hata

*Kontrolle göre p<0.05 düzeyinde anlamlı (z testi)

***Kontrolle göre p<0.001 düzeyinde anlamlı (z testi)

Çizelge 4.10. MoS₂ mikropartiküllerinin mikronükleus, nükleer tomurcuk ve nükleoplazmik köprü frekansları üzerine etkisi

Test maddesi	Uygulama		İncelenen binükleat hücre sayısı	Binükleat hücrelerdeki mikronükleus sayısı			Nükleer Tomurcuk $\pm$ SH (%)	Nükleoplazmik Köprü $\pm$ SH (%)	MN $\pm$ SH %
	Süre (saat)	Kons (µg/mL)		(1)	(2)	(3)			
NK	48	0,00	3000	4	-	-	0,067 $\pm$ 0,046	0,000 $\pm$ 0,000	0,13 $\pm$ 0,06
PK	48	0,20	3000	36	-	-	0,100 $\pm$ 0,057	0,067 $\pm$ 0,046	1,20 $\pm$ 0,20***
MoS ₂ MP	48	0,1	3000	10	-	-	0,067 $\pm$ 0,046	0,000 $\pm$ 0,000	0,33 $\pm$ 0,10
	48	1	3000	15	-	-	0,067 $\pm$ 0,046	0,000 $\pm$ 0,000	0,50 $\pm$ 0,14**
	48	10	3000	17	-	-	0,000 $\pm$ 0,000	0,000 $\pm$ 0,000	0,57 $\pm$ 0,14**
	48	100	3000	9	-	-	0,000 $\pm$ 0,000	0,000 $\pm$ 0,000	0,30 $\pm$ 0,10

NK: negatif kontrol, PK: pozitif kontrol mitomisin C, Kons: konsantrasyon, SH: standart hata

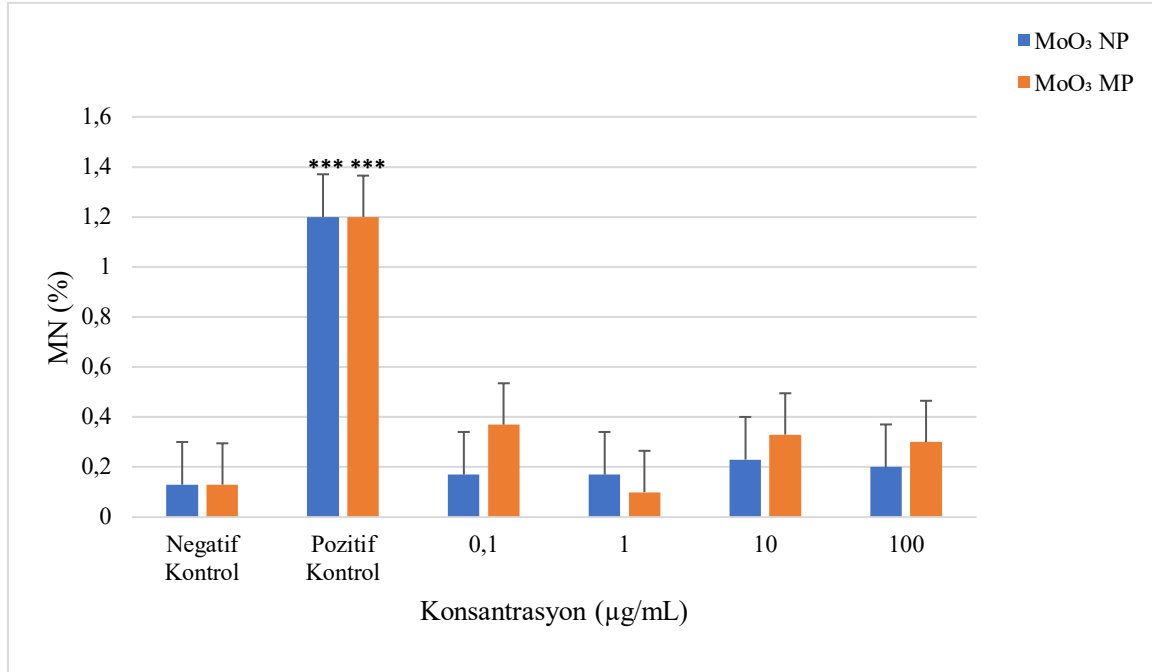
**Kontrolle göre p<0,01 düzeyinde anlamlı (z testi)

***Kontrolle göre p<0.001 düzeyinde anlamlı (z testi)

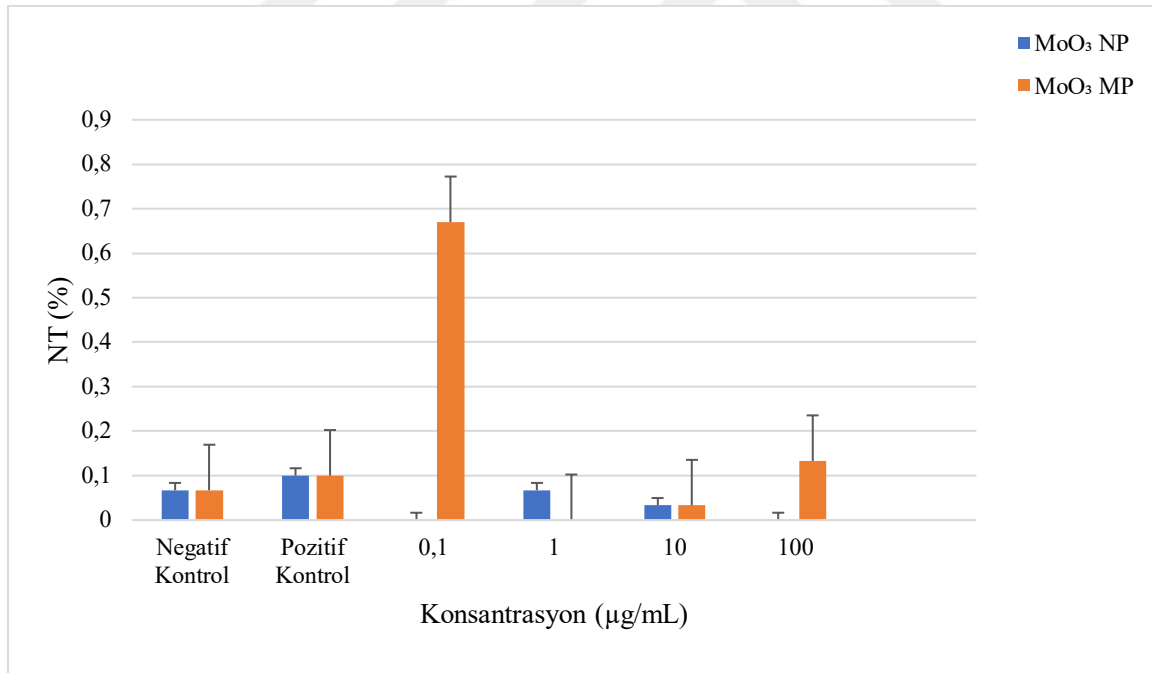
Çizelge 4.11. MoO₃ ve MoS₂'nin nanopartikül ve mikropartiküllerinin nükleer bölünme indeksi, sitokinezi blok proliferasyon indeksi ve % sitostaz üzerine etkisi

Test maddesi	Uygulama		NBİ ±SH	CBPİ ± SH	Sitostaz (%)
	Süre (saat)	Konsantrasyon (µg/mL)			
NK	48	0.00	1,77±0,35	1,70±0,33	0
PK	48	0,20	1,75±0,33	1,68±0,33	3
MoO ₃ NP	48	0.1	1,72±0,33	1,66±0,33	6
		1	1,75±0,33	1,70±0,33	0
		10	1,69±0,33	1,63±0,33	10
		100	1,81±0,35	1,74±0,34	0
MoO ₃ MP	48	0.1	1,65±0,33	1,59±0,32	16
		1	1,64±0,33	1,59±0,32	16
		10	1,53±0,32	1,49±0,31	30
		100	1,89±0,35	1,82±0,34	0
MoS ₂ NP	48	0.1	1,69±0,33	1,64±0,33	9
		1	1,90±0,35	1,82±0,34	0
		10	1,82±0,35	1,74±0,34	0
		100	1,67±0,33	1,59±0,32	16
MoS ₂ MP	48	0.1	1,46±0,32	1,43±0,31	39
		1	1,61±0,33	1,56±0,32	20
		10	1,64±0,33	1,59±0,32	16
		100	1,52±0,32	1,48±0,31	31

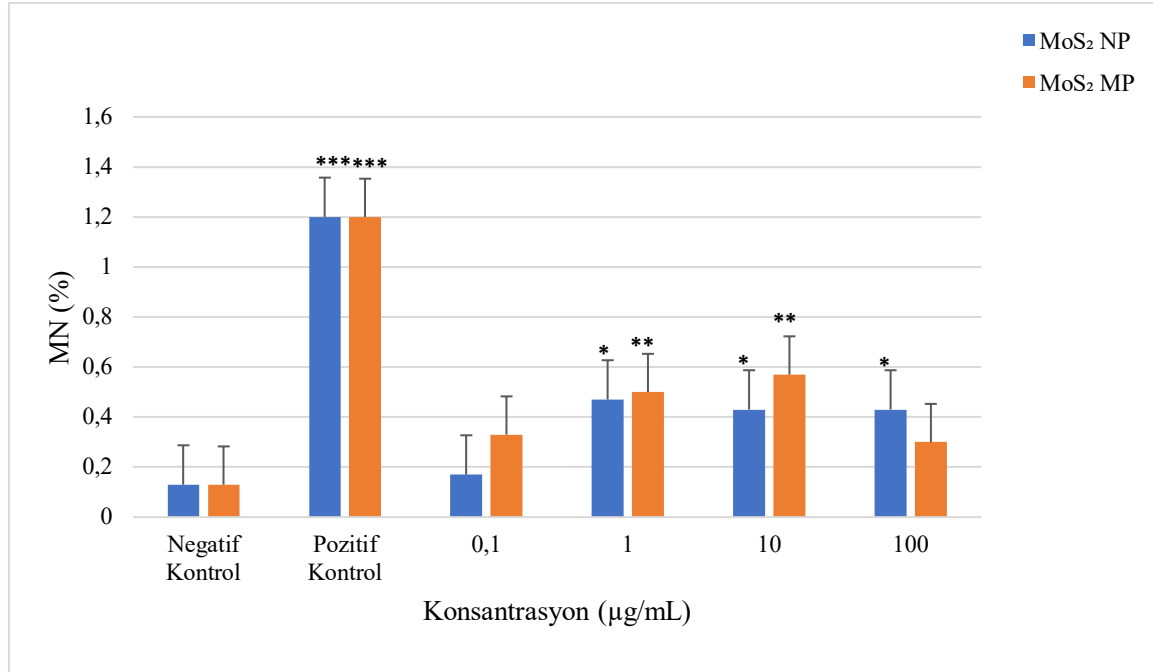
NK: negatif kontrol, PK: pozitif kontrol-mitomisin C, SH: standart hata, NBİ: nükleer bölünme indeksi, CBPİ: sitokinezi blok proliferasyon indeksi



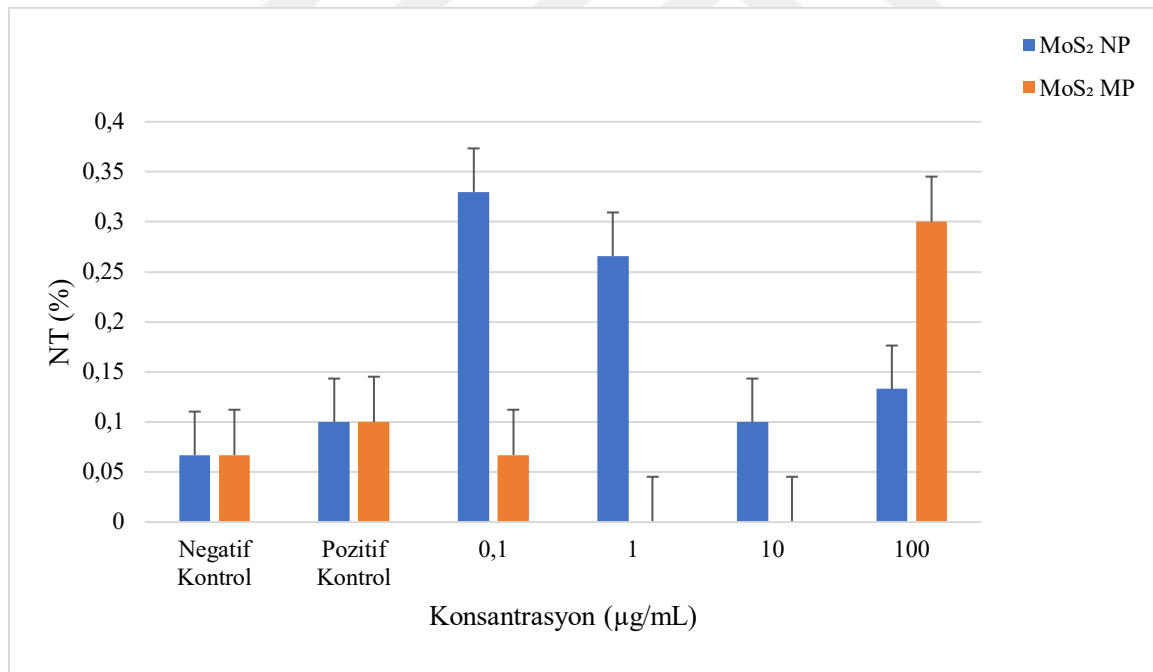
Şekil 4.15. MoO₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 48 saatlik uygulamada mikronükleus frekansı üzerine etkisi (Korkmaz ve diğerleri, 2025)



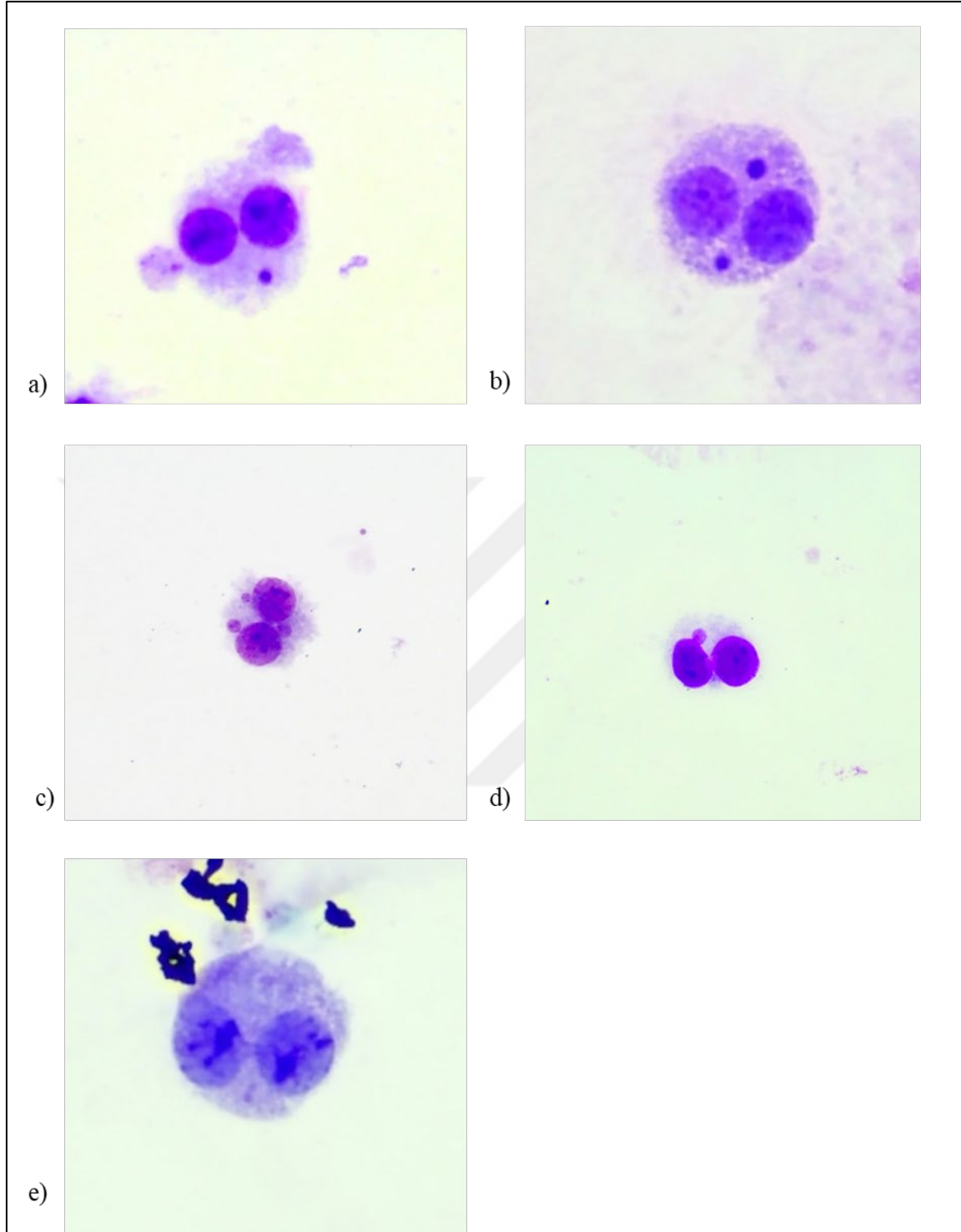
Şekil 4.16. MoO₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 48 saatlik uygulamada nükleer tomurcuk frekansı üzerine etkisi



Şekil 4.17. MoS₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 48 saatlik uygulamada mikronükleus frekansı üzerine etkisi (Korkmaz ve diğerleri, 2025)



Şekil 4.18. MoS₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 48 saatlik uygulamada nükleer tomurcuk frekansı üzerine etkisi



Resim 4.4. MoO_3 ve MoS_2 'nin uygulanması sonucunda oluşan mikronükleus, nükleer tomurcuk ve nükleoplazmik köprü içeren binükleat hücreler a) bir mikronükleuslu binükleat, b) iki mikronükleuslu binükleat, c) üç mikronükleuslu binükleat, d) nükleer tomurcuk, e) nükleoplazmik köprü

4.4. Komet Testi Bulguları

MoO₃ ve MoS₂'nin nanopartikül ve mikropartiküllerinin 0,1; 1; 10 ve 100 µg/mL'lik konsantrasyonlarının uygulandığı lenfositlerde, DNA hasarı komet testi ile incelenmiştir. Komet testi sonuçlarına göre, MoO₃ ve MoS₂'nin hem nanopartikülleri hem de mikropartikülleri, kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momentinde hem 1 hem de 3 saatlik uygulamada, tüm konsantrasyonlarda negatif kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artışlara neden olmuştur (MoS₂ MP'leri, 3 saatlik uygulama – 0,1 µg/mL: kuyruk yoğunluğu hariç) (Çizelge 4.12, Çizelge 4.13, Çizelge 4.14, Çizelge 4.15, Şekil 4.19-4.30, Resim 4.5). Bir saatlik muamele sonucunda gözlenen artışlara ilişkin olarak, kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti ile konsantrasyonlar arasındaki korelasyon katsayıları sırasıyla; MoO₃ NP'lerinde $r=0,75$; $r=0,68$ ve $r=0,68$; MoO₃ MP'lerinde $r=0,21$, $r=0,50$ ve $r=0,22$; MoS₂ NP'lerinde $r=0,24$; $r=0,44$ ve $r=0,27$; MoS₂ MP'lerinde $r=0,42$; $r=0,43$ ve $r=0,49$ 'dur. Üç saatlik muamele ise sırasıyla kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti açısından korelasyon katsayıları; MoO₃ NP'lerinde $r=0,93$; $r=0,77$ ve $r=0,77$; MoO₃ MP'lerinde $r=0,69$; $r=0,55$ ve $r=0,58$; MoS₂ NP'lerinde $r=0,58$; $r=0,52$ ve $r=0,39$; MoS₂ MP'lerinde $r=0,70$; $r=0,43$ ve $r=0,57$ olarak belirlenmiştir. İzole lenfositlerde tripan mavisi ile yapılan hücre canlılığı testi sonuçlarına göre, 1 ve 3 saatlik muamelelerde hücre canlılığı sırasıyla; MoO₃ NP için $\geq \%80$ -%87, MoO₃ MP için $\geq \%75$ -%89, MoS₂ NP için $\geq \%75$ -%80 ve MoS₂ MP için $\geq \%76$ -%75 olarak belirlenmiştir.

Çizelge 4.12. MoO₃ nanopartiküllerinin DNA hasarı üzerine etkisi

Test maddesi	Uygulama		Kuyruk	Kuyruk	Kuyruk
	Süre (saat)	Konsantrasyon (µg/mL)	Uzunluğu (µm)	Yoğunluğu (%)	Momenti
NK	1	0,00	45,10±0,56	5,27±0,61	1,23±0,18
PK	1	100 µM	154,36±5,53*	30,24±1,38*	17,02±1,30*
MoO ₃ NP	1	0,1	83,02±2,99*	19,00±1,55*	7,34±0,84*
	1	1	86,55±2,68*	13,55±1,10*	4,33±0,52*
	1	10	105,32±4,40*	17,26±1,49*	7,96±0,96*
	1	100	86,42±3,42*	18,36±1,31*	6,87±0,94*
NK	3	0,00	55,20±0,90	9,25±0,86	2,11±0,22
PK	3	100 µM	126,63±4,80*	23,56±1,29*	9,67±0,66*
MoO ₃ NP	3	0,1	55,20±0,90*	15,09±1,26*	5,88±0,93*
	3	1	68,11±2,44*	13,97±1,15*	4,51±0,53*
	3	10	70,73±2,88*	14,35±1,36*	6,26±1,00*
	3	100	139,06±6,13*	47,84±1,95*	32,64±2,27*

NK: negatif kontrol, PK: pozitif kontrol (hidrojen peroksit), *Kontrolle göre p<0,05 düzeyinde anlamlı (t-testi) (Korkmaz ve diğerleri, 2025)

Çizelge 4.13. MoO₃ mikropartiküllerinin DNA hasarı üzerine etkisi

Test maddesi	Uygulama		Kuyruk	Kuyruk	Kuyruk
	Süre (saat)	Konsantrasyon (µg/mL)	Uzunluğu (µm)	Yoğunluğu (%)	Momenti
NK	1	0,00	45,10±0,56	5,27±0,61	1,23±0,18
PK	1	100 µM	154,36±5,53*	30,24±1,38*	17,02±1,30*
MoO ₃ MP	1	0,1	94,96±4,32*	21,71±1,48*	9,84±0,99*
	1	1	100,79±4,59*	19,04±1,26*	8,33±0,76*
	1	10	71,73±2,96*	19,50±1,21*	6,50±0,79*
	1	100	72,07±2,56*	16,71±1,07*	5,16±0,52*
NK	3	0,00	55,20±0,90	9,25±0,86	2,11±0,22
PK	3	100 µM	126,63±4,80*	23,56±1,29*	9,67±0,66*
MoOMP	3	0,1	78,96±3,71*	14,38±1,13*	5,53±0,82*
	3	1	72,71±3,56*	13,81±1,18*	5,91±0,92*
	3	10	79,13±3,47*	13,90±1,20*	5,62±0,87*
	3	100	75,26±2,61*	13,13±1,11*	4,92±0,72*

NK: negatif kontrol, PK: pozitif kontrol (hidrojen peroksit), *Kontrolle göre p<0,05 düzeyinde anlamlı (t-testi) (Korkmaz ve diğerleri, 2025)

Çizelge 4.14. MoS₂ nanopartiküllerinin DNA hasarı üzerine etkisi

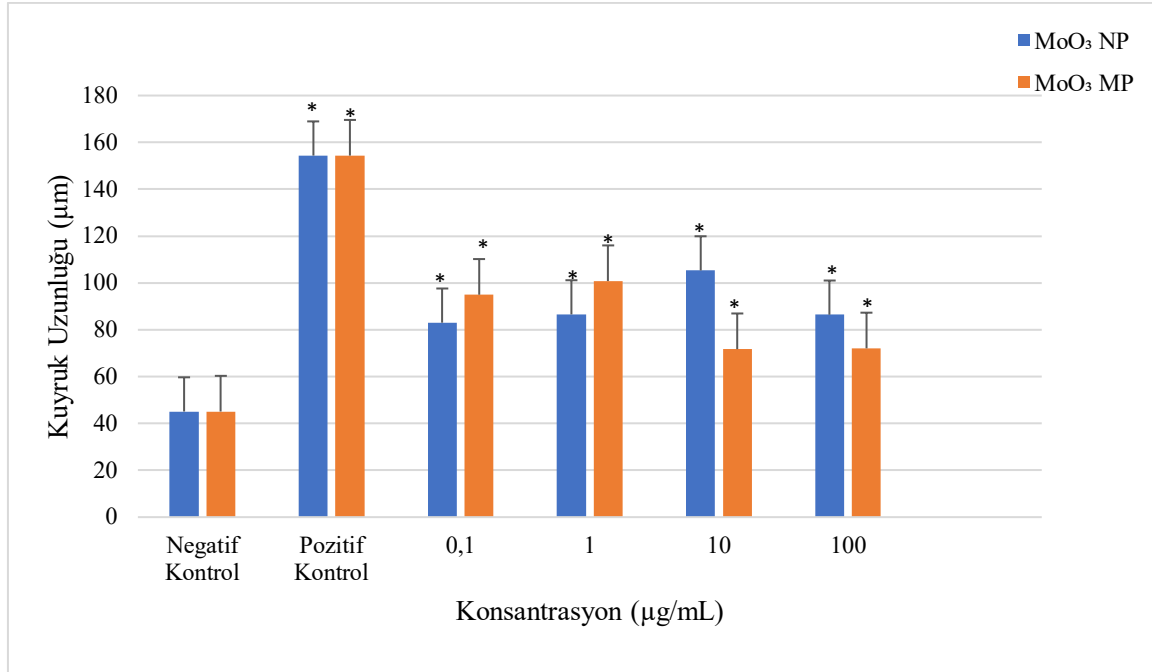
Test maddesi	Uygulama		Kuyruk	Kuyruk	Kuyruk
	Süre (saat)	Konsantrasyon (µg/mL)	Uzunluğu (µm)	Yoğunluğu (%)	Momenti
NK	1	0,00	45,10±0,56	5,27±0,61	1,23±0,18
PK	1	100 µM	154,36±5,53*	30,24±1,38*	17,02±1,30*
MoS ₂ NP	1	0,1	128,58±6,68*	25,15±1,62*	13,22±1,08*
	1	1	129,12±6,29*	22,51±1,37*	12,55±1,04*
	1	10	116,57±5,59*	23,66±1,62*	11,97±1,19*
	1	100	79,42±3,23*	18,37±1,24*	6,25±0,68*
NK	3	0,00	55,20±0,90	9,25±0,86	2,11±0,22
PK	3	100 µM	126,63±4,80*	23,56±1,29*	9,67±0,66*
MoS ₂ NP	3	0,1	77,62±3,10*	13,43±1,13*	4,80±0,66*
	3	1	74,52±2,54*	14,39±1,07*	4,67±0,60*
	3	10	67,20±2,11*	12,23±1,15*	4,34±0,62*
	3	100	66,28±1,66*	13,09±1,08*	3,70±0,44*

NK: negatif kontrol, PK: pozitif kontrol (hidrojen peroksit), *Kontrolle göre p<0,05 düzeyinde anlamlı (t-testi) (Korkmaz ve diğerleri, 2025)

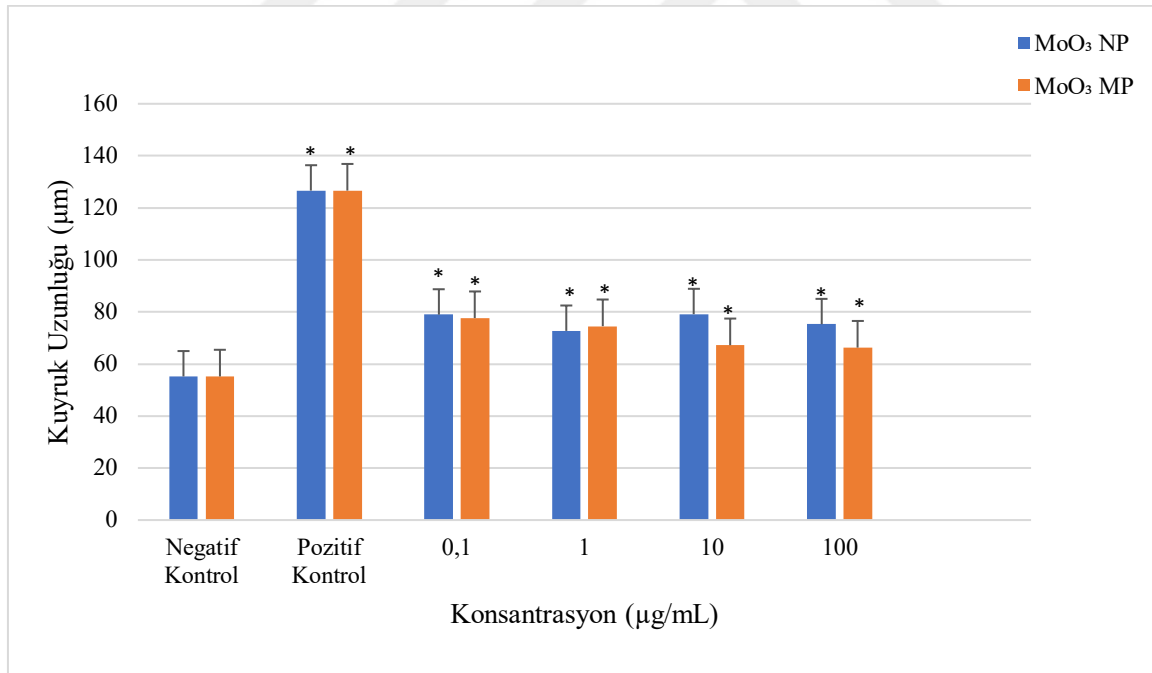
Çizelge 4. 15 MoS₂ mikropartiküllerinin DNA hasarı üzerine etkisi

Test maddesi	Uygulama		Kuyruk	Kuyruk	Kuyruk
	Süre (saat)	Konsantrasyon (µg/mL)	Uzunluğu (µm)	Yoğunluğu (%)	Momenti
NK	1	0,00	45,10±0,56	5,27±0,61	1,23±0,18
PK	1	100 µM	154,36±5,53*	30,24±1,38*	17,02±1,30*
MoS ₂ MP	1	0,1	65,85±2,24*	11,61±1,04*	3,55±0,48*
	1	1	128,87±5,72*	23,18±1,53*	11,32±1,04*
	1	10	100,61±5,82*	19,77±1,46*	12,29±1,74*
	1	100	70,68±3,47*	11,09±1,06*	4,48±0,75*
NK	3	0,00	55,20±0,90	9,25±0,86	2,11±0,22
PK	3	100 µM	126,63±4,80*	23,56±1,29*	9,67±0,66*
MoS ₂ MP	3	0,1	72,83±3,22*	9,51±1,03	3,34±0,55*
	3	1	68,86±2,72*	15,72±1,36*	5,89±0,79*
	3	10	66,13±2,31*	11,88±0,94*	3,46±0,48*
	3	100	73,95±3,71*	11,57±0,96*	4,61±0,91*

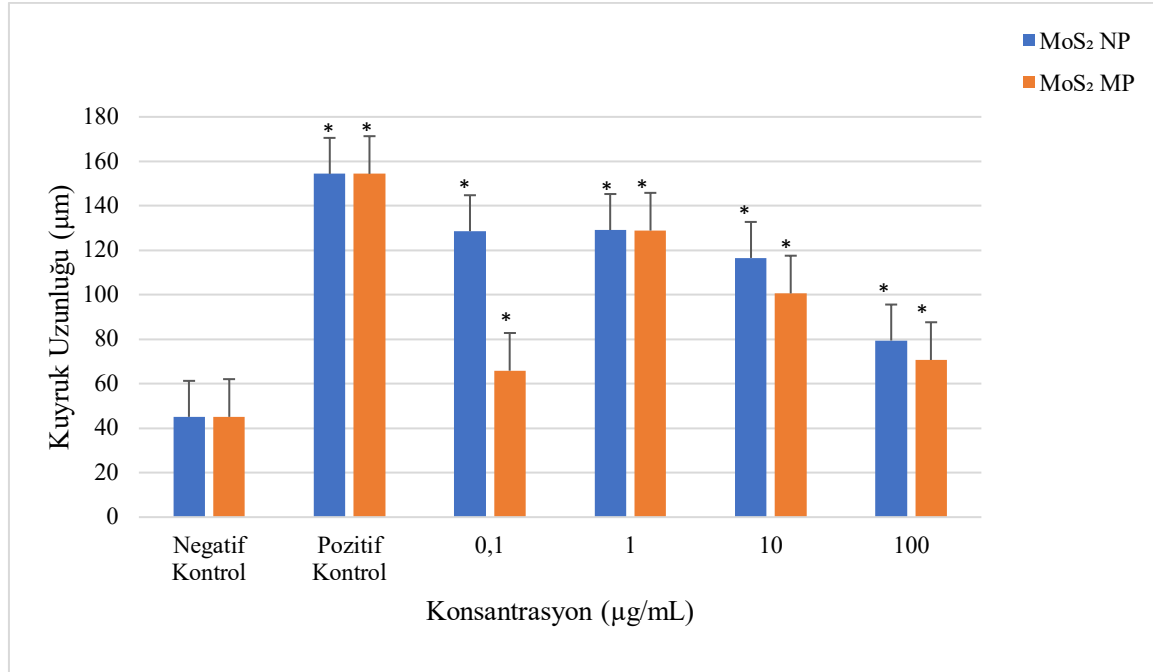
NK: negatif kontrol, PK: pozitif kontrol (hidrojen peroksit), *Kontrolle göre p<0,05 düzeyinde anlamlı (t-testi) (Korkmaz ve diğerleri, 2025)



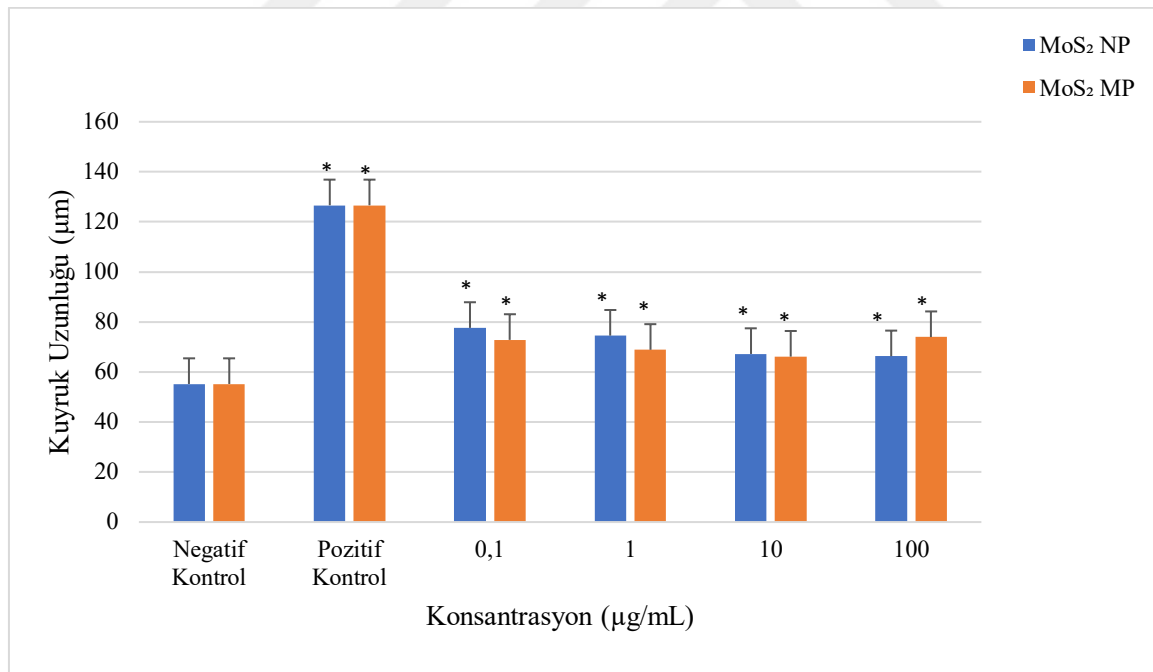
Şekil 4.19. MoO₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 1 saatlik uygulamada komet kuyruk uzunluğu üzerine etkisi



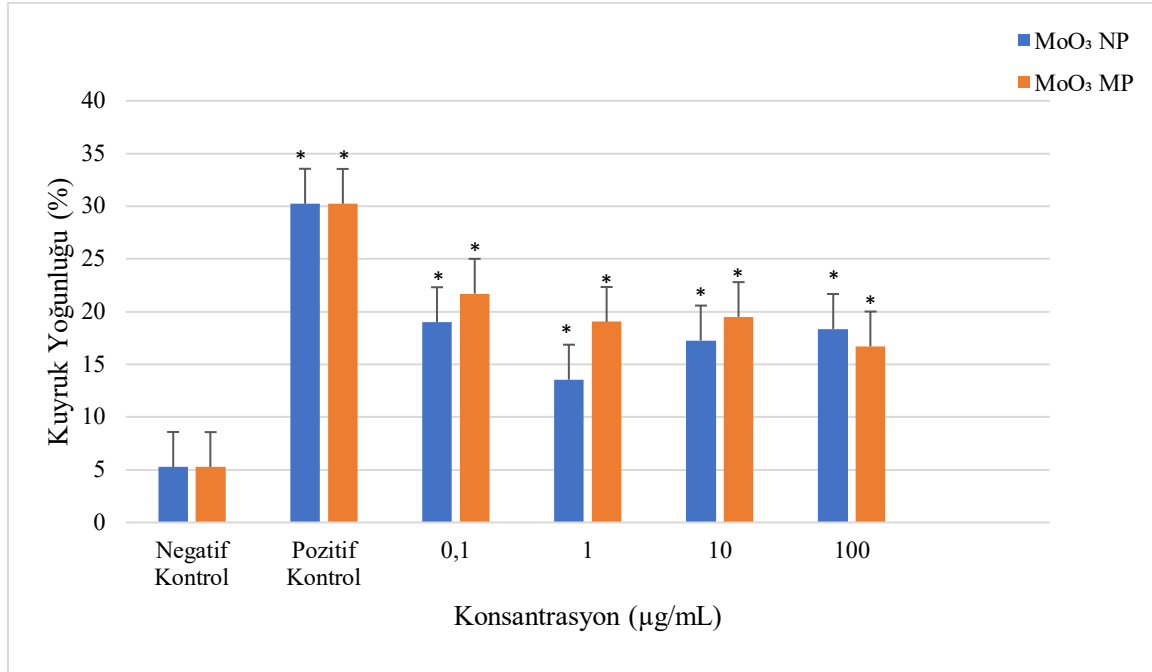
Şekil 4.20. MoO₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 3 saatlik uygulamada komet kuyruk uzunluğu üzerine etkisi



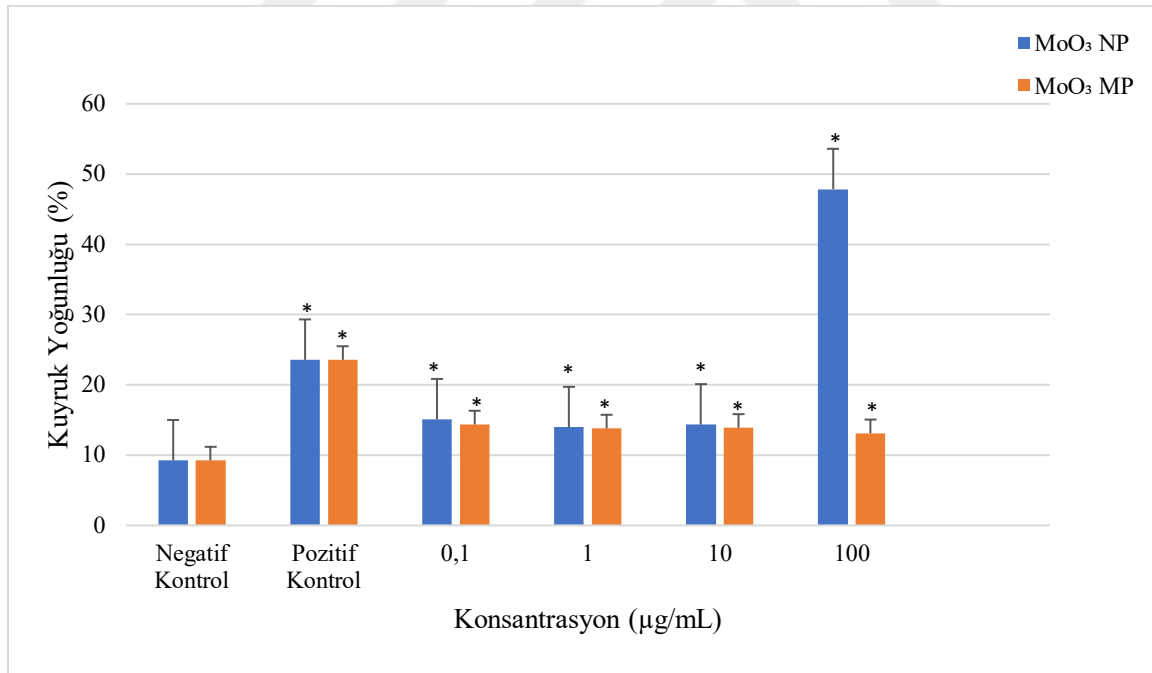
Şekil 4.21. MoS₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 1 saatlik uygulamada komet kuyruk uzunluğu üzerine etkisi



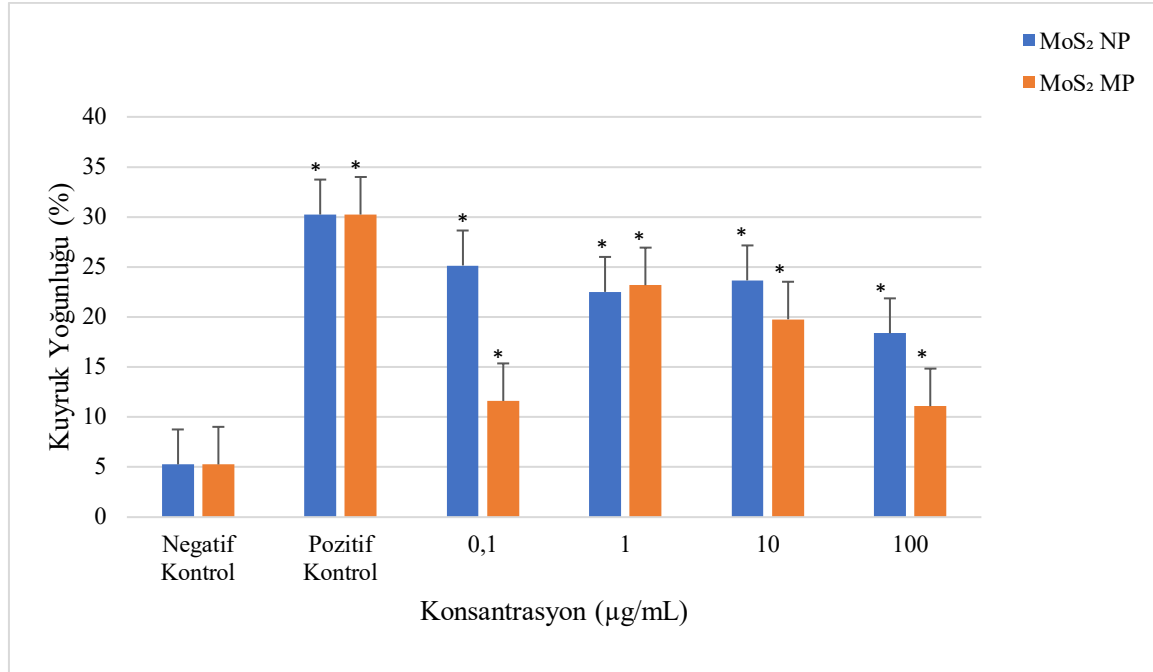
Şekil 4.22. MoS₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 3 saatlik uygulamada komet kuyruk uzunluğu üzerine etkisi



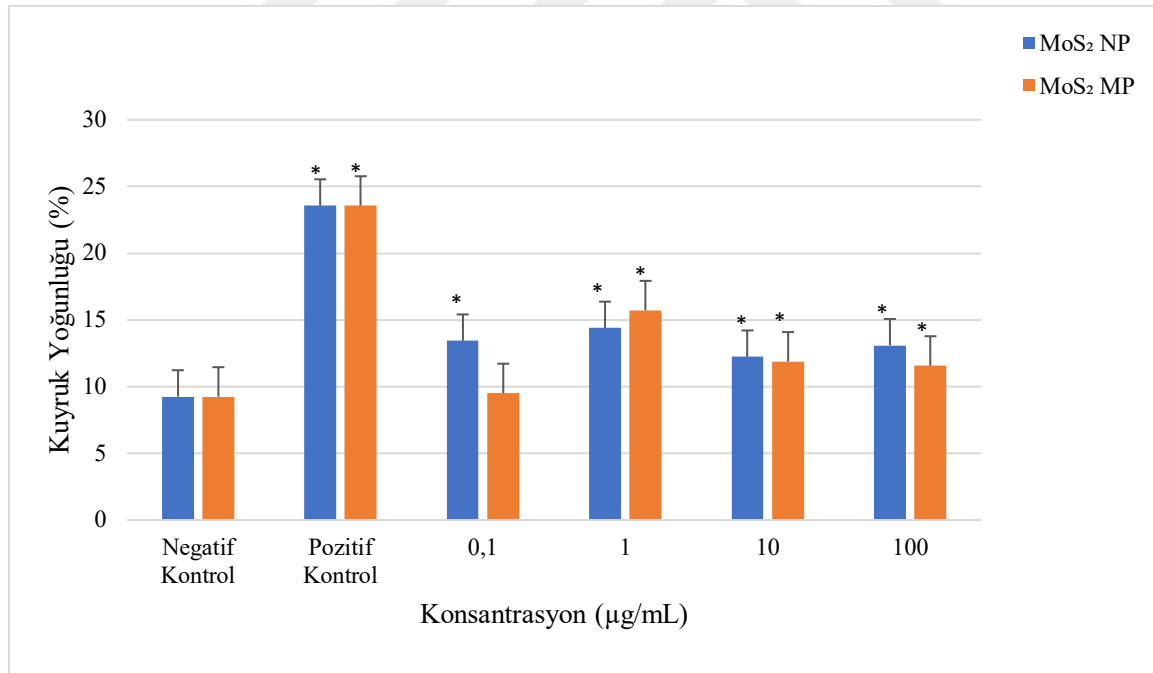
Şekil 4.23. MoO₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 1 saatlik uygulamada komet kuyruk yoğunluğu üzerine etkisi



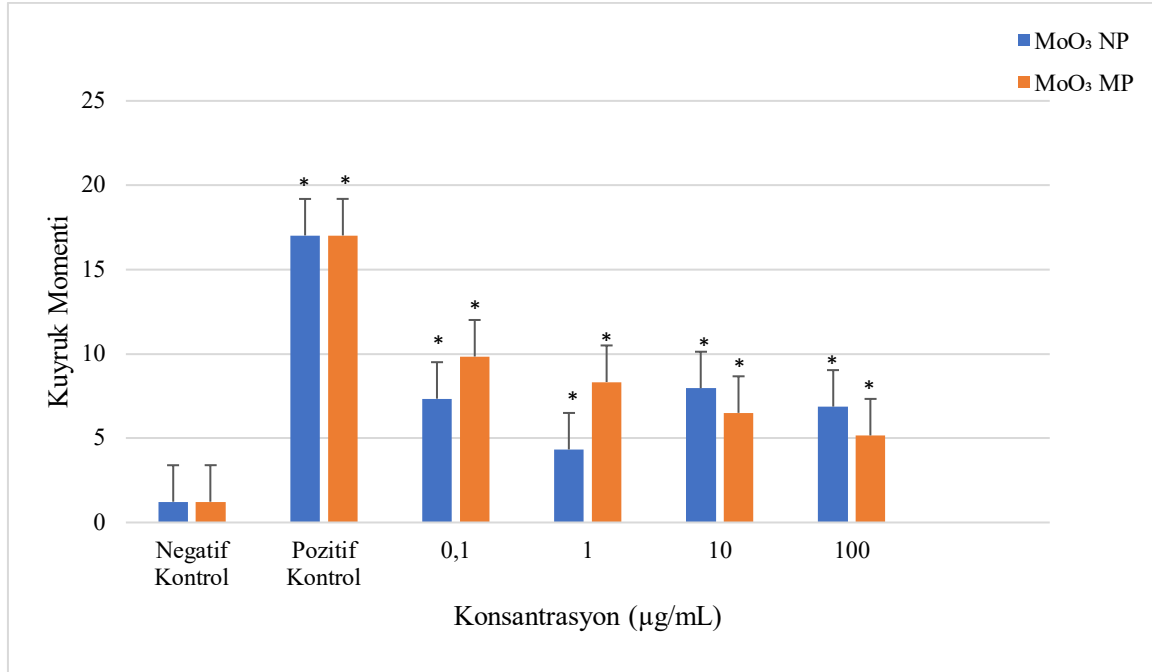
Şekil 4.24. MoO₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 3 saatlik uygulamada komet kuyruk yoğunluğu üzerine etkisi



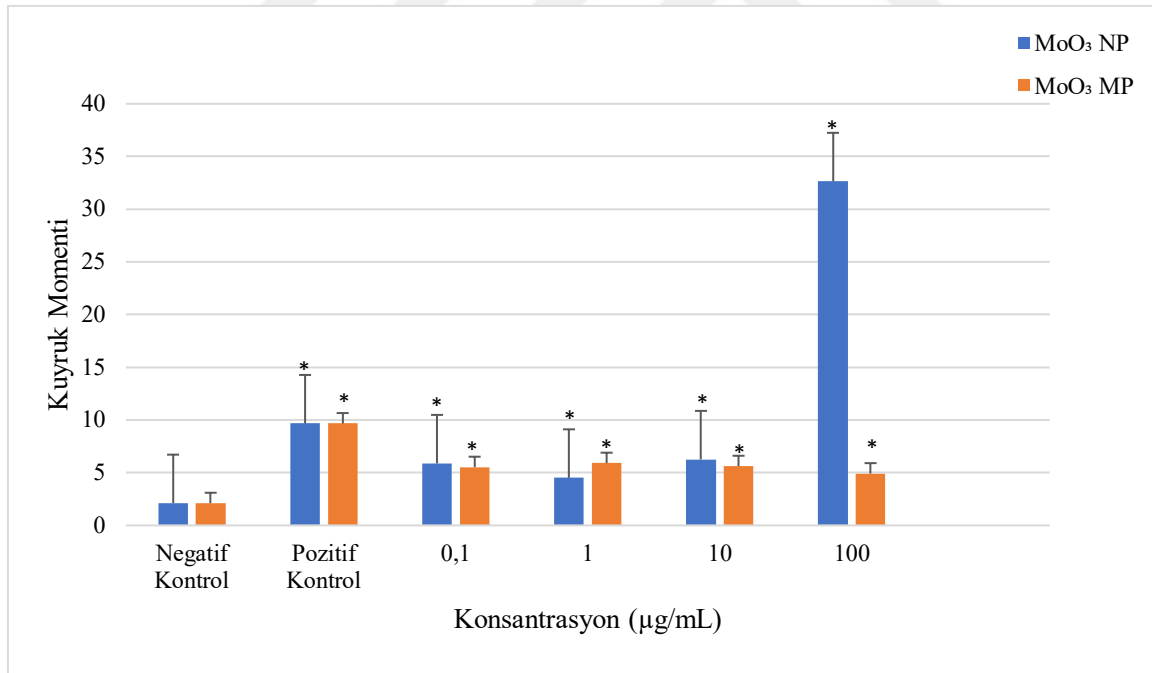
Şekil 4.25. MoS₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 1 saatlik uygulamada komet kuyruk yoğunluğu üzerine etkisi



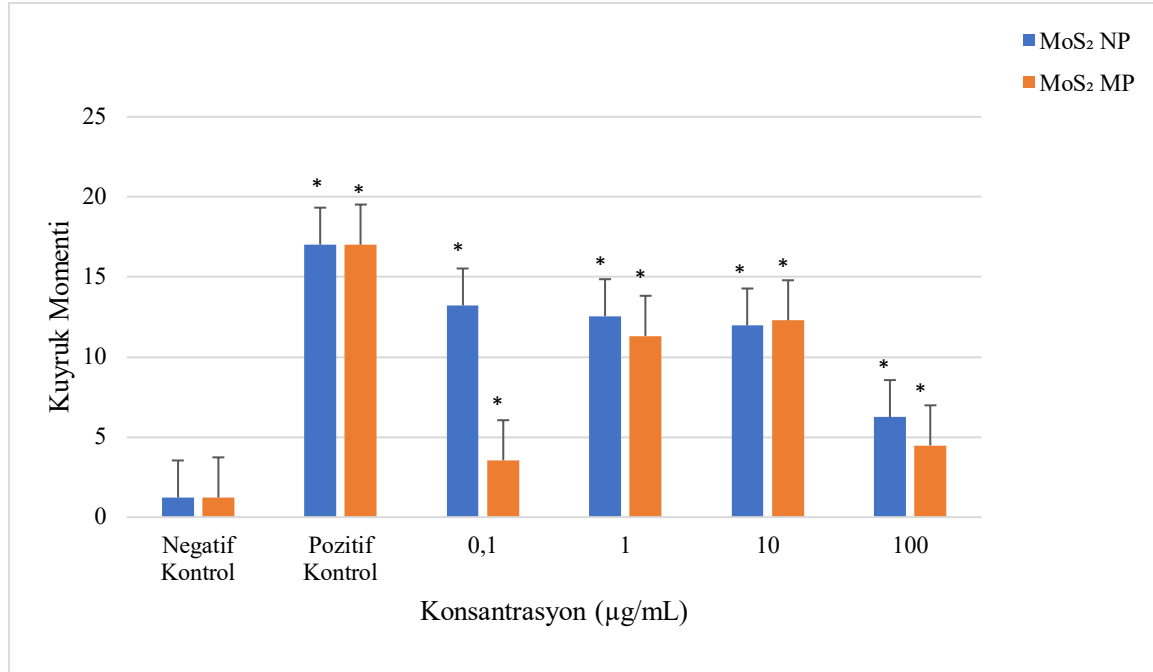
Şekil 4.26. MoS₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 3 saatlik uygulamada komet kuyruk yoğunluğu üzerine etkisi



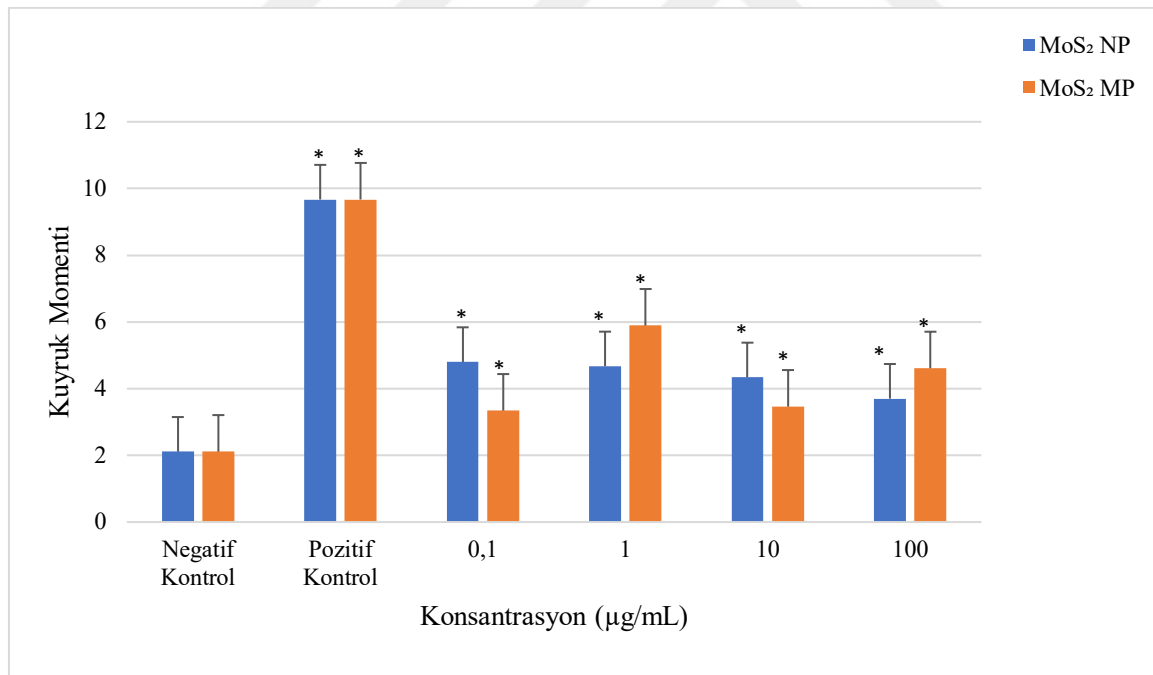
Şekil 4.27. MoO₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 1 saatlik uygulamada komet kuyruk momenti üzerine etkisi



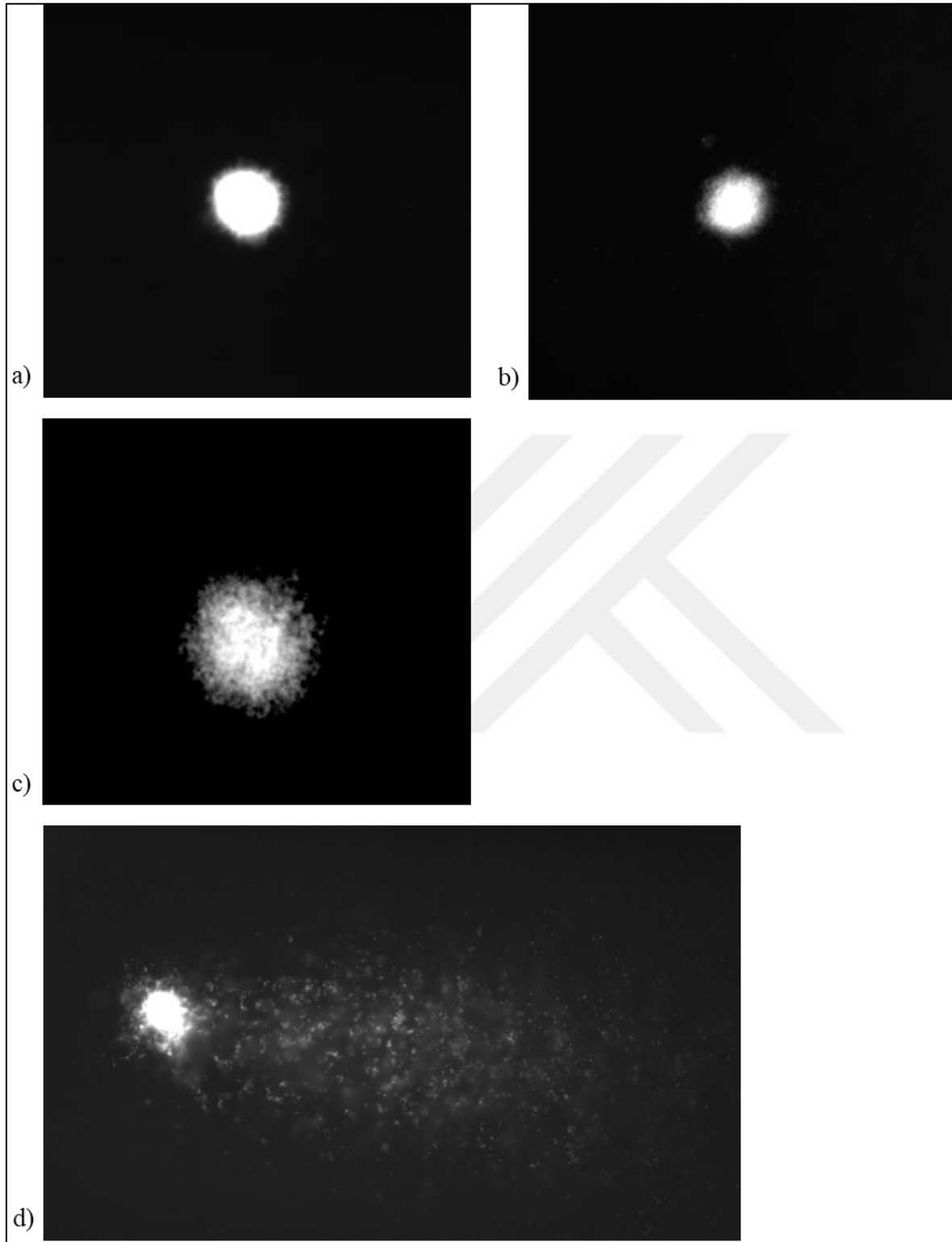
Şekil 4.28. MoO₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 3 saatlik uygulamada komet kuyruk momenti üzerine etkisi



Şekil 4.29. MoS₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 1 saatlik uygulamada komet kuyruk momentini üzerine etkisi



Şekil 4.30. MoS₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin 3 saatlik uygulamada komet kuyruk momentini üzerine etkisi



Resim 4.5. MoO_3 ve MoS_2 'nin uygulanması sonucunda oluşan DNA hasarının komet testi ile görünümü a) Hasarsız DNA, b) Az hasarlı DNA, c) Orta hasarlı DNA, d) Çok hasarlı DNA



5. TARTIŞMA

Nanoteknoloji, 1–100 nanometre boyut aralığındaki malzeme ve cihazlara yeni özellikler ve işlevler kazandırılmasını sağlayan bir bilim dalıdır. Bu alan, bu tür yapıların nanometre ölçeğinde tasarımı ile üretimi üzerine odaklanmakta ve otomotiv, havacılık, tarım, inşaat, enerji, sağlık, bilişim, iletişim, savunma sanayi, gıda güvenliği, çevre bilimleri, tekstil, kozmetik ve daha pek çok sektörde malzemelerin mevcut özelliklerinde önemli iyileştirmeler ve kayda değer gelişmeler sağlamaktadır. Nanoteknolojik yaklaşımlar aracılığıyla geliştirilen malzemeler; artırılmış mekanik dayanıklılık, hafiflik, kimyasal reaktivite ve çeşitli işlevsel üstünlükler kazanmakta, bu nitelikleri sayesinde birçok alanda yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Bununla birlikte, bu tür malzemelerin nano ve mikro boyuttaki formları, küçük boyutları sayesinde biyolojik bariyerleri aşarak hücre zarlarını geçebilmekte, dolaşım sistemi aracılığıyla kana ve organlara ulaşabilmekte ve toksik etkiler gösterebilmektedir. Bu parçacıklarla çalışmak, özellikle toksisite, biyobirikim ve çevresel yayılım gibi konularda henüz tam olarak aydınlatılamamış tehlikeleri ve belirsizlikleri de beraberinde getirebilmektedir. Nanopartikül ve mikropartikül temelli uygulamalarda olası istenmeyen durumların önceden öngörülmesi ve gerekli önlemlerin zamanında alınması büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, söz konusu partiküllerin canlı sistemler ve çevre üzerindeki potansiyel etkilerine dair belirsizliklerin ortadan kaldırılması amacıyla ileri düzeyde, sistematik ve çok disiplinli araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Feng ve diğerleri, 2023; Doğan, 2025; Topcu ve Medeni, 2025).

Kanser ve birçok hastalık hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Çevresel mutajenler, insanlarda çok çeşitli mutasyonlara neden olabilir ve bu mutasyonlar, fizyolojik, biyokimyasal ve genetik değişiklikler oluşturabilir. Sonuç olarak, bu değişiklikler genomik kararsızlığa yol açabilir (Goyal ve diğerleri, 2022; Akbas, Unal ve Yuzbasioglu, 2023; Adams ve diğerleri, 2024). Genetik materyalde meydana gelen hasarlar, hücrelerdeki onarım sistemleri tarafından tanınmakta ve onarılmaktadır. Onarılamayan hasarlar ise, çeşitli hastalıkların gelişimine sebep olabilmektedir. Genetik hasarlar, somatik veya eşey hücrelerinde meydana gelebilir. Eşey hücrelerindeki hasarlar, gelecek nesillere aktarılabilir. Bu nedenle, özellikle doğumsal anormalliklere yol açabilir (Panier, Wang ve Schumacher, 2024; Goyal ve diğerleri, 2022). Bu tür hasarlar, ailesel kanserlere de sebep olabilir (Panier ve diğerleri, 2024). Vücutta üreme hücreleri dışında kalan tüm hücreler somatik hücrelerdir.

Somatik hücrelerde meydana gelen anormallikler, bireyin yaşamı boyunca devam eder ve bireyin ölümüyle son bulur. Bu hücrelerdeki anormallikler, başta kanser olmak üzere nörodejeneratif hastalıklar, diyabet ve biyokimyasal hastalıklar gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Fiziksel, kimyasal veya biyolojik mutajenler, DNA hasarına neden olarak çeşitli kanser türlerinin ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilir. Bu nedenle, DNA hasarı ile kanser riski arasında bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (Kohl ve diğerleri, 2020; Goyal ve diğerleri, 2022).

Genetik hasarlar hem DNA hem de kromozom düzeyinde ortaya çıkabilmektedir. Bu hasarlar, çeşitli genotoksisite testleri ile belirlenmektedir. Genetik toksisiteye sebep olan bileşiklerin tespiti ve bunların toksisite mekanizmalarının incelenmesi başta insan sağlığı olmak üzere, tüm canlılar ve ekosistem için son derece önemlidir (Kohl ve diğerleri, 2020). Hücre döngüsü ve mitotik hücre bölünmesi, genomu kararsızlıktan koruyan kontrol noktaları tarafından dikkatle denetlenmektedir (Mazzagatti, Engel ve Ly, 2024). DNA veya kromozomda meydana gelen hasarlar genomik kararsızlığa sebep olmaktadır. Bu kararsızlık, tümör baskılayıcı genlerdeki ve onkogenlerdeki mutasyon birikimi ve epigenetik faktörler ile ilişkilidir. Tümör oluşumu, hücre döngüsünün kontrol mekanizmaları ile genetik mutasyon oranları arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır (Charames ve Bapat 2003). Ayrıca, telomer kısalması (Hakobyan, Binder ve Arakelyan, 2025) ve mitoz sırasında kromozom ayrımındaki başarısızlıklar da tümör oluşumuna neden olabilmektedir (Mazzagatti, Engel ve Ly, 2024). Bu nedenle, fiziksel veya kimyasal mutajenlerin/karsinojenlerin potansiyel risklerini değerlendirmek için çeşitli *in vitro* testler kullanılmaktadır (Mourya, Dubey, Jha, Maurya ve Pandey, 2024; Karunakara ve diğerleri, 2025). Bu testler, hayvan testlerinin yerini alarak deney hayvanı kullanımını azaltmakta ve zaman ile maliyet açısından avantaj sağlamaktadır. Ayrıca, bu testler, bilimsel geçerlilikleri nedeniyle dünya çapında yaygın olarak kullanılmaktadır (Jan ve diğerleri, 2020; Wills, Halkes-Wellstead, Summers, Rees, Johnson, 2021; Bashetti ve diğerleri, 2024). Çeşitli ajanların genetik materyal ve kromozomlarda oluşturabileceği anormalliklerin belirlenmesinde; *in vitro* memeli kromozom anormallikleri testi (OECD 473), sitokinez blok mikronükleus sitom testi (OECD 487) ve komet testi (OECD 489) (bu testin *in vivo* kılavuzu OECD tarafından valide edilmiştir: 489) en yaygın kullanılan analiz yöntemleri arasında yer almaktadır. Bu testler, farklı organizmalarda çeşitli kimyasalların genotoksik etkileri hakkında değerli bilgiler sunmakta ve kanser riskinin biyobelirteci olarak kullanılmaktadır

(Zhang ve diğeri, 2015; OECD, 2016; Guedes Pinto ve diğeri, 2023; Bashetti ve diğeri, 2024).

Nanopartiküller, boyut, yoğunluk, gözeneklilik ve geometri gibi özgün fizikokimyasal özellikleriyle dikkat çekmekte ve bu özellikler, onları günlük yaşamda sıklıkla karşılaşılan birçok ürünün yapısında tercih edilen bileşenler hâline getirmektedir (Hayrapetyan ve diğeri, 2023). Benzer şekilde, mikropartiküller de sahip oldukları farklı fiziksel ve kimyasal özellikler sayesinde birçok gelişmiş malzeme ve kompozitte, sağlık ve kişisel bakım endüstrilerinde ve çeşitli araştırma-geliştirme uygulamalarında bileşen olarak kullanılmakta olup; benzer şekilde, endüstriyel, çevresel ve biyomedikal alanlarda da geniş bir uygulama yelpazesi sunmaktadır (Campos ve diğeri, 2013; Joye ve McClements, 2014; Yew, Ren, Koh, Sun ve Snape, 2019; Bahadori, 2024). Bu partiküllerin geniş kullanım alanına sahip olması, çevresel yaygınlıklarını artırmakta ve dolayısıyla canlı organizmaların bu maddelere sürekli olarak maruz kalmasına neden olmaktadır. Bu maddelerin toksik etkileri üzerine yapılan araştırmalar gün geçtikçe daha fazla önem kazanmaktadır. Nanopartiküller ve mikropartiküllerin toksik etkilerine ilişkin yürütülen çalışmalarda, bazı araştırmalar nanopartiküllerin, daha büyük boyutlu materyallere kıyasla daha yüksek toksisite potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Ancak literatürde bu bulgularla çelişen sonuçlar da bildirilmiştir (Arefi-Oskoui ve diğeri, 2021; Rozman, Štern ve Žegura, 2024). Bu çelişkili bulgular ve mevcut verilerin yetersizliği, nanopartikül ve mikropartiküllerin toksik etkilerinin daha kapsamlı ve karşılaştırmalı bir şekilde değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır (Sobańska ve diğeri, 2023).

Nanopartiküller; oksidatif stres, genetik hasar, inflamatuvar yanıtlar ve bağışıklık sistemine karşı gelişen reaksiyonlar gibi çeşitli biyolojik etkilerle toksisiteye yol açabilmektedir. Mikropartiküller ise inflamasyon, reaktif oksijen türlerinin artışı ve DNA hasarı gibi etkilere neden olarak toksik sonuçlar oluşturabilmektedir. Bu etkilerden bazıları ise karsinogenez sürecini tetikleyebilmektedir. Kanser, birden fazla etki mekanizmasıyla birlikte önemli biyolojik süreçleri de kapsayan karmaşık bir olgudur. Bununla birlikte, kanseri önleme stratejileri arasında nanopartiküller ve mikropartiküllerin kullanımı önemli bir yere sahiptir (Terpilowska ve diğeri, 2018; Domi ve diğeri, 2020; Rashidi, Wicks ve Vince, 2020; Hayrapetyan ve diğeri, 2023). Bu nedenle, söz konusu partiküllerin olası toksik etkilerinin, kullanım öncesinde mutlaka değerlendirilmesi gerekmektedir (Rozman ve diğeri, 2024).

Nanomalzemeler organizmalara girdiğinde, DNA, hücreler, dokular ve organlarla etkileşime girerek genotoksisite, üreme toksisitesi, immünotoksisite ile birlikte doku ve organlarda hasar gibi çeşitli olumsuz etkilere yol açabilmektedir (Chen, Hei, Huang, Liu, Huang, 2024). Nanomalzemeler, serbest radikallerin aşırı üretimi ve hücresel antioksidanların tükenmesiyle oksidatif stres oluşturarak, inflamasyonu tetikleyen sitokinlerin salgılanmasını artırmaktadır. Bu durum; inflamasyon, hücre döngüsü değişiklikleri, hücre canlılığını etkileme, kaspaz aracılı yolların aktivasyonu, otofagozom ve apoptozu uyarma, transkripsiyonel düzenlemelerde değişiklikler ve DNA hasarı gibi mekanizmalar yoluyla toksisiteye neden olmaktadır (Kumar, Lakhani, Kumar, Ghosh, 2024: 699, 741). Çeşitli çalışmalar, bazı partiküllerin sitotoksik ve genotoksik potansiyele sahip olduğunu gösterirken, diğer çalışmalar ise bu partiküllerin genotoksik potansiyele sahip olmadığını ortaya koymaktadır (Asadi ve diğerleri, 2019; Domi ve diğerleri, 2020; Sobańska ve diğerleri, 2020; Sobańska ve diğerleri, 2020b). Bu nedenle, nanopartiküller ve mikropartiküllerin toksik etkilerinin, farklı organizma ve hücre modellerinde; *in vitro* ve *in vivo* sistemler aracılığıyla karşılaştırmalı biçimde araştırılması gerekmektedir (Vicari ve diğerleri, 2018, Koedrith ve diğerleri, 2018; Singh ve diğerleri, 2024).

Çeşitli ajanların toksik etkilerinin araştırılmasında memeli hücrelerinden bakteri hücrelerine kadar birçok farklı hücre modeli kullanılmaktadır (Aksoy ve Öztürk, 2024). Bu modellerden biri, insan ve hayvanlardan elde edilen birincil hücreler olan periferik kan lenfositleridir. Periferik kan lenfositleri, sitotoksisite, genotoksisite, oksidatif stres gibi biyolojik etkilerin değerlendirilmesinde ve ilaçlar ile kimyasalların yol açabileceği etkilerin incelenmesinde kullanılan ideal bir hücresel modeldir. Ayrıca, bu hücrelerin kolayca temin edilebilmesi, onları araştırmalarda yaygın olarak tercih edilen bir kaynak haline getirmektedir (Salimi ve Jamali, 2024: 231, 249). Periferik kandan izole edilen lenfositler, *in vitro* ortamda diğer hücre tiplerine kıyasla daha hassas olmaları nedeniyle toksisite çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Salimi, Alavehzadeh, Ramezani ve Pourahmad, 2022). Bu doğrultuda, kan bazlı biyobelirteçler, tümör dinamikleri ve tedavi yanıtlarının izlenmesinde büyük potansiyele sahiptir (Dakal ve diğerleri, 2024). Lenfositler, bireylerin vücudunun genel durumu hakkında bilgi veren hücresel göstergelerdir. Sağlıklı bireylerde, dolaşımdaki lenfositlerin yaklaşık %1'inde spesifik olmayan kromozomal anormallikler gözlenmektedir. Bu anormalliklerin sıklığı, kanserojen kimyasallara veya çeşitli ajanlara maruz kalındıktan sonra artış gösterebilmektedir (Hemminki, Niazi, Vodickova, Vodicka ve Försti, 2024). Bu nedenle, lenfositler, kromozomal kararsızlık, DNA hasarı ve hücre proliferasyonunun

belirlenmesinde yararlı biyobelirteçler olarak kullanılmaktadır (Mamur ve diğerleri, 2022; Marković, Grujić, Živković Radojević ve Milošević-Djordjević, 2024).

Molibden trioksit ve molibden disülfidin nanopartikül ve mikropartikülleri ile yapılan hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarda, bu partiküllerin sitotoksik ve genotoksik etkileri konusunda hem olumlu hem de olumsuz sonuçlar elde edilmiştir (Asadi ve diğerleri, 2019; Sobańska ve diğerleri, 2020). Bu partiküller, sundukları avantajlar sayesinde yeni araştırmalarda kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu maddelerin canlı sistemlerde potansiyel bir risk oluşturup oluşturmadığının belirlenmesi, insan sağlığı açısından kritik önem taşımaktadır (Zhang ve diğerleri, 2022; da Silva Júnior ve diğerleri, 2023; Anushya ve diğerleri, 2024; Afridha, Prakash ve Roopan, 2025). Bu nedenle, bu tez çalışmasında, MoO₃ ve MoS₂'in nanopartikül ve mikropartikül formlarının, insan periferik lenfositlerinde kromozom anormallikleri, sitokinezi blok mikronükleus sitom ve komet testleri ile genotoksik ve sitotoksik potansiyellerinin araştırılması ve bu etkilerin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışma, tüm bu testlerin bir arada kullanıldığı ve karşılaştırmaların yapıldığı ilk araştırma niteliğindedir. Kromozom anormallikleri testi için hazırlanan preparatlarda, anormallik taşıyan hücrelerin frekansı, hücre başına düşen kromozom anormalligi frekansı ve mitotik indeks belirlenmiştir. CBMN-Cyt testinde mikronükleus frekansı, nükleer tomurcuk ve nükleoplazmik köprü frekansı, nükleer bölünme ve sitokinezi blok proliferasyon indeksi ile % sitostaz belirlenmiştir. Komet testinde ise, bu partiküllerin insan periferik lenfositlerinde DNA üzerindeki toksik etkileri incelenmiştir. İnsan periferik lenfositleri, MoO₃ ve MoS₂'in hem nanopartikül hem de mikropartikül formlarının 0,1; 1; 10 ve 100 µg/mL'lik konsantrasyonlarına; kromozom anormallikleri testi için 24 ve 48 saat, CBMN-Cyt testi için 48 saat ve komet testi için 1 ve 3 saat süreyle maruz bırakılmıştır.

In vitro toksisite değerlendirmesi öncesinde, çözeltide bulunan partiküllerin fizikokimyasal özelliklerinin belirlenmesi, bu partiküllerin toksik etkilerinin doğru bir şekilde değerlendirilebilmesi için kritik öneme sahiptir. Partiküllerin etkileri; parçacık boyutu, boyut dağılımı, morfoloji, bileşim, yüzey alanı, yüzey kimyası ve çözeltideki reaktivite gibi fizikokimyasal özellikler tarafından belirlenmektedir (Murdock ve diğerleri, 2008). Bu nedenle, bu tez çalışmasında, MoO₃ ve MoS₂ partiküllerinin TEM, SEM ve DLS ölçümleri yapılmıştır. Elektron mikroskobu görüntüleri kullanılarak en az elli partikülün boyutları belirlenmiş ve bu partiküllerin ortalama uzunluğu, ortalama eni ile en küçük ve en büyük boyutları hesaplanmıştır. Elektron mikroskobu görüntülerinden elde edilen ölçümler,

üreticinin MoO₃ NP'leri için 10–80 nm ve MoS₂ NP'leri için 100 nm olarak belirttiği boyut aralıklarının üzerinde bulunmuştur. Bu farklılık, partiküllerin genişletilmiş iki boyutlu yapılar içermesinden kaynaklanıyor olabilir (Santos ve diğerleri, 2023). MoO₃ NP'leri için ortalama uzunluk/en değerleri sırasıyla 697,46/631,64 nm, MoS₂ NP'leri için ise 928/644,12 nm olarak ölçülmüştür. MoO₃ NP'leri için en küçük ve en büyük boyutlar sırasıyla 40 nm ve 2486 nm, MoS₂ NP'leri için ise 70 nm ve 6036 nm olarak ölçülmüştür. Benzer şekilde, MoO₃ ve MoS₂ mikropartiküllerinin ölçülen ortalama uzunluk ve çap değerleri sırasıyla 32 030/24 745,52 nm ve 14 858,98/10 086,10 nm olup, bu değerler, üreticinin belirttiği 44 µm'lik boyuttan farklılık göstermektedir. MoO₃ ve MoS₂ mikropartiküllerinin en küçük ve en büyük boyutları sırasıyla 3162/70 228 nm ve 1967/46 920 nm olarak ölçülmüştür. Firmadan temin edilen parçacıkların TEM ve SEM görüntüleri, MoO₃ nanopartiküllerinin şeklinin küresel ve elipsoid parçacıkların karışımından oluştuğunu, MoO₃ mikropartiküllerinin ise lameller bir yapıya sahip olduğunu ortaya koymuştur (Cas No: 1313-27-5). MoS₂ nanopartiküllerinin şekli esas olarak lameller yapıdadır. MoS₂ mikropartikülleri de genellikle lameller yapıdan oluşmakla birlikte, bazı partiküller de mevcuttur ve bu partiküller homojen bir şekilde dağılmıştır (Cas No: 1313-33-5). Bu çalışmada, çekilen elektron mikroskobu görüntüleriyle nanopartiküllerin ve mikropartiküllerin şekilleri belirlenmiştir. SEM ve TEM görüntüleri, MoO₃ nanopartiküllerinin şeklinin küresel, elipsoid ve çubuk benzeri parçacıkların karışımından, MoO₃ mikropartiküllerinin ise lameller, elipsoid ve çubuk benzeri yapıları içeren parçacıklardan oluştuğunu göstermektedir. Diğer taraftan, MoS₂ nanopartikülleri lameller, elipsoid ve küresel morfolojilere sahipken, MoS₂ mikropartikülleri çubuk, elipsoid ve lameller yapılarından oluşmaktadır. Üretici verileri ile elde ettiğimiz sonuçlar arasında bazı şekilsel farklılıklar gözlenmiştir.

Farklı boyut ve şekillere sahip nanopartiküller ve mikropartiküller kullanılarak toksisiteyi belirlemeye yönelik yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, disk şeklindeki MoS₂ nanopartikülleri (boyut: 97 ± 32 nm, kalınlık: $8,5 \pm 1,5$ nm) ve altıgen şekilli mikro MoS₂ partikülleri (boyut: $1,92 \pm 0,64$ µm, kalınlık: $0,27 \pm 0,15$ µm) insan hepatoma HepG2 hücre hattında (maksimum 250 µg/mL- 72 saat) toksik etkiye neden olmamıştır. MoS₂ ile muamele edilen hücrelerde, partikül kümeleri oluşmuş ve hücrelerin çapı 4. günde 300-400 µm'ye ulaşmıştır. Ancak, hücre zarında ve metabolizmasında herhangi bir bozulma gözlenmediği için toksik etkinin oluşmadığı bildirilmiştir (Sobańska ve diğerleri, 2020a). Santos ve arkadaşları (2023), molibden disülfidin toprak ekosistemlerinde birikmesinin çevresel etkiler hakkında endişelere yol açması nedeniyle, 2D

MoS₂ nanopartikülleri ve bulk MoS₂'nin (156, 313, 625, 1250, 2500 mg/kg; lameller şekil) *Enchytraeus crypticus* ve *Folsomia candida* üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Çalışmada, organizmaların hayatta kalma ve kaçınma davranışlarında herhangi bir değişiklik gözlemlenmezken, üreme ve DNA bütünlüğü üzerinde anlamlı etkiler belirlenmiştir. *Enchytraeus crypticus*'un üremesi, bulk molibden disülfid (> 2 µm) ile düşük konsantrasyonlarda artmış, ancak yüksek konsantrasyonlarda azalma göstermiştir. *Folsomia candida*'da ise DNA bütünlüğü, moleküler düzeyde daha fazla etkilenmiştir; bulk MoS₂, 2500 mg/kg'lık konsantrasyonla 2 gün sonunda DNA hasarına yol açmış ve 7. gün itibariyle tüm konsantrasyonlarda DNA hasarı gözlemlenmiştir. 2D MoS₂ nanopartikülleri (90 nm) ise 156 ve 2500 mg/kg'da 2 gün sonra, 1250 ve 2500 mg/kg'da ise 7 gün sonra DNA hasarına neden olmuştur. 2D MoS₂ nanopartikülleri yalnızca 625 mg/kg'da *Enchytraeus crypticus* üremesini etkilemiş ve genel olarak daha az etki göstermiştir. Her iki form da benzer son noktaları etkilemiş olmasına rağmen, bulk MoS₂, 2D MoS₂ nanopartiküllerine göre daha fazla toksik etki göstermiştir. Bu sonuçların, muhtemelen 2D MoS₂ nanopartiküllerinin partikül formunda kalması ve iyon sızıntısını geciktirmesinden kaynaklandığı öne sürülmüştür. Bu hipotezde, 2D MoS₂ NP'lerinin genotoksitesinin partiküllerin kendisinden ziyade öncelikli olarak iyon sızmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir (Santos ve diğerleri, 2023). Ayrıca, çalışmamızda MoS₂'nin MoO₃'e kıyasla daha fazla toksik etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu durum, boyut gibi fiziksel parametrelerin toksisite üzerinde dolaylı etkiler yaratabileceğini göstermektedir.

Bununla birlikte, nanopartikül şeklinin de hücre alım mekanizmalarını etkileyebileceği ve ilaç dağıtımında potansiyel avantajlar sunabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Örneğin, silindirik veya iğne benzeri nanopartiküllerin, küresel nanopartiküllere göre daha kolay hücre alım sağladığı rapor edilmiştir. Bu bulgular, nanopartiküllerin biyolojik sistemlerle etkileşiminde boyut, şekil ve yüzey özelliklerinin önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, farklı şekil ve boyutlardaki partiküllerin toksisiteye etkilerinin kapsamlı biçimde araştırılması, çevresel ve biyolojik risk değerlendirmeleri açısından önem taşımaktadır (Öztürk, Kaplan ve Çalış, 2024).

Bu tez çalışmasında, MoO₃ ve MoS₂ nanopartiküllerinin hidrodinamik çapı ve polidispersite indeksi ile birlikte, nanopartikül ve mikropartiküllerin zeta potansiyeli, dinamik ışık saçılımı tekniği ile belirlenmiştir. DLS, süspansiyondaki küçük partiküllerin boyutunu, boyut dağılımını, polidispersite indeksini ve yüzey yükünü belirlemek için yaygın olarak

kullanılan, basit, hızlı ve tekrarlanabilir bir tekniktir (Bhattacharjee, 2016). MoO_3 nanopartiküllerinin hidrodinamik çapı $423,2 \pm 75,54$ nm (yoğunluk %100), MoS_2 nanopartiküllerinin hidrodinamik çapı ise $484,9 \pm 39,33$ nm (yoğunluk %100) olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, MoO_3 ve MoS_2 NP'lerinin elektron mikroskobu ölçüm değerlerinin, HD ölçümünden daha büyük olduğu gözlenmiştir. DLS tekniği ile belirlenen hidrodinamik çap parçacığın, plakanın uzunluk, genişlik ve kalınlık yönlerinde gösterdiği hareketle ilişkilidir. Bu nedenle, tek bir parçacığın kalınlığı, hidrodinamik çapın değerini önemli ölçüde etkileyerek, elektron mikroskobu ile elde edilen boyutlardan daha düşük bir değer elde edilmesine neden olabilmektedir (Sobańska ve diğerleri, 2020b). Boyut dağılımı, nanopartiküllerin homojenliğini belirleyen polidispersite indeksi ile tanımlanmaktadır. PDİ değeri 0,1 ile 0,25 arasında olduğunda, dar bir boyut dağılımını işaret ederken; PDİ değeri 0,5'ten büyük olduğunda ise geniş bir dağılım söz konusu olmaktadır (Patravale, Date ve Kulkarni, 2004; Wu, Zhang ve Watanabe, 2011; Hoseini ve diğerleri, 2023). Bu çalışmada belirlenen MoO_3 NP'leri (PDİ: 0,704) ve MoS_2 NP'leri (PDİ: 0,958) polidispersite indeksi değerleri, nanopartiküllerin geniş bir boyut dağılımına sahip olduğunu göstermekte ve bu durum potansiyel aglomerasyon oluşumuna işaret etmektedir.

Singh ve diğerleri (2024) tarafından yapılan bir çalışmada, kullanılan dispersiyon ortamına bağlı olarak MoS_2 nanotabakalarının (üçgen prizmatik şekilli) hidrodinamik çapı ve polidispersite indeksinde önemli farklılıklar gözlenmiştir. RPMI ortamında, HD $549,08 \pm 41,15$ nm ile $6959,12 \pm 7185,11$ nm arasında değişirken, PDİ $0,17 \pm 0,07$ ile $1,77 \pm 2,49$ arasında ölçülmüştür. FBS (%20 v/v) + RPMI ortamında ise, HD $197,30 \pm 31,43$ nm ile $262,94 \pm 5,92$ nm arasında değişmiş ve PDİ'nin $0,17 \pm 0,03$ ile $0,37 \pm 0,07$ arasında olduğu belirlenmiştir. 48 ve 72 saat sonra, bu değerlerde gözlenen ani düşüş, MoS_2 nanotabakalarının ortamda çöktüğünü göstermektedir. RPMI içeren bir kültüre 500 mg/L MoS_2 eklenmesi, 48 saat boyunca hem HepG2 hem de HL-60 hücrelerinde hücre canlılığında bir azalmaya neden olmuştur. Bu durumun, nanotabakaların RPMI ortamında aglomerasyona uğramasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür. RPMI ortamında dağılmış MoS_2 'nin hidrodinamik çapı ve polidispersite indeksindeki belirgin değişikliklerin, ortamın yüksek iyonik gücü nedeniyle ortaya çıkabileceği ve çevresel matrisler, serum ve diğer biyomoleküllerle etkileşimlerin bu değişimleri etkileyebileceği bildirilmiştir (Singh ve diğerleri, 2024).

Zeta potansiyeli, dağılım ortamı ile parçacıkların çevresini saran sabit sıvı katmanı arasındaki potansiyel farkı ifade eder ve parçacıkların yüzey yüküne ilişkin önemli bilgiler sunar (Cho ve diğerleri, 2012; Prakash ve diğerleri, 2014). Kolloidal sistemlerde ve nano-ilâç formülasyonlarında zeta potansiyeli ile parçacık boyutu, bu sistemlerin çeşitli özellikleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Zeta potansiyeli yalnızca formülasyonun stabilitesi ve salım hızını değil, aynı zamanda kandaki dolaşım süresi ve biyolojik membranlardan emilim gibi biyoyararlanım süreçlerini de önemli ölçüde etkilemektedir (Honary ve Zahir, 2013). Terapötik açıdan etkili nanoformülasyonların geliştirilebilmesi için nanopartiküllerin boyutu, yüzey yükü, stabilitesi ve aglomerasyon eğilimi gibi parametrelerin ayrıntılı biçimde değerlendirilmesi gerekmektedir (Lunardi ve diğerleri, 2021). Zeta potansiyeli; parçacığın kimyasal bileşimi, faz durumu, yüzey kaplaması, ortamın iyonik gücü ve organik madde varlığı gibi birçok fizikokimyasal faktöre bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Lowry ve diğerleri, 2016). Bir süspansiyonun elektrostatik stabilitesi, genellikle zeta potansiyelinin mutlak değerinin ± 30 mV veya üzerinde olması durumunda yeterli kabul edilmektedir. ± 10 ile ± 30 mV arasında zeta potansiyeline sahip parçacıklar, başlangıç aşamasındaki kararsızlığı ortaya koyarken, ± 0 ile ± 10 mV arasındakiler hızlı aglomerasyon göstermektedir (Clogston ve Patri, 2011; Lunardi ve diğerleri, 2021; Kaur ve diğerleri, 2021). Bu çalışmada, aglomerasyonu önlemek ve partiküllerin süspansiyon içerisinde homojen dağılımını sağlamak amacıyla tüm süspansiyonlar sonikasyona tabi tutulmuştur. Bununla birlikte, NP'ler parçacıklar arası yapışma kuvvetleri nedeniyle zamanla aglomerat oluşturma eğilimi göstermiştir. Pozitif yüklü nanopartiküllerin, negatif yüklülere kıyasla hücrelerle daha yüksek etkileşim potansiyeline sahip olduğu; ayrıca, katyonik parçacıkların toksisitesinin genellikle hücre zar bütünlüğünün bozulmasıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Clogston ve diğerleri, 2011; Shao ve diğerleri, 2015). Bu durum, nanopartikül yüzey yükünün biyolojik sistemlerle etkileşimde kritik bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Zeta potansiyeli, nanopartiküllerin hedeflenmesini ve hücre alımını etkileyebilen önemli bir parametredir. Pozitif yüklü nanopartiküller, negatif yüklü hücreler tarafından daha iyi emilebilirken; negatif yüklü nanopartiküller ise pozitif yüklü hücrelerde daha etkili performans gösterebilmektedir (Öztürk, Kaplan ve Çalış, 2024). Bu tez çalışmasında, incelenen tüm partikül türlerinin negatif zeta potansiyeline sahip olduğu belirlenmiştir. Zeta potansiyeli, MoO_3 nanopartikülleri için $-34,5 \pm 9,91$ mV, MoO_3 mikropartikülleri için $-16,1 \pm 4,32$ mV, MoS_2 nanopartikülleri için $-27,9 \pm 7,18$ mV ve MoS_2 mikropartikülleri için $-14,2 \pm 5,94$ mV olarak ölçülmüştür. Zeta potansiyelinin -30 mV ile $+30$ mV arasında olması, parçacıkların aglomerasyon eğilimini artırabilir ve hücre zarı ile etkileşim potansiyelini

yükseltebilir (Clogston ve diğerleri, 2011; Lunardi ve diğerleri, 2021; Kaur ve diğerleri, 2021).

Nanopartiküller, küçük boyutları ve geniş yüzey alanları nedeniyle daha büyük formlarına göre daha aktif ve toksik olabilmektedir. Bununla birlikte, nanopartikül agregasyonu, düşük ürün verimine, zayıf partikül akışkanlığına ve verimsiz ilaç uygulamasına neden olabilmektedir. Bu durum, yüzey özellikleri ve kimyasal yapının değişmesiyle birlikte biyolojik performansın olumsuz yönde etkilenme riskini artırabilir (Sazali, Chan ve Wong, 2023). Nanopartiküllerin insan vücudundaki dağılım profili, nanoilaç tasarımı ve olası nanotoksikite risklerinin değerlendirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Kandan temizlenme sürecinde, 20 nm hidrodinamik çapa sahip nanopartiküllerin penetrasyon ve fagositoz mekanizmaları yoluyla en yüksek eliminasyon hız sabitine sahip olduğu bildirilmiştir (Lu, Wang, Hendriks ve Nolte, 2024). Bununla birlikte, farklı şekil ve boyutlara sahip, yüzey alanı, yüzey yükü ve çözünürlük gibi fizikokimyasal özellikleri değişkenlik gösteren partiküllerle yapılan karşılaştırmalı toksisite çalışmaları, toksik etkinin her zaman bu özelliklere doğrudan bağlı olmadığını ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, nanopartiküllerin ve mikropartiküllerin toksik etkilerinin anlaşılması, sadece fizikokimyasal özelliklerine değil, aynı zamanda çevresel faktörler, biyomoleküler etkileşimler ve biyolojik sistemlerdeki dinamik süreçler gibi birçok parametreye bağlı olarak daha geniş bir çerçevede değerlendirilmelidir (Arefi-Oskoui ve arkadaşları 2021; Ali, 2023; Zou ve diğerleri, 2024).

Bu tez çalışmasında, MoO_3 ve MoS_2 'nin nanopartikül ve mikropartikül formlarının genotoksik ve sitotoksik etkileri, insan lenfositleri üzerinde değerlendirilmiştir. Mitotik indeks, mitoz geçiren hücrelerin oranını ölçen bir parametre olup, tümöral ve normal deneysel modellerde yeni ajanların sitotoksik ve sitostatik aktivitelerinin değerlendirilmesinde, hücre çoğalmasının karakterize edilmesinde ve mitotik ilerlemeyi engelleyen veya uyaran bileşiklerin belirlenmesinde önemli bir biyobelirteçtir (Mamur Mamur, Yüzbaşıoğlu, Ünal ve Aksoy, 2012; Terpilowska ve Siwicki, 2018; Kumar-Sinha ve Chinnaiyan, 2022; Santibáñez-Andrade ve diğerleri, 2022; Libalova ve diğerleri, 2024). Bu çalışma, MoO_3 NP'lerinin mitotik indeksi, hem 24 hem de 48 saatlik uygulamada, tüm konsantrasyonlarda (24 saatte 1 $\mu\text{g/mL}$ ve 48 saatte 100 $\mu\text{g/mL}$ hariç) önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. MoO_3 MP'leri ise mitotik indeksi, 24 ve 48 saatlik uygulamalarda tüm konsantrasyonlarda önemli ölçüde ve doza bağlı olarak azaltmıştır. Benzer şekilde, MoS_2 NP'ler mitotik indeksi tüm konsantrasyonlarda hem 24 saatlik (1 $\mu\text{g/mL}$ hariç) hem

de 48 saatlik uygulamalarda azaltmıştır. MoS₂ MP'ler ise mitotik indeksi hem 24 hem de 48 saatlik uygulamada yalnızca 1 ve 100 µg/mL konsantrasyonlarında azaltmıştır. Bu çalışma, MoO₃ NP'lerinin, MoO₃ MP'lerinin ve MoS₂ NP'lerinin çoğu konsantrasyonunun sitotoksik etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Buna karşılık, MoS₂ MP'ler yalnızca en düşük ve en yüksek konsantrasyonlarda bu etkiye yol açmıştır. Partiküllerin sitotoksik etkileri arasında küçük farklılıklar olsa da sitotoksik etki sıralaması şu şekildedir: MoO₃ MPs > MoS₂ NPs > MoO₃ NP > MoS₂ MPs. Bu bulgular, NP'lerin MP'lere kıyasla her zaman daha sitotoksik olmadığını göstermektedir. Çeşitli kimyasal ajanlara maruz kalmak kromozomal hasara, hücre döngüsünde gecikmeye, hücre bölünmesinin durmasına, apoptoza ve sonuç olarak mitotik indekste azalmaya neden olabilmektedir (Mamur ve diğerleri, 2012; Yuzbasioglu, Enguzel-Alperen ve Unal, 2018; Ding ve diğerleri, 2020; Reshi ve diğerleri, 2020; Mamur, Yüzbaşıoğlu, Bülbül ve Ünal, 2022).

Toksik etkiler üzerine yapılan çalışmalar, nanopartiküllerin biyolojik sistemler üzerindeki potansiyel risklerini ve güvenli kullanım limitlerini belirlemek açısından kritik rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada, fare derisi fibroblast hücreleri 40 nm boyutundaki molibden nanopartikülleri (1–100 µg/mL) ile 24 ve 48 saat süreyle muamele edildiğinde, konsantrasyon ve zamana bağlı olarak hücre canlılığında azalma ile normal hücre morfolojisinde bozulma gözlenmiştir. Mo NP'lerinin 25, 50 ve 100 µg/mL konsantrasyonlarına 48 saatlik maruziyetten sonra, MTT testi ile hücre canlılığı yüzdesinin sırasıyla %25, %42 ve %58; NRU testi ile ise %24, %46 ve %56 olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hücrelerde önemli bir oksidatif stres artışı gözlenmiştir. Bu durum, LPO ve ROS üretimindeki artışın yanı sıra, GSH ve katalaz seviyelerindeki azalmayla da doğrulanmıştır. Mitokondriyal membran potansiyelindeki azalma aynı zamanda mitokondriyal membranın bozulduğunu da göstermektedir. Hücre döngüsü analizi Mo NP'lerinin, konsantrasyona bağlı olarak G2/M evresinde durmasına neden olduğunu göstermiştir (Siddiqui ve diğerleri, 2015). Kumari ve Mangala (2022), MoO₃ NP'lerinin (30-47 nm, 78,64 µg/mL) ve MP'lerinin (190,23 µg/mL) MCF7 insan meme adenokarsinom hücrelerinde 24 saatlik uygulama sonrasında hücre canlılığını %50 oranında azalttığını tespit etmiştir. Ayrıca, MoO₃ NP'lerinin 0,4 mg/mL konsantrasyonunda invaziv meme kanseri hücre hattında sitotoksik etkiye yol açtığı, apoptozu tetiklediği ve reaktif oksijen türleri ürettiği belirlenmiştir (Anh Tran ve diğerleri, 2014).

Terpilowska ve arkadaşları (2018), MoO_3 'ün (200-1000 μM), BALB/3T3 ve HepG2 hücrelerinde, G0/G1 ve S fazlarındaki hücre yüzdesini doza bağlı olarak azalttığını, G2/M fazındaki hücre yüzdesini ise doza bağlı olarak artırdığını belirlemişlerdir. MoO_3 'e maruz bırakılan her iki hücre hattında da mitokondriyal membran potansiyelinde doza bağlı anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Sonuçlar, HepG2 hücrelerinin BALB/3T3 hücrelerine göre daha duyarlı olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, her iki hücre hattında 200 μM MoO_3 ile muamele edildiğinde, tüm fazlardaki hücre yüzdesinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiş, ancak daha yüksek konsantrasyonlarda toksik etki gözlenmiştir (Terpilowska ve Siwicki, 2018).

Kaur ve arkadaşları (2021), sentezledikleri setil piridinyum klorür (CPyC) kaplı stabilize kararlı küresel molibden trioksit nanoparçacıklarının (10 nm çap, 4-77,9 nm boyut- çubuk benzeri şekil) sitotoksik etkilerini rahim ağzı kanseri hücre hattında araştırmış ve NP'lerin, 12,79 $\mu\text{g/mL}$ IC50 değeri ile yüksek antikanser aktivite gösterdiğini belirlemiştir. Kanserli hücre ölümünün, nükleer ve çözünmüş/birleştirilmiş organellerin deformasyonuna ve indirgenmiş mitokondriyal membran potansiyeli ile DNA yoğunlaşmasına bağlı olarak gerçekleştiği tespit edilmiştir. Ayrıca, bu mekanizmanın yüksek seviyede reaktif oksijen türleri oluşumuna yol açtığı ve mitokondriyal hasara ve hücre ölümünü uyaran apoptoz proteininin salınımına neden olduğu bildirilmiştir (Kaur ve diğerleri, 2021).

Nanomalzemeler, kanser tedavisine alternatif bir yaklaşım sunmaktadır. Anh Tran ve arkadaşları, molibden trioksit nanotabakalarının (50, 100, 200 ve 400 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonları ile 4 ve 48 saatlik uygulamalar; 400 nm uzunluk ve 100-200 nm genişlikte) istilacı meme kanseri hücrelerinde, bozulmuş mitokondri membran potansiyeli ve artan ROS üretimi ile apoptozu tetiklediğini göstermiştir. Bu çalışma, MoO_3 'ün metastatik meme kanserini tedavi etme potansiyelini ortaya koymuş ve kanser tedavisinde ilerlemeler sağlanabileceğini göstermiştir (Anh Tran ve diğerleri, 2014).

Glioma hücrelerini yok etmek için ışığa duyarlılaştırıcı olarak kullanılan MoO_3 nanopartiküllerinin (50, 100, 200, 400, 800 ve 1600 μM , 10-115 nm) sitotoksik etkisi, T98 ve A172 hücre hatlarında MTT testi ile araştırılmıştır. Sonuçlar, MoO_3 NP'lerinin her iki hücre hattında da doza bağlı sitotoksikiteye yol açtığını ancak T98 hücrelerinin A172 hücrelerine kıyasla MoO_3 'e daha az duyarlı olduğunu göstermiştir. UV maruziyeti tek başına test edilerek, UV ışınlarının her iki hücre hattında da 24 saat sonunda hücre canlılığını

yaklaşık %50 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Bulgular, nanoyapılı MoO_3 'ün fotodinamik tedaviye dahil edilmesinin, glioma tedavisinde belirgin bir iyileşme sağladığını ve tedavi etkinliğini önemli ölçüde artırdığını göstermektedir (Masjedi-Arani ve diğerleri, 2020).

Wang ve arkadaşları (2016), 48 saatlik muamelenin ardından çeşitli Mo tuzlarının *Daphnia magna* üzerindeki akut toksisitesini değerlendirmiş ve toksisitenin şu sıralamayla arttığını belirlemiştir: çözeltide sodyum molibdat ($\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) < MoO_3 < amonyum molibdat ($(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$). Araştırmacılar, molibdenin sucul sistemdeki toksik etkisinin büyük ölçüde kullanılan molibden tuzlarının formuna bağlı olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, molibdenin toksisitesinin arka plandaki su kalitesinin etkisiyle de bağlantılı olduğu sonucuna varılmıştır. Yüksek molibden konsantrasyonlarının, memeliler ve tatlı su omurgasızları da dahil olmak üzere birçok organizma için toksik etkiler oluşturduğu bildirilmiştir (Khangarot, 1991). Buna ek olarak, molibdenin toksik etkisinin ilişkili konjugat katyonların katkısına bağlı olduğu da bildirilmiştir (Wang ve diğerleri, 2016).

Çeşitli bileşiklerin toksisite değerlendirmelerinde kullanılan hassas bir mikrokabuklu türü olan *Daphnia magna* üzerinde, sodyum molibdatın farklı konsantrasyonlardaki etkileri araştırılmıştır (*in vitro*: 12,5; 25; 50; 75 ve 100 mg/L; *in vivo*: 250; 500; 750 ve 1500 mg/L). *In vitro* uygulamada sodyum molibdatın asetilkolinesteraz aktivitesi üzerinde herhangi bir toksik etkisi gözlenmemiştir. Ancak bu maddenin *in vivo* uygulamada, asetilkolinesteraz aktivitesini inhibe ederek toksik etki gösterdiği belirlenmiştir. Sodyum molibdatın organizma içinde biyotransformasyona uğrayarak aktif inhibitör bileşiklere dönüştüğü ve bu süreç aracılığıyla toksik etkiye neden olduğu bildirilmiştir (Diamantino, Guilhermino, Almeida ve Soares, 2000).

Sahoo ve arkadaşları (2022), MoS_2 nanopartiküllerinin (hekzagonal; 2-10 nm; 5, 10 ve 20 $\mu\text{g/mL}$; 24 saat) insan alveolar epitel hücre hücrelerinde (A549 hücreleri), ROS üretiminde doza bağlı bir artış ve hücre canlılığında eş zamanlı bir azalmaya neden olduğunu, bu durumun ise yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik etkiye yol açtığını ortaya koymuşlardır.

Mikro MoS_2 (0,2-5 μm yanal boyut ve 1 nm kalınlık) ve nano MoS_2 'nin (20-500 nm çap ve 1 nm kalınlık) taze ve eski sulu süspansiyonlarının (160 ve 800 $\mu\text{g/mL}$) toksik etkileri (2-24 saat) adenokarsinomik insan alveolar bazal epitel hücreleri (A549 hücreleri) ve tek hücreli mantar *Saccharomyces cerevisiae* üzerinde nötral kırmızı ve ROS testleri ile araştırılmıştır.

Hücre canlılığı ve reaktif oksijen türleri testi, kullanılan hücresel modele ve seçilen ticari nano ürünlerin bozunma durumuna bağlı olarak farklı toksisite seviyeleri göstermiştir. Nano MoS₂'nin taze ve eski sulu süspansiyonlarının hücre içi ROS seviyelerini artırmasına rağmen, A549 hücrelerinde öldürücü olmayan hasara neden olduğu ve maya hücrelerinin canlılığını azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca, eski MoS₂ nanopartikül süspansiyonları, hücrede ROS üretimine neden olarak hem insan hem de maya hücrelerinde taze süspansiyonlara kıyasla daha yüksek toksisite sergilemiştir (Domi ve diğerleri, 2020).

Sun ve arkadaşları (2023), iki boyutlu molibden disülfid nanomalzemelerinin *Eisenia fetida* üzerindeki toksik etkilerini incelemişlerdir. Yüzeyi mükemmel MoS₂ ($1,79 \pm 0,07$ nm), reaktif oksijen türlerinin seviyesinde bir artışa ve mitokondriyal solunum elektron taşıma zinciri III kompleksinin aktivitesinde bir azalmaya yol açarken, yüzeyi kusurlu MoS₂ ($1,91 \pm 0,27$ nm) daha şiddetli bir ROS artışına ve mitokondriyal membran potansiyelinin depolarizasyonuna bağlı apoptoza neden olmuştur. Bu nedenle araştırmacılar, iki boyutlu malzemelerin toksisitesini değerlendirirken, sentezden kaynaklanan veya çevresel etkilerden biriken yüzey kusurlarının rolünün göz önünde bulundurulması gerektiğini bildirmişlerdir (Sun ve diğerleri, 2023).

Li ve arkadaşları (2021), 2D MoS₂'nin ($3,5 \pm 1,9$ nm) Kupffer hücrelerinde sitotoksisiteyi doza bağlı olarak artırdığını belirlemiştir. MoS₂'nin etkisinin, nanotabakanın çözünmesine, KUP5 hücrelerinde mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin oluşumuna ve kaspaz 3/7 aracılı apoptozu uyarabilen altı değerlikli molibdenin salınmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir. Ek olarak, MoS₂ agregatları, fagositozu, lizozomal hasarı, NLRP3 inflammatuar aktivasyonunu, kaspaz-1 aktivasyonunu, IL-1 β ve IL-18 üretimini içeren bağımsız bir yanıt yolunu tetiklemiştir. Bu sonuçlar, Kupffer hücrelerinin canlılığını etkilemede, Mo salınımının ve MoS₂'nin dağılım durumunun önemini göstermektedir (Li ve diğerleri, 2021).

Wang ve arkadaşları (2015b) farelerde 2D MoS₂ NP'lerini aglomere olmuş MoS₂ ile karşılaştırmış ve nanoformun, mikro boyutta toplanmış MoS₂'den daha düşük bir inflammatuar yanıt ürettiğini belirlemiştir. Başka bir çalışmada, polietilen glikol ile kaplanmış molibden disülfid nanotabakalarının ($79,2 \pm 10,1$ nm; 1 saat, 24 saat, 7 ve 40 gün; 0-500 μ g/mL), Balb/c farelerinde meme kanseri hücreleri üzerinde toksik etki oluşturmadığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte, nanotabakalar fototermal tedavide kullanılan lazer ışını emerek ısıya

dönüştürmüş ve kanser hücrelerini yok etmiştir; 40 gün sonunda tümörlerin kaybolduğu bildirilmiştir (Wang ve diğerleri, 2015a).

Sonuçlarımız, MoO_3 ve MoS_2 'nin mitotik indeksi azalttığını göstermiştir. Bu bulgu önceki çalışmaların bazılarıyla uyumludur. Mitotik indekste gözlenen düşüş, hücre döngüsü inhibisyonu, mitokondri bağımlı apoptozun uyarılması ve ROS üretiminin yanı sıra MoO_3 ve MoS_2 'nin zeta potansiyel değeri ile aglomerasyon davranışlarından kaynaklanıyor olabilir (Li ve diğerleri, 2021; Terpilowska ve Siwicki, 2018; Libalova ve diğerleri, 2024). Çeşitli kimyasal ajanlara maruziyet, kromozomal hasar, hücre döngüsünde gecikme, hücre bölünmesinin durması ve apoptoza yol açarak mitotik indekste azalmaya neden olabilir (Mamur ve diğerleri, 2012; Yuzbasioglu ve diğerleri, 2018; Ding ve diğerleri, 2020; Reshi ve diğerleri, 2020; Mamur ve diğerleri, 2022).

Gopal ve arkadaşları (2016), siyah mercimek (*Vigna mungo* L.) bitkilerinde, 70 gün boyunca sodyum molibdat (Na_2MoO_4) formunda uygulanan dört farklı molibden düzeyinin (düşük (0,002 ve 0,02 μM), yeterli (0,2 μM) ve aşırı (2 μM)) bitki gelişimi, verimi ve tohum kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Kontrol grubu (0,2 μM Mo) ile karşılaştırıldığında hem düşük hem de aşırı molibden düzeyleri toplam kuru madde üretimi, tohum verimi ve tohum protein içeriğinde azalmaya neden olmuştur. Artan molibden düzeyleriyle birlikte, yaprak ve tohumlardaki Mo birikimi ile nitrat redüktaz aktivitesinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bununla birlikte, düşük ve aşırı molibden seviyeleri; nişasta, şeker, protein ve azot içeriklerinde azalmaya, tohumların elektriksel iletkenliğinde ise artışa yol açarak tohum kalitesini olumsuz etkilemiştir. Her iki durumda da düşük canlılık düzeyine sahip, tam olarak olgunlaşmamış tohumların olduğu gözlenmiştir. Yaprak kuru maddesinde molibden için yeterlilik ve toksisite eşik değerleri sırasıyla 0,078 $\mu\text{g Mo g}^{-1}$ ve 2,15 $\mu\text{g Mo g}^{-1}$ olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, siyah mercimekte hem molibden eksikliği hem de fazlalığının bitki büyümesi ve tohum kalitesi üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğu ortaya konmuştur.

Yapılan bir çalışmada, MoO_3 (21,34 nm, nanotabaka yapılı) ve MoS_2 (4,32 nm, çiçek şekilli morfoloji) nanopartiküllerinin pirinç (*Oryza sativa*) fideleri üzerindeki etkileri, 10 gün süresince 100, 500 ve 1000 ppm konsantrasyonlarında hidroponik ortamda incelenmiştir. 100 ppm NP maruziyetinde, MoO_3 kök/sürgün birikimi 7,32/4,55 ppm iken, MoS_2 NP'lerinde bu değerler 1,84/1,19 ppm olarak saptanmıştır. MoS_2 'nin köklerde daha fazla birikmesi, sınırlı translokasyonunu göstermektedir. Her iki NP, dokular arasında farklı

dağılımlar sergilemiş; 100 ppm konsantrasyonlarda büyüme ve protein artışı hormetik etkiyi göstermiştir. MoS₂ uygulaması, klorofil a düzeylerini artırarak fotosentezi olumsuz etkilemezken, MoO₃ NP'leri pigment düzeylerinde düşüşle toksik etki göstermiştir. Her iki NP de MDA düzeylerini ve GPX, APX, CAT aktivitelerini değiştirerek oksidatif stresi işaret etmiştir. Sonuç olarak, 100 ppm MoS₂ NP uygulamasının pirinç fidelerinde sınırlı birikim, düşük translokasyon ve büyüme üzerinde olumsuz etki göstermemesi nedeniyle çevresel olarak güvenli bir seçenek sunduğu belirlenmiştir (Sharma ve diğerleri, 2021b). Kimyasal maddeler, hücrelerle temas ettiklerinde, hücre döngüsünün bozulmasına yol açan aktif bir form oluşturabilir ve hücrede kritik konsantrasyonlarda kalabilir. Bu olumsuz etki uygulama süresine ve aşamasına bağlı olarak giderek artabilir (Saleem, Asif, Asif ve Saleem, 2018; Zhang ve diğerleri, 2019; Ding ve diğerleri, 2020).

Diğer yandan, mitotik indeksteki artış, test maddelerinin farklı konsantrasyonlarda ve uygulama sürelerinde ROS'u temizleyerek ve inflamasyonu azaltarak hücre canlılığını arttırmasından kaynaklanıyor olabilir (Decker ve diğerleri, 2021; Duan ve diğerleri, 2022). Örneğin, Chen ve arkadaşları (2018) *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve A549 hücrelerinde *in vivo* olarak ROS'u temizleyen birkaç katmanlı MoS₂ nanotüpleri içeren bir nanozimatik antioksidan sistemi geliştirmiştir. MoS₂ nanotabakaları, enzim özelliği sayesinde ROS üretimi yerine elektron transferi yaparak peroksidaz benzeri bir aktivite ile H₂O₂ kaynaklı oksidatif hasara karşı üstün bir koruma sağlamıştır. Bu durumun MoS₂ nanotabakasının yüzeyindeki Mo⁴⁺/Mo⁶⁺ oksidasyonu ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.

Nanopartikül ilişkili toksisite, nanopartiküllerin hücre içi ve dışı etkileşimleri yoluyla hücrelerde stres oluşumuna neden olan çeşitli fizyolojik mekanizmaların yol açtığı istenmeyen tepkileri içerebilir (Sharma ve diğerleri, 2024). NP'lerin toksisite mekanizması ve canlı bileşenlerle etkileşimlerinde, konsantrasyon ve madde türü gibi farklı fizyokimyasal parametrelerin de etkisi bulunmaktadır (Abbasi ve diğerleri, 2023). NP'ler biyomoleküllerle etkileşime girerek, hücrelerde birikip bir protein koronası oluşturarak hücrenin düzenli işlevlerini bozabilir ve biyolojik varlıklar arasındaki olumsuz etkileşimler, yaşamı tehdit eden toksik etkilere yol açabilir (Sharma ve diğerleri, 2023). Nanopartiküllerin neden olduğu ROS oluşumu ve oksidatif stresin derecesi; boyut, şekil, kimyasal bileşim vb. birçok faktöre bağlıdır. Bu özellikler, NP'lerin hücrelere girmesini, biyolojik makromoleküller ve hücre organelleri ile etkileşmesini sağlayarak oksidatif hasara, inflamatuvar yanıtı, mitokondriyal

fonksiyon bozukluklarına, genetik materyalde hasara veya sitotoksik etkilere neden olmaktadır. Metal ve metal oksit nanopartiküller; DNA, çoklu proteinler ve mitokondriler dahil olmak üzere çeşitli hücresel bileşenlerle etkileşebilir ve reaktif oksijen türlerinin üretimini tetikleyerek çeşitli hücresel olayları etkileyebilir. Bu etkileşimler, protein değişiklikleri, Golgi aygıtında metal NP'lerinin birikmesi, artan lizozomal hidrolazlar, mitokondriyal işlev bozukluğu, apoptoz, hücre zarı bozulması, sitoplazmik bozulma ve ATP seviyelerindeki dalgalanmalar gibi çeşitli etkilerle ilişkilendirilmektedir (Min ve diğerleri, 2023; Wang ve diğerleri, 2024).

Hiçbir genotoksisite testi, şu anda mevcut olan ve çeşitli amaçlarla kullanılan tüm nanomateriyallerin genotoksik potansiyelini tek başına değerlendirememektedir (Özkan, 2023). Bu nedenle bu çalışmada, MoO_3 ve MoS_2 'nin NP ve MP'lerinin insan lenfosit hücrelerinde hasar oluşturup oluşturmadığını belirlemek için üç genotoksisite testi uygulanmıştır: kromozom anormallikleri, sitokinez blok mikronükleus sitom ve komet testleri.

Bu tez çalışmasında uygulanan kromozom anormalliği testi ile belirlenen kromozom hasarı, çevresel ve klinik çalışmalarla ilgili genetik hasarın çok önemli bir göstergesi olup (Mosesso, ve Cinelli, 2019: 79, 104) genotoksik kimyasallara maruziyetten kaynaklanan yapısal ve sayısal kromozomal anormalliklerine neden olan etkenleri belirlemek için kullanılmaktadır (Mamur ve diğerleri, 2022; Santibáñez-Andrade ve diğerleri, 2022). Tez çalışmasından elde edilen kromozom anormalliği sonuçları, MoO_3 ve MoS_2 'nin NP'leri ve MP'lerinin hem 24 hem 48 saatlik uygulamada, insan lenfositlerinde, hücre başına düşen kromozom anormalliği ve anormal hücre frekansında negatif kontrole kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artışın olmadığını göstermiştir.

Kromozom anormallikleri, genomik kararsızlığa neden olan yapısal ve sayısal anormallikleri içermektedir. Kromatit veya kromozomda meydana gelen yapısal anormallikler, kimyasalların klastojenik etkilerinden kaynaklanabilmektedir. En yaygın olanları delesyonlardır, ardından amplifikasyonlar ve dengesiz translokasyonlar gelmektedir. Sayısal anormallikler kromozom kazanımı veya kaybı ile temsil edilen aneuploidiyi ve kromozom kararsızlığını içermektedir. Her iki kromozom anormalliği tipinin de çeşitli genetik ve bulaşıcı olmayan hastalıkların nedeni olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, kromozomal anormallikler ile somatik hücrelerdeki onkogenler ve tümör baskılayıcı

genlerdeki modifikasyonları tetikleyen olayların, insanlarda ve deney hayvanlarında kanser oluşumuyla ilişkilendirildiğine dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Rossner ve diğerleri, 2005; Santovito, Cervella ve Delpero 2014; Vodenkova ve diğerleri, 2015; Raj ve Rajitha, 2023).

Bu tez çalışmasında, potansiyel toksik etkileri incelenen MoO_3 ve MoS_2 'nin hem nanopartikül hem de mikropartikül formlarının anlamlı düzeyde kromozom anormalliklerine neden olmadığı ancak bazı yapısal ve sayısal kromozom anormallikleri oluşturduğu gözlenmiştir. MoO_3 'te en sık görülen anormallik tipi poliploidi iken MoS_2 'de en sık görülen anormallik tipi kromatit kırığıdır. Bu anormalliği MoO_3 'te sırasıyla kromatit kırığı, fragment ve endoreduplikasyon takip ederken, MoS_2 'de sırasıyla poliploidi, kromozom kırığı=kromatit değişimi=endoreduplikasyon takip etmektedir. Bu sonuçlar, MoO_3 'ün MoS_2 'ye kıyasla daha fazla sayısal kromozom anormalliği oluşturduğunu göstermiştir. Bu etki, test maddelerinin iç iplikleri ile etkileşime girmesinden veya hücre döngüsünün ilerlemesini engellenmesinden kaynaklanıyor olabilir (Lima ve diğerleri, 2007; Tan, Chan, Lu ve Rancati, 2018). MoS_2 ise MoO_3 'e kıyasla daha fazla yapısal kromozom anormalliği oluşturmuştur. Bu durum, MoS_2 'in klastojenik hasarlara yol açabileceğini ve/veya DNA onarımında rol oynayan enzimlerin fonksiyonlarını bozabileceğini göstermektedir (Alkan ve Anlaş, 2015; Unal, Taner, Yüzbaşıoğlu ve Yılmaz, 2013; Yüzbaşıoğlu, Zengin ve Ünal, 2014). Bu tür kromozom anormallikleri, kanserin ilerlemesine neden olabilecek genomik dengesizliğe yol açabilmektedir (Santovito ve diğerleri, 2014; Vodenkova ve diğerleri, 2015; Raj ve Rajitha, 2023). Bu hasarlar, DNA çift zincir kırıklarının onarılmaması veya hatalı onarılması, kromozom uzunluğu boyunca iki kırık arasındaki uyumsuzluk ile G2 fazında hücre döngüsünün durması ve G2 kontrol noktasındaki işlev bozukluğu sonucunda ortaya çıkabilir (Helleday, Lo, van Gent ve Engelward 2007; Zeng, Hills, Ozono ve Diffley, 2023).

Periferik kan lenfositlerindeki kromozom tipi anormallikler, genellikle çift zincirli DNA kırıklarına neden olan ajanların etkisiyle meydana gelmektedir. Bu anormallikler, G0–G1 fazındaki lenfositlerde çift zincirli DNA kırıklarının eksik ya da başarısız onarımı sonucunda meydana gelmekte ve hücreler DNA sentezine girip kromozomlar kopyalandığında ise bu anormallikler iki katına çıkmaktadır. Kromozom tipi anormallikler arasında disentrik kromozomlar, halka şeklindeki kromozomlar ve yapısal olarak bozulmuş kromozomlar yer almaktadır. Kromatit tipi anormallikler, bazı modifikasyonları ile eksik veya başarısız DNA onarımı sonucunda meydana gelmektedir. Kromatit tipi anormalliklerin çoğunluğunu

kromatit kırılmaları oluşturmaktadır. Kromatit değişimleri, kromozomal materyalin başka bir kromozoma veya kromozomun içine yer değiştirmesinin sonucudur (Albertini ve diğerleri, 2000; Pfeiffer, Goedecke ve Obe, 2000; Hemminki ve diğerleri, 2024). Poliploidi, genomdaki DNA miktarının artmasından kaynaklanmaktadır (Frawley ve Orr-Weaver, 2015). Endoreduplikasyon, DNA replikasyonunun mitoz olmadan gerçekleştiği bir süreçtir (Jiang ve diğerleri, 2022). DNA hasarı oluştuğunda, hücre döngüsü kontrol noktaları bu hasarı tespit etmekte ve çeşitli onarım mekanizmaları devreye girene kadar G1, S ve G2/M geçişlerini durdurmaktadır. Kontrol noktasının aktivasyonu, hasarlı hücrelerin mitoza geçişini engellemektedir. Hasarlar onarılmıyorsa veya hatalı bir şekilde onarılmışsa, bu durum p53'e bağlı apoptoza yol açabilmektedir (Zeng ve diğerleri, 2023; Libalova ve diğerleri, 2024). Kusurlu DNA hasarı onarımı veya DNA hasarı kontrol noktalarındaki bozukluklar, genomik dengesizlik ve hızlı yaşlanmaya yol açabilir. Bu durum organizmayı nörolojik bozukluklar, immün yetmezlik ve kanser gelişimi açısından daha yatkın hale getirebilir (Santovito ve diğerleri, 2014; Vodenkova ve diğerleri, 2015; Raj ve Rajitha, 2023). Çeşitli çalışmalar, periferik kan lenfositlerindeki yüksek KA sıklığının kanser riski için bir gösterge olduğunu bildirmiştir (Rossner ve diğerleri, 2005; Santovito ve diğerleri, 2014; Vodenkova ve diğerleri, 2015; Raj ve Rajitha, 2023).

Bu tür genetik etkiler, metal bileşiklerinin organizmalar üzerindeki toksik etkilerini araştıran birçok çalışmanın odağında yer almaktadır. Ladon ve arkadaşları (2004), metal kalça artroplastisi geçiren hastalarda ameliyattan sonraki 6., 12. ve 24. aylarda yüksek molibden konsantrasyonuna sahip hastaların, düşük molibden konsantrasyonuna sahip hastalara kıyasla daha yüksek oranda kromozom translokasyonuna sahip olduğunu belirlemiştir. Bu çalışma, kandaki molibden konsantrasyonu ile kromozom translokasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu, ancak metal seviyeleri ile anöploidi arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını göstermiştir (Ladon ve diğerleri, 2004). Bir başka çalışmada, işçilerin molibden, molibdenit ve molibden trioksit'e maruz kaldıklarında, periferik kan lenfositlerinde kromozom anormallliği frekansının arttığı bildirilmiştir (Babayan, Bagramyan ve Pogossyan 1980).

Terpilowska ve Siwicki (2018), MoO₃'ün BALB/3T3 ve HepG2 hücrelerinde 100 ile 1400 µM arasındaki konsantrasyonlarda kromozom anormalliklerini uyardığını belirlemiştir. Ayrıca, Ames testi ile MoO₃'ün *Salmonella typhimurium*'un T98 ve T100 suşlarında

metabolik aktivasyonlu veya aktivasyonsuz uygulamada ters mutasyon sayısında artışa neden olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçların ROS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Cui ve arkadaşları (2023), aşırı molibdenin (5, 10, 20 ve 50 mg/kg BW/gün) dalak hücreleri ve timositlerde apoptozla ilişkili DNA hasarını tetiklediğini ve koyunlarda lenfositlerin apoptozuna yol açtığını bildirmişlerdir.

Bu verilerin aksine, bakteriyel ters mutasyon testinde, sodyum molibdat dihidratın (1,6–5000 mg/mL) beş farklı *Salmonella typhimurium* suşu (TA98, TA100, TA1535, TA1537 ve TA102) üzerinde mutasyona yol açmadığı belirlenmiştir. L5178Y fare lenfoma hücreleri üzerinde yapılan testlerde ise *tk* lokusunda mutajenik veya klastojenik bir etki gözlenmemiştir. Araştırmacılar, bu bulguların, fizyolojik koşullarda molibdat iyonunu serbest bırakabilen diğer inorganik molibden bileşikler için de genotoksisite açısından referans oluşturabileceğini ileri sürmüştür. Araştırmacılar, mevcut *in vitro* verilerin kanıt ağırlığına dayalı olarak yapılan değerlendirmenin, molibden bileşiklerinin genotoksisitesine dair herhangi bir kanıt sunmadığını bildirmiştir (Burzlaff, Beevers, Pearce, Lloyd, ve Klipsch, 2017). Benzer şekilde, Nishioka ve arkadaşları da (1975), *Salmonella typhimurium* TA98 ve TA100 suşlarında potasyum molibdatın mutajenik potansiyel göstermediğini ortaya koymuşlardır (Nishioka, 1975).

Nobre ve arkadaşları (2020) tarafından sentezlenen kalsiyum molibdat (CaMoO_4) nanopartikülleri (küresel; 50-250 nm, ~6 μm boyutunda bazı mezo yapı kümeleri oluşturur), *Drosophila melanogaster* üzerinde 1,5625 ile 100 mM arasındaki konsantrasyonlarda sağ kalım oranını etkilememiş ve araştırılan konsantrasyonlarda (6,25; 25,0 ve 100,0 mM) genotoksik etkiye neden olmamıştır. Araştırmacılar, kalsiyum molibdat nanokristallerinin DNA ile etkileşime giremediğini ve bu maddenin nokta mutasyonları, kırılmalar, delesyonlar veya mitotik rekombinasyon oluşturmadığını öne sürmüşlerdir (Nobre ve diğerleri, 2020).

Bununla birlikte, Duan ve arkadaşları (2022), Mo'nun ($3,1 \pm 0,5$ nm) redoks ve oksijen transfer reaksiyonlarını katalize ederek H_2O_2 , $\cdot\text{O}_2^-$ ve $\cdot\text{OH}$ ROS türlerine karşı mükemmel süpürücü özelliklere sahip olduğunu bildirmişlerdir (Duan ve diğerleri, 2022).

Bu tez çalışmasının sonuçları, literatürdeki bazı çalışmalarla örtüşürken, bazılarıyla çelişmektedir. Bulgular, MoO_3 ve MoS_2 'nin anormal hücre ve KA/hücre frekansını önemli ölçüde artırmadığını, ancak mitotik indekste önemli bir düşüşe yol açtığını göstermektedir. Mitotik indekste anlamlı düşüşler, bu partiküllerin toksik veya genotoksik etkilerinin bir sonucu olabilir. Bu düşüş, mitoz geçiren hücrelerin oranının azalmasından veya DNA, kromozom ve hücre döngüsü kontrol noktalarındaki onarılamayan hasarlar nedeniyle apoptoza yönlendirilen hücre sayısının artmasından kaynaklanıyor olabilir. (Nobre ve diğerleri, 2020; Li ve diğerleri, 2021; Santibáñez-Andrade ve diğerleri, 2022; Libalova ve diğerleri, 2024; Singh ve diğerleri, 2024). Kromozom anormalliği frekansında önemli bir artış olmaması, nanozim özelliği gösteren Mo'nun ROS'u temizlemesiyle ilişkili olabilir; ayrıca bu durum, DNA onarım mekanizmalarının devreye girmesi ya da hasarlı hücrelerin apoptoza yönlendirilmesiyle ilişkili bir süreç olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda, MoO_3 ve MoS_2 'nin negatif zeta potansiyeline sahip olduğu ve aglomerasyon potansiyeli gösterdiği de belirlenmiştir. Bu fizikokimyasal özellikler, test maddelerinin DNA ile güçlü bir şekilde etkileşime girememesine yol açmış olabilir (Nobre ve diğerleri, 2020). Sonuç olarak, Mo türlerinin toksisitesindeki farklılıklar, boyut, şekil, diğer fizikokimyasal özellikler, maddedeki farklı bileşikler, sentez protokolündeki farklılıklar, muamele edilen hücre tiplerindeki farklılıklar ve partiküllerin kültür ortamındaki davranışları vb. faktörlerden kaynaklanıyor olabilir (Uboldi ve diğerleri, 2016; Sikder, Wang, Poulin, Tfaily, 2020; Vazquez-Muñoz, Bogdanchikova ve Huerta-Saquero, 2020; Sun ve diğerleri, 2023).

CBMN-Cyt testi, genotoksik ajanların neden olduğu sitotoksik, klastojenik, anöjenik ve sitostatik etkilerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Fenech ve diğerleri, 2020; Farabaugh ve diğerleri, 2023; Raj ve Rajitha, 2023). Nanomateriyallerin genotoksik etkilerini değerlendirmek amacıyla, özellikle komet testiyle birlikte kullanılan kapsamlı, güvenilir ve köklü bir yöntemdir. Mikronükleuslar, nükleoplazmik köprüler ve nükleer tomurcuklar gibi genomik kararsızlık göstergeleri bu test ile değerlendirilebilmektedir (Mamur ve diğerleri, 2022; Fenech ve diğerleri, 2020; Struys ve diğerleri, 2023).

CBMN-Cyt testi sonuçları, MoO_3 'ün hem nanopartikül hem de mikropartikül formunun genotoksik etki oluşturmadığını, buna karşın MoS_2 'nin hem NP hem de MP formlarının mikronükleus frekansını anlamlı düzeyde artırdığını ortaya koymuştur. Ayrıca, MoS_2 'nin NP formunun, MP formuna kıyasla daha fazla toksik etkiye ve daha güçlü klastojenik ve/veya anöjenik etkiye yol açtığı belirlenmiştir.

Mikronükleuslar, ana çekirdekten ayrılmış ve DNA içeren küçük yapılar olup, genotoksik hasarın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Cimini, 2023). Genellikle anafaz sırasında geride kalan ve telofaz evresinde yavru çekirdeklerin dışında kalan tam kromozomlar veya kromozom parçalarından oluşurlar. Bu nedenle, hücre bölünmesi sırasında meydana gelen hataların bir göstergesi olarak da değerlendirilirler (Lindberg ve diğerleri, 2007; Fenech, 2020). Mikronükleuslar, bozulmuş DNA replikasyonu, DNA onarım kusurları, nükleer zar bütünlüğünün bozulması ve değişmiş nükleositoplazmik taşıma ile karakterizedir. MN'nin varlığı, hücre döngüsünün normal kontrolünü bozarak; genomik kararsızlık, uzun süreli hücre döngüsü durması ve gecikmiş mitoz ile sonuçlanmaktadır (Onoja ve diğerleri, 2025). Mikronükleus analizi; ilaçlar, radyasyon veya toksik maddelerin insan hücrelerinde oluşturabileceği genotoksik hasarı değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan, güvenilir bir yöntemdir (Wei ve diğerleri, 2024). Sonuç olarak mikronükleuslar; inflamasyon, DNA hasarı ve kromozom kararsızlığını tetikleyen önemli etmenler olarak, genotoksik etkilerin değerlendirilmesinde bir biyobelirteç işlevi görmektedir (DiPeso, Pendyala, Huang, Fowler ve Hatch, 2023).

MoO₃ ve MoS₂'nin ne nanopartikül ne de mikropartikül formu, nükleer tomurcuk ve nükleoplazmik köprü frekansında kontrole kıyasla anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Nükleer tomurcuklar ve nükleoplazmik köprüler, mikronükleuslar gibi, genotoksik olayları ve kromozom kararsızlığını gösteren biyobelirteçlerdir (Fenech ve diğerleri, 2011). Nükleer tomurcuklar, ince bir nükleoplazmik bağlantı aracılığıyla çekirdeğe bağlı olan ve genellikle DNA'nın fazla kopyaları veya DNA onarım komplekslerinin uzaklaştırılması yoluyla oluşan yapılardır. Nükleer bölünme sırasında ortaya çıkan bu yapılar, çoğaltılmış DNA, DNA onarım kompleksleri ve ekstra kromozomların hücreden uzaklaştırılmasına neden olan bir mekanizmayı temsil ederler (Pampalona, Soler, Genesca ve Tusell, 2010; Mamur ve diğerleri, 2022; Fenech ve diğerleri, 2020; Struys ve diğerleri, 2023). Nükleoplazmik köprüler, telomer uç birleşmeleri, DNA kırıklarının yanlış onarılması veya kromatit ayrılmasının başarısızlığı gibi süreçlerle tetiklenen disentrik kromozomlardan oluşmakta olup, bu durumun kromozomal kararsızlık, kanserin başlangıcı ve ilerlemesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Mamur ve diğerleri, 2022; Fenech ve diğerleri, 2020; Dhillon, Deo ve Fenech, 2023).

CBMN-Cyt testi, sitotoksik etkilerin değerlendirilmesine de olanak sağlamaktadır. Bu değerlendirme, NDİ, CBPİ ve sitostaz parametreleri aracılığıyla gerçekleştirilmektedir.

Nükleer bölünme indeksi, hücrenin proliferatif kapasitesine bağlı olarak değişen mitotik bölünme göstergesidir. Sitokinez yokluğunda, nükleer-sitoplazmik orandaki artış hücrede nükleer bölünmeye benzer bir yapı oluşmasına neden olur (İpek ve diğerleri, 2017). NDİ, hücrelerin bölünme kapasitesine bağlı olarak artan ya da azalan mitotik aktiviteyi gösteren bir indekstir. CBPİ, hücrelerin kimyasal ajanlara maruziyeti sonrası verdiği mitojenik yanıtları ve gelişen sitotoksik etkileri değerlendirmede kullanılan bir parametredir. Sitostaz ise, hücre büyümesini ve bölünmesini engelleyen kimyasalların proliferasyon kapasitesine etkilerini belirlemek amacıyla kullanılmaktadır (Lorge ve diğerleri, 2008; Nefic ve Handzic, 2013; İpek ve diğerleri, 2017; Rodrigues ve diğerleri, 2018; Forgie, Prakash, Goyeneche ve Telleria, 2024). Bu çalışmada, test materyallerinin hiçbiri NDİ, CBPİ ve % sitostazı önemli ölçüde değiştirmemiştir. Bu nedenle, CBMN-Cyt testinde hücre proliferasyonunu veya mitojenik yanıtı etkilememişlerdir.

Araştırmalar, MoO_3 ve MoS_2 partiküllerinin hem toksik hem de toksik olmayan etkiler sergilediğini göstermiştir. Titenko-Holland ve arkadaşları (1998), amonyum molibdat $[(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ ve sodyum molibdatı $[(\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O})]$ 4 farklı konsantrasyonda (0,1; 0,5; 1 ve 5 mM), *in vitro* insan lenfositlerinde mikronükleus testi, *in vivo* fare kemik iliğinde mikronükleus testi ve farelerde dominant letalite testi olmak üzere üç farklı genotoksisite testiyle değerlendirmiştir. Her üç test de molibden tuzları için, özellikle nispeten yüksek konsantrasyonlarda hem *in vitro* hem de *in vivo* genotoksisiteye dair pozitif bulgular sunmuştur. Sodyum molibdatın postimplantasyon kaybındaki artışı indüklediği belirlenmiştir. Amonyum molibdat, sodyum molibdattan daha etkili bulunmuş ve hücre canlılığı ve replikatif indekste doza bağlı bir azalma ile birlikte, iki çekirdekli lenfositlerde mikronükleus oluşumunda bir artışa neden olmuştur. Her iki kimyasalda da hem sentromer pozitif hem de sentromer negatif mikronükleus üzerinde önemli bir doz etkisi gözlenmiştir. Yazarlar, her iki tuzun genotoksisite mekanizmalarından birinin, anöploidiyi düşündüren kinetokor pozitif mikronükleus ile kromozom kırıklarına bağlı geliştiği öngörülen kinetokor negatif MN oluşumunu içerebileceğini belirtmektedir. Molibden tuzlarının, *in vitro* insan lenfositlerinde, nispeten yüksek konsantrasyonlarda, kromozom kırılması ve kromozom gecikmesi olmak üzere en az iki farklı mekanizma aracılığıyla kromozomal hasara neden olabileceği bildirilmiştir (Titenko-Holland ve diğerleri, 1998).

Daley ve arkadaşları (2004), vücuttan çıkarılan aşınma artıkları ile mikronükleus seviyesi arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Aşınma kalıntılarındaki molibden konsantrasyonunun, doku

kültürlerinde hem sentromer-pozitif hem de sentromer-negatif mikronükleus oluşumunun yanı sıra, anöploid ve kromozom kırıklarına neden olan toplam mikronükleus indeksiyle bağlantılı olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlar, aşınma artıkları ve bunların metal türüne ve doza bağlı olarak kromozomlara zarar verebileceğini göstermektedir. *In vitro* bulguların *in vivo* verilerle uyum göstermesi, aşınmış implantlardan kaynaklanan partiküllerin, *in vivo* ortamda meydana gelen kromozomal hasarda etkili olabileceğini düşündürmektedir (Daley ve diğerleri, 2004).

Gibson ve arkadaşları (1997), molibden trioksiti (250, 500 ve 750 µg/mL; 24 saat), Suriye Hamster Embriyonik (SHE) hücrelerinde *in vitro* mikronükleus testi ile değerlendirmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, aynı kimyasallar için SHE hücre dönüşüm deneyinin sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Mikronükleusların uyarılması ile SHE hücrelerinin dönüşümü arasındaki genel uyum %56 olup, bu oran daha önce Fritzenschaf ve arkadaşları tarafından bildirilen bu iki test arasındaki %93'lük uyumdan çok daha düşüktür (Fritzenschaf ve diğerleri, (1993). Bu farkın, iki çalışmadaki kullanılan kimyasalların türlerindeki farklılıklardan kaynaklandığı belirtilmiştir. Hem SHE dönüşüm testi hem de mikronükleus testi, molibden trioksit için pozitif sonuçlar vermiştir. Mikronükleus testi, mikronükleus frekansında doza bağlı bir artış olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda, mikronükleus deneyinde binükleuslu hücrelerin sayısında ve oranında gözlenen azalmanın, dönüşüm deneyinde uygulanan 7 günlük klonlama süresi içerisinde aşılmış olan geçici bir hücre döngüsü gecikmesinden kaynaklanmış olabileceği bildirilmiştir (Fritzenschaf ve diğerleri, 1993; Gibson ve diğerleri, 1997).

Tepilowska ve arkadaşları (2018), MoO₃'ün genotoksik etkilerini BALB/3T3 ve HepG2 hücrelerinde (100- 1400 µM; 24 saat) araştırmıştır. Mikronükleus testi sonuçları, her iki hücre hattında da MoO₃'ün kromozom anormalliklerini anlamlı düzeyde artırdığını göstermiştir. Ayrıca, muamele edilen hücrelerde, kontrole kıyasla apoptoz tespit edilmiştir. Bu sonuçların, reaktif oksijen türlerinin artışına bağlı olarak geliştiği bildirilmiştir (Terpilowska ve Siwicki, 2018).

Bununla birlikte, OECD TG 487 *in vitro* mikronükleus testi kullanılarak yapılan çalışmada, CHO-K1 hücrelerinde MoS₂ nanopartiküllerinin (138±52 nm; 0–50 µg/mL aralığında) düşük dozlarda (0,5 ve 5 µg/mL) toksik etki göstermediği, ancak en yüksek konsantrasyon olan 50 µg/mL'de alan başına hücre sayısında azalmaya neden olduğu belirlenmiştir. Kültür

ortamının çalkalanmasının, aglomeratların boyutunu ve sayısını azalttığı; ancak bu durumun mikronükleus oluşumunu etkilemediği bildirilmiştir (García-Carpintero ve diğerleri, 2023).

Burzlaff ve arkadaşları (2017), mikronükleus testini kullanarak sodyum molibdat dihidratın insan lenfositlerinde klastojenik veya anöjenik etki göstermediğini ve genotoksik potansiyele sahip olmadığını bildirmiştir.

Molibden trioksit maruz bırakılan Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinde, metabolik aktivasyon olsun ya da olmasın, kromozom anormallikleri ve kardeş kromatit değişimlerinde herhangi bir artış gözlenmemiştir. Ayrıca, $\text{MoO}_3 \cdot x$ nanodotlarının ($3,1 \pm 0,5$ nm) mükemmel ROS temizleme kapasitesine sahip olduğu bildirilmiştir (NTP, 1997; Duan ve diğerleri, 2022).

Sonuçlar, MoO_3 'ün mikronükleus frekansını artırmadığını; buna karşın MoS_2 'nin MN frekansını artırdığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, MoO_3 'ün hem NP'leri hem de MP'leri neredeyse tüm konsantrasyonlarda mitotik indeksi önemli ölçüde azaltmıştır. Bu gözlemler, genetik olarak hasar görmüş hücrelerde mitotik bölünmenin inhibisyonu, apoptoz, MoO_3 parçacıklarının reaktif oksijen türlerini temizleme kapasitesi veya zayıf genotoksik etkiye sahip olmalarından kaynaklanıyor olabilir (Duan ve diğerleri, 2022; Singh ve diğerleri, 2024). Bu tür farklılıklar; parçacıkların şekli, boyutu, boyut dağılımı, hidrodinamik çapı, zeta potansiyeli, aglomerasyon durumu, uygulanan konsantrasyon ve muamele süresi gibi çeşitli fiziksel ve deneysel parametrelerden kaynaklanıyor olabilir. Molibdene karşı türler arası duyarlılık farklılıkları ile kültürde kullanılan kısa süreli insan lenfositlerinin diğer test sistemlerine karşı gösterdiği farklı tepkiler, bu durumu açıklayabilecek diğer etkenler olabilir (Titenko-Holland ve diğerleri, 1998).

Komet testi, ökaryotik hücrelerde DNA hasarını değerlendirmede kullanılan çok yönlü ve duyarlı bir analiz yöntemidir. Bu testle tespit edilebilen DNA hasar türleri arasında DNA zincir kırıkları, alkaliye duyarlı bölgeler (örneğin apuridik/apirimidinik bölgeler), alkillenmiş ve oksitlenmiş nükleobazlar, DNA-DNA çapraz bağları, UV kaynaklı siklobütan pirimidin dimerleri ve bazı kimyasallarla indüklenen DNA katılım ürünleri yer almaktadır (Collins ve diğerleri, 2023). Komet testinde kullanılan parametreler; kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu (% kuyruk DNA'sı) ve kuyruk momentidir. Bu parametreler, kimyasal ajanların neden olduğu DNA hasarını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bazı

araştırmacılar kuyruk momentini ortak bir tanımlayıcı olarak seçse de, % kuyruk DNA'sı en yaygın kullanılan parametredir ve kimyasallara doğrudan ya da dolaylı maruz kalınması sonucu oluşan DNA hasarı ile doğrusal bir korelasyon göstermektedir (Collins, 2004). Komet testi, DNA zincir kırıklarını belirlemek için hızlı, hassas ve düşük maliyetli bir yöntemdir. Bununla birlikte, bu test, hayvan organlarında DNA zincir kırıklarını test etmeye yönelik bir test olmaktan çok daha fazlasını sunmaktadır. Onarım enzimlerinin kullanımı, bu test ile tespit edilebilecek DNA lezyonlarının aralığını artırmaktadır (Jiandg ve diğerleri, 2023).

Komet testi sonuçları, MoO₃ ve MoS₂'nin hem NP'leri hem de MP'lerinin hem 1 hem de 3 saatlik muamelede DNA hasarında önemli bir artışa neden olduğunu göstermiştir. Genel olarak, DNA hasarı parametreleri, 1 saatlik uygulamada 3 saatlik uygulamalara (en yüksek MoO₃ NP konsantrasyonu hariç) kıyasla hem NP'ler hem de MP'ler için daha yüksektir. Kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momentindeki artışın; onarılamayan DNA hasarından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Diğer yandan, 3 saatlik uygulama sonrasında DNA hasarının azalması, hasarların onarım sürecini veya ağır hasarlı hücrelerin apoptoza uğramış olabileceğini gösterebilir (Duijf ve diğerleri, 2019; Bankoglu ve diğerleri, 2021; Tung ve Gandhi, 2023).

Kanser hastalarında yüksek seviyelerde DNA hasarı olduğu bildirilmiştir (Roussel, Witt, Shaw ve Connor, 2019). DNA hasar tepkisi faktörlerini kodlayan genler, kanserde sıklıkla mutasyona uğrayarak, birçok tümörün büyüme, metastaz yapma ve DNA hasarına neden olan tedavilere (örneğin radyoterapi) yanıt verme yeteneklerinin altında yatan içsel bir özellik olan genomik kararsızlığa neden olmaktadır (Groelly ve diğerleri, 2023). Genomik kararsızlık, genomik değişikliklerin artması anlamına gelir ve kanserin ayırt edici özelliğidir. Genomik bütünlük, DNA hasarı kontrol noktaları, DNA onarım mekanizmaları ve mitotik kontrol noktası dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar tarafından yakından korunmaktadır. Bu mekanizmalardaki değişiklikler genomik kararsızlığa neden olmaktadır (Duijf ve diğerleri, 2019). Onarılmayan hasarlı DNA karsinogenezi başlatma potansiyeline sahiptir (Tung ve Gandhi, 2023).

Bulgular, önceki bazı çalışmalarla örtüşürken, bazı çalışmalardan ise farklılık göstermektedir. Terpilowska ve arkadaşları (2018), mikroelement formundaki molibden

trioksitin (100–1400 μ M; 24 saat), BALB/3T3 ve HepG2 hücre hatlarında reaktif oksijen türlerinde artışa yol açarak DNA hasarına neden olduğunu bildirmiştir.

Başka bir çalışmada, Siddiqui ve arkadaşları (2015), standart alkalın kuyruklu yıldız testini kullanarak, molibden NP'lerinin (40 nm) L929 fare fibroblast hücrelerinde konsantrasyona bağlı olarak önemli DNA hasarına yol açtığını göstermiştir. 24 saat boyunca 10, 25, 50 ve 100 μ g/mL Mo NP'ye maruz bırakılan hücrelerde sırasıyla % kuyruk DNA'sında 9,9; 15, 23,2 ve 27,7 kat artış gözlenmiştir. Ek olarak, lipid peroksidasyonu ve ROS oluşumundaki artışla doğrulanan önemli oksidatif stres üretimi ile birlikte, antioksidan enzimler olan GSH ve katalaz düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Hücre döngüsü analizleri, NP'lerin belirgin bir G2/M fazı durmasına ve apoptotik G2/M zirvesinde artışa neden olduğunu ortaya koymuştur. Araştırmacılar, bu sonuçlara dayanarak, oksidatif stresin toksisitenin ana mekanizması olabileceğini ve ROS'un, Mo NP'ler tarafından uyarılan hücre ölümünde önemli bir aracı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Božinović ve arkadaşları (2020), MoO₃ NP'lerinin (1, 6 ve 24 saat; 0,25–2 mg/mL; çapı 200 nm ve uzunluğu 3 μ m) insan keratinosit hücrelerinde, uzun süreli maruziyetten (1<saat) sonra, interlekin 6 salınım seviyesinde, DNA hasarında ve hücre ölümünde bir artışa neden olduğunu belirlemiştir. Sörli ve arkadaşları (2023), molibden disülfid partiküllerinin (800 nm) farelerde inhalasyon yoluyla oluşturabileceği toksik etkileri incelemiştir. Uygulama süresi haftada 5 gün, günde 30 dakika olacak şekilde toplam 3 hafta sürmüştür. MoS₂'ye orta ve yüksek (13, 50 ve 150 mg) düzeylerde maruz bırakılan gruplarda, vücut ağırlığı artışı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Maruziyetin 15. gününde, düşük ve orta doz gruplarında solunum hacminde azalma gözlenmiştir. Bronkoalveoler lavaj sıvısı hücrelerinde, orta ve yüksek doz maruziyet gruplarında artmış genotoksisite gözlenmiş; ayrıca, gözlenen bu genotoksisiteye reaktif oksijen türlerinin katkısının göz ardı edilemeyeceği bildirilmiştir.

Allium cepa'da, sodyum molibdat dihidrat (1000, 2000 ve 4000 mg/L; 72 saat) fizyolojik (çimlenme yüzdesi, kök uzunluğu ve ağırlık artışı) parametrelerde önemli ve doza bağlı bir azalmaya neden olurken, biyokimyasal özelliklerde (serbest prolin içeriği, MDA, SOD ve CAT enzim aktivitesi) önemli bir artış gözlenmiştir. Ek olarak, MN sıklığında, kromozomal anormalliklerde ve anatomik hasarda doza bağlı olarak önemli bir artışa neden olmuştur. Komet testinde, artan DNA hasarı artan molibden dozuyla ilişkilendirilmiştir. Bu molibden

bileşigi, mitotik indekste önemli ve doza bağlı bir azalmaya neden olmuştur. Araştırmacılar, yüksek doz molibdenin *Allium cepa*'da çok yönlü toksik etkilere yol açtığını ve *Allium* testinin çevresel toksisite değerlendirmelerinde etkili ve güvenilir bir biyogösterge olduğunu bildirmiştir (Özkan, Çavuşoğlu, Yalçın ve Acar, 2024).

Bununla birlikte, Sobańska ve arkadaşları (2020b) sıçanlarda tek intratrakeal instilasyondan sonra nano boyutlu (97 ± 32 nm-disk şeklinde) ve mikron boyutlu ($1,92 \pm 0,64$ µm-lamellar şekil ve katmanlı bir yapı) MoS₂'nin (1,5 veya 5 mg/kg vücut ağırlığı dozunda) etkisini değerlendirmiştir. Her iki forma 24 saat veya 7 gün boyunca maruz kaldıktan sonra, hayvanlardan izole edilen BALF hücrelerinde partikül içeren çok sayıda makrofaj tespit edilmiştir. Solunum sisteminde, mikron boyutundaki form için daha güçlü inflamatuvar değişiklikler gözlenmiştir. Bununla birlikte, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Komet testinde ise, MoS₂ nanopartikülleri ve mikropartikülleri, kontrol değerlerine kıyasla DNA hasarında artışa neden olmamıştır (Sobańska ve diğerleri, 2020b).

Diğer taraftan, Appel ve arkadaşları (2016), 2D MoS₂'nin (200-300 nm) (0,1; 1; 10 ve 100 µg/mL) *Salmonella typhimurium* TA100 suşunda genetik hasarları uyarmadığını belirlemiştir. MoS₂, HEK293f hücrelerinin morfolojisi üzerinde herhangi bir etkiye neden olmamıştır. Akut toksisiteyi tespit etmek amacıyla yapılan canlı-ölü floresan etiketleme ve apoptozu izlemek için ROS ile değerlendirilen HEK293f hücre canlılığının, MoS₂'den etkilenmediği belirlenmiştir. MoS₂'nin hücre sel canlılığa zarar vermediği, genetik kusurlara yol açmadığı ve biyouyumlu olduğu bildirilmiştir.

Bazı tutarsızlıkları ve uyarı ile oluşan DNA hasarının zamana bağlı değişimini incelemek amacıyla, TK6 hücrelerine oksidatif özellik gösteren ve yüksek reaktiviteye sahip olan hidrojen peroksit (H₂O₂) (60 µM) ile muamele edilmiştir. Alkalın komet testi, H₂O₂ ile muamele edilen hücrelere ve çözücü kontrollerine 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ve 20 saat sonra uygulanmıştır. H₂O₂ maruziyeti 0,5 saat sonra maksimum hasara neden olmuş; hasar bir saat içinde yaklaşık yarıya düşmüş ve DNA zincir kırıkları zamanla kademeli olarak azalarak 20 saat sonra kontrol seviyesine ulaşmıştır (Bankoglu ve diğerleri, 2021). Duthie ve Collins (1997), HeLa hücrelerinde, buz üzerinde 30 dakika H₂O₂ uygulamasını takiben bir saate kadar DNA onarım aktivitesini ölçmüştür. Muameleden sonraki bir saat içinde neredeyse tamamen azalan H₂O₂ kaynaklı hasarın hızlı bir şekilde onarıldığı bildirilmiştir. Başka bir

çalışmada, 5 dakika, 30 dakika, 40 dakika, 1 saat ve 24 saat boyunca H_2O_2 ile muamele edilen HepG2 hücrelerinde, 5 dakika sonra DNA hasarında önemli bir artış tespit edilmiş ve bu artış 1 saatte maksimuma ulaşmıştır. Ancak, 24 saat sonra DNA hasarında kontrole kıyasla anlamlı bir fark görülmemiştir (Benhusein, Mutch, Aburawi ve Williams, 2010). Ngo ve arkadaşları (2021), komet testinde H_2O_2 kaynaklı DNA hasarının onarımı için yarılanma süresinin TK6 hücrelerinde 24 dakika, insan lenfositinde ise 39 dakika olduğunu bildirmiştir. Belirlediğimiz DNA hasarları, MoO_3 ve MoS_2 'nin NP ve MP'lerinin DNA ile etkileşime girebileceği ve 1 ve 3 saatlik maruziyetin ardından hasara neden olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Ancak bu hasarların çoğu veya bir kısmı 24 saatlik maruziyetten sonra onarılmış olabilir, çünkü 24 ve 48 saatlik muamelenin ardından KA'larda önemli bir artış gözlenmemiştir. Benzer şekilde, DNA hasarı uzun süreli muamelede (24 saat ve 7 gün) anlamlı değildir, bunun nedeni muhtemelen DNA hasarının onarılması veya uzun süreli muamele sırasında hasarlı hücrelerin kontrole kıyasla apoptoza uğramasıdır (Sobańska ve diğerleri, 2020b). Diğer yandan, mitotik indeksteki azalma, molibdenin insan hücreleri tarafından nano ve mikro element alımı açısından engelleyici etkisini ve ardından mitotik bölünmede bir azalmayı gösterebilir. Bu aynı zamanda hasarlı hücrelerde G2/M fazında belirgin hücre döngüsü durması ile DNA onarım sürecinin aktivasyonundan veya bu partiküller tarafından uyarılan ağır hasarlı hücrelerin ölümü/apoptozundan da kaynaklanıyor olabilir (Siddiqui ve diğerleri, 2015; Bankoglu ve diğerleri, 2021; Singh ve diğerleri, 2024).

Nanopartiküllerin farklı alanlardaki kullanımı arttıkça, insan maruziyeti de kaçınılmaz hale gelmiştir. Bu nedenle, nanoparçacıkların biyolojik etkilerini anlamaya yönelik toksik etki araştırmaları son on yılda hızla artmıştır (Evans ve diğerleri, 2017). NP'lerin genotoksik mekanizmaları hala tam olarak anlaşılamamıştır. Genotoksisite, nanoparçacıkların oluşturduğu risklerin anlaşılmasında değerlendirilmesi gereken kritik bir faktördür (Vallabani ve Karlsson, 2022). Artan araştırmalar, nanoparçacıkların insan sağlığına yönelik potansiyel tehlikeleri hakkında bilgi sağlasa da genotoksik etkilerine dair bilgiler halen sınırlıdır (Evans ve diğerleri, 2017; Okus, Yuzbasioglu, Unal, 2025; Thakur ve diğerleri, 2025). Literatüre göre, NP'lerin MP'lere kıyasla daha büyük yüzey alanı ve küçük boyutları sayesinde kimyasal olarak daha aktif ve daha toksik olabileceği bildirilmiştir. Nanoparçacıkların toksisite mekanizmasının, biyolojik ortamlardaki davranışlarını etkileyen faktörlerle birlikte anlaşılması, daha az yan etki gösteren ve performansı artırılmış nanoparçacıkların tasarlanmasına katkı sağlayabilir (Abbasi ve diğerleri, 2023; Ali, 2023). Toksisite düzeyi, nanoparçacığın doğası, boyutu, yüzey alanı, şekli, en-boy oranı, yüzey

kaplaması, kristal yapısı, çözünürlüğü ve agregat oluşumu gibi özelliklere bağlıdır (Egbuna ve diğerleri, 2021). Nanomateriyallerin yalnızca öldürücü etkileri değil, aynı zamanda toksisiteyi tetikleyen moleküler mekanizmaları da kapsamlı şekilde araştırılmıştır. Nanoparçacıkların toksik etkilerini açıklayan temel mekanizmalar şunlardır : (1) Hücre yüzeyi ile doğrudan etkileşim sonucu membran hasarı ya da zararlı hücre içi sinyallerin tetiklenmesi, (2) materyalin çözünerek toksik iyonlar salması ve bu iyonların enzim fonksiyonlarını bozması veya doğrudan DNA ile etkileşmesi ve (3) reaktif oksijen türleri üretimiyle oluşan oksidatif stresin, genetik materyal ve enzimler üzerinde zararlı etkiler yaratmasıdır (Buchman, Hudson-Smith, Landy ve Haynes, 2019). Genetik materyal, hücresel süreçlerin işleyişinde ve yapısal/fonksiyonel bütünlüğün korunmasında hayati bir rol oynamaktadır. Nanopartiküller, küçük boyutları sayesinde, hücresel yapılara kolayca alınabilmektedir. Hücre içine alınan nanoparçacıklar, DNA ile doğrudan etkileşime girerek DNA'da hasara yol açabilir; bu durum, onarım mekanizmalarını tetikleyebilir ve metilasyon gibi yapısal ve işlevsel değişiklikleri etkileyebilir. Bu tür değişiklikler, hücre fonksiyonlarını bozarak insan sağlığı üzerinde olumsuz sonuçlara yol açabilir (Shukla, Badiye, Vajpayee ve Kapoor, 2021). Nanoparçacık kaynaklı oksidatif stres, parçacığın yüzeyi, boyutu, bileşimi ve içerdiği metaller gibi çevresel faktörlerden kaynaklanabilir. Ayrıca, mitokondriyal aktivite, hücre ile etkileşim ve bağışıklık hücrelerinin yanıtları gibi hücresel tepkiler de reaktif oksijen türleri aracılığıyla hasara yol açabilir. Nanoparçacıkların neden olduğu oksidatif stres, hücresel sinyal yollarını aktive ederek genotoksikite ve inflamasyon gibi çeşitli patofizyolojik etkileri tetikleyebilir (Manke, Wang ve Rojanasakul, 2013). Hem *in vivo* hem de *in vitro* çalışmalar, nanoparçacıkların hücre içi ROS düzeylerini ve inflamasyonu tetikleyen araçların salınımını artırarak toksisiteye neden olduğunu ortaya koymuştur (Garcés, Cáceres, Chiappetta, Magnani ve Evelson, 2021).

Bu tez çalışmasında, MoO_3 ve MoS_2 'nin nanopartikül ve mikropartikül formunun genotoksik ve sitotoksik etkileri, kromozom anormallikleri, sitokinez blok mikronükleus sitom ve komet testleri kullanılarak araştırılmıştır. Kromozom anormalliği testi sonuçları ne MoO_3 ne de MoS_2 'nin hücre başına düşen kromozom anormalliği ve anormal hücre frekansını negatif kontrole kıyasla anlamlı düzeyde artırmadığını göstermiştir (Çizelge 5.1, Çizelge 5.3). Hem MoO_3 hem de MoS_2 mitotik indekste kontrole kıyasla anlamlı bir azalmaya neden olmuştur (Çizelge 5.1, Çizelge 5.3). CBMN-Cyt testinde, sadece MoS_2 MN frekansında anlamlı bir artış göstermiştir (Çizelge 5.1, Çizelge 5.3). Bu artış, MoS_2 NP'lerinin 1, 10 ve 100 $\mu\text{g/mL}$ 'lik konsantrasyonları ve MoS_2 MP'lerinin 1 ve 10 $\mu\text{g/mL}$ 'lik

konsantrasyonlarında gözlenmiştir. MoO_3 ve MoS_2 'nin hem NP hem de MP'lerinin uygulanan hiçbir konsantrasyonu, nükleer tomurcuk frekansı, nükleoplazmik köprü frekansı, nükleer bölünme indeksi, % sitostaz ve CBPI'de anlamlı düzeyde değişikliğe neden olmamıştır (Çizelge 5.1, Çizelge 5.3). Komet testi sonuçları, MoO_3 ve MoS_2 'nin nanopartikül ve mikropartiküllerinin, hem 1 hem de 3 saatlik uygulamada, DNA hasarını negatif kontrole kıyasla anlamlı bir şekilde artırdığını göstermiştir (Çizelge 5.2, Çizelge 5.4). Bu tez çalışmasından elde edilen sonuçlar, MoO_3 ve MoS_2 'nin insan periferik lenfositlerinde, bazı uygulama süreleri ve bazı konsantrasyonlarda klastojenik/anöjenik, mutajenik ve sitotoksik etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Mitotik indeksteki azalma, apoptoza veya mitotik inhibisyona yol açan DNA hasarından kaynaklanıyor olabilir. Azalan mitotik indeks, artan MN frekansı ve DNA hasarı oksidatif strese bağlı mitotik inhibisyon veya apoptozdan kaynaklanıyor olabilir. Apoptoz, kromozom anormalliği testinde önemli bir anormallik gözlenmemesinin nedeni de olabilir (Sun ve diğerleri, 2023). Komet testi ile, izole lenfositlerde kısa süreli maruziyetin etkileri değerlendirilmiştir. Kromozom anormalliği ve CBMN-Cyt testi ile kültürlenmiş lenfositlerde uzun süreli maruziyetin etkileri belirlenmiştir. Komet testinde DNA hasarı gözlenirken, kromozom anormalliği testinde anormallik sıklığı artmamıştır. Sonuçlardaki bu farklılık, kromozom anormalliği testinde oluşan DNA hasarının onarılmasından veya hasarlı hücrelerin ölümünden kaynaklanıyor olabilir. MoO_3 'ün NP ve MP'leri, kromozom anormalliği ve CBMN-Cyt testlerinde önemli anormalliklere neden olmazken, MoS_2 'nin NP ve MP'leri CBMN-Cyt testinde önemli anormalliklere neden olmuştur. MoO_3 'ün NP ve MP'leri ile yapılan muamelede anormallik gözlenmemesi, DNA hasarının onarılması, Mo'nun redoks ve oksijen transferi reaksiyonlarını katalize ederek ROS'u temizlemesi ya da apoptozun etkisiyle açıklanabilir (Duan ve diğerleri, 2022; Singh ve diğerleri, 2024). Bu çalışmada, MoO_3 ve MoS_2 'nin hem NP'lerinin hem de MP'lerinin boyutunun toksisite üzerinde doğrudan bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Negatif zeta potansiyel değeri ve aglomerasyon potansiyeli, MoO_3 ve MoS_2 'nin hem NP'lerinin hem de MP'lerinin toksisitesinde rol oynamış olabilir (Nobre ve diğerleri, 2020).

MoO_3 ve MoS_2 gibi molibden bazlı malzemelerin genotoksikite potansiyellerine ilişkin literatürde sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Bu maddelerin hücresel düzeyde primer ya da sekonder mekanizmalar yoluyla DNA hasarına neden olup olmadıkları henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Primer genotoksikite, doğrudan DNA ile etkileşim sonucu meydana

gelen mutasyonlar, kromozomal kırıklar veya baz değişikliklerini kapsarken; sekonder genotoksisite, reaktif oksijen türleri üretimi sonucu dolaylı mekanizmalarla DNA hasarına yol açmaktadır (Wu, Zhou ve Ouyang, 2021).

Metal ve metal oksit nanopartiküllerine yönelik çalışmalar, genotoksik etkilerin mekanistik temellerine dair daha fazla bilgi sağlamaktadır. Bu bağlamda, genotoksisite mekanizmaları açısından en iyi karakterize edilmiş nanomalzemelerden biri olan gümüş nanopartikülleri (Ag NP), hem DNA'ya doğrudan bağlanarak çift sarmalda yapısal bozulmalara neden olmakta (primer genotoksisite) hem de yüksek düzeyde ROS üretimiyle sekonder DNA hasarına yol açmaktadır. Ayrıca, hücre içi Ag^+ iyonlarının nükleer DNA ile etkileşime girerek DNA replikasyonu ve tamir mekanizmalarını bozduğu gösterilmiştir. Ag NP maruziyeti sonucunda oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, apoptoz sinyal yollarının aktivasyonu ve kromozomal kırıklar gibi çok sayıda sekonder etki de literatürde belgelenmiştir (AshaRani, Low Kah Mun, Hande ve Valiyaveetil, 2009; Foldbjerg, Dang ve Autrup, 2011). Titanyum dioksit ve bakır oksit gibi diğer bazı metal oksit nanoparçacıklarının ise hem DNA ile doğrudan etkileşerek hem de ROS üretimi yoluyla genotoksik etki gösterdikleri belirlenmiştir (Boyadzhiev ve diğerleri, 2022; Liu ve Hayes, 2024). Hücre içinde çözünen demir oksit nanopartikülleri, serbest demir iyonları aracılığıyla Fenton reaksiyonlarını tetikleyerek ROS üretmekte; bu da DNA'ya zarar vererek sekonder genotoksisiteye neden olmaktadır. Bununla birlikte, bazı çalışmalar bu nanoparçacıkların DNA ile doğrudan etkileşerek primer genotoksisiteye de neden olabileceğini bildirmiştir (Fernández-Bertólez ve diğerleri, 2018). Çinko oksit nanoparçacıklarının neden olduğu DNA hasarının ise temel etkinin çözünmüş iyonik bileşenlerden kaynaklandığı belirlenmiştir (Boyadzhiev ve diğerleri, 2022; Liu ve Hayes, 2024). Bu bağlamda, MoO_3 ve MoS_2 gibi maddelerin sekonder genotoksisite mekanizmaları üzerinden etki gösterebileceği öngörülmeyle birlikte, bu etkilerin moleküler düzeyde doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Literatür taraması sonuçlarına göre, bu çalışma, MoO_3 ve MoS_2 'nin NP ve MP formlarının *in vitro* insan lenfositleri üzerindeki potansiyel genotoksik ve sitotoksik etkilerinin KA, CBMN ve komet testleri bir arada kullanılarak belirlendiği ve partikül boyutunun toksisite üzerine etkisinin karşılaştırıldığı ilk araştırmadır. MoS_2 , MoO_3 'e kıyasla daha fazla toksik etki göstermiştir. Bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre MoO_3 ve MoS_2 'nin zayıf toksik etkili olduğu ifade edilebilir. Literatürde NP'lerin ve MP'lerin genotoksik ve sitotoksik etkilerine ilişkin çelişkili veriler bulunmaktadır (Decker ve diğerleri, 2021; Kumari ve

Mangala, 2022; García-Carpintero ve diğerleri, 2023; Sun ve diğerleri, 2023). MoO_3 ve MoS_2 'nin canlı organizmalar üzerindeki çelişkili sonuçları, partiküllerin farklı fiziksel ve kimyasal özelliklerinden, konsantrasyonlarından, uygulama sürelerinden, değişen test türlerinden ve test sistemlerinden kaynaklanıyor olabilir. Mevcut sonuçlardaki farklılıklar, kullanılan sentez protokolü, kaplama, zeta potansiyeli, aglomerasyon, doğal organik madde varlığı, kültür ortamındaki davranış ve boyut ile hücre türlerindeki farklılığa bağlı olarak partiküllerin özelliklerindeki değişikliklerden kaynaklanıyor olabilir (Uboldi ve diğerleri, 2016; Sikder ve diğerleri, 2020; Vazquez-Muñoz ve diğerleri, 2020; Sun. Ve diğerleri, 2023; Singh ve diğerleri, 2024). Bu nedenle, bu partiküllerin toksisite potansiyeli ve altında yatan mekanizmaların daha ayrıntılı olarak araştırılması gerekmektedir.



Çizelge 5.1. MoO₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin genotoksik ve sitotoksik etkileri

MoO ₃ NP		Genotoksik etki				Sitotoksik etki	
		Anormal Hücre Yüzdesi	KA/ Hücre	MN	NPK ve NT	Mİ	NDİ, CBPİ ve % sitostaz
24 saat	0,1 µg/mL						
	1 µg/mL						
	10 µg/mL						
	100 µg/mL						
48 saat	0,1 µg/mL						
	1 µg/mL						
	10 µg/mL						
	100 µg/mL						
MoO ₃ MP							
24 saat	0,1 µg/mL						
	1 µg/mL						
	10 µg/mL						
	100 µg/mL						
48 saat	0,1 µg/mL						
	1 µg/mL						
	10 µg/mL						
	100 µg/mL						

Kontrolle göre anlamlı azalış

Kontrolle göre aynı

Uygulama yapılmadı

Çizelge 5.2. MoO₃ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin DNA hasarı üzerine etkisi

MoO ₃ NP		Genotoksik etki		
		Kuyruk Uzunluğu	Kuyruk Yoğunluğu	Kuyruk Momenti
1 saat	0,1 µg/mL	↑	↑	↑
	1 µg/mL			
	10 µg/mL			
	100 µg/mL			
3 saat	0,1 µg/mL	↑	↑	↑
	1 µg/mL			
	10 µg/mL			
	100 µg/mL			
MoO ₃ MP				
1 saat	0,1 µg/mL	↑	↑	↑
	1 µg/mL			
	10 µg/mL			
	100 µg/mL			
3 saat	0,1 µg/mL	↑	↑	↑
	1 µg/mL			
	10 µg/mL			
	100 µg/mL			

↑ Kontrole göre anlamlı artış

Çizelge 5.3. MoS₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin genotoksik ve sitotoksik etkileri

MoS ₂ NP		Genotoksik etki				Sitotoksik etki	
		Anormal Hücre Yüzdesi	KA/ Hücre	MN	NPK ve NT	Mİ	NDİ, CBPİ ve % sitostaz
24 saat	0,1 µg/mL	■	■	✖	✖	↓	✖
	1 µg/mL					■	
	10 µg/mL					↓	
	100 µg/mL					↓	
48 saat	0,1 µg/mL	■	■	■	■	↓	■
	1 µg/mL			↑		■	
	10 µg/mL			↑		■	
	100 µg/mL			↑		↓	
MoS ₂ MP							
24 saat	0,1 µg/mL	■	■	✖	✖	↓	✖
	1 µg/mL					↓	
	10 µg/mL					↓	
	100 µg/mL					↓	
48 saat	0,1 µg/mL	■	■	■	■	↓	■
	1 µg/mL			↑		■	
	10 µg/mL			↑		■	
	100 µg/mL			■		↓	

↑ Kontrole göre anlamlı artış
 ↓ Kontrole göre anlamlı azalış
 ■ Kontrole göre aynı

Çizelge 5.4. MoS₂ nanopartiküllerinin ve mikropartiküllerinin DNA hasarı üzerine etkisi

MoS ₂ NP		Genotoksik etki		
		Kuyruk Uzunluğu	Kuyruk Yoğunluğu	Kuyruk Momenti
1 saat	0,1 µg/mL	↑	↑	↑
	1 µg/mL			
	10 µg/mL			
	100 µg/mL			
	100 µg/mL			
3 saat	0,1 µg/mL	↑	↑	↑
	1 µg/mL			
	10 µg/mL			
	100 µg/mL			
	100 µg/mL			
MoS ₂ MP				
1 saat	0,1 µg/mL	↑	↑	↑
	1 µg/mL			
	10 µg/mL			
	100 µg/mL			
	100 µg/mL			
3 saat	0,1 µg/mL	↑	—	↑
	1 µg/mL		↑	
	10 µg/mL		↑	
	100 µg/mL		↑	
	100 µg/mL		↑	

↑ Kontrole göre anlamlı artış

— Kontrole göre aynı



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Nanoteknolojinin son yıllarda hızla gelişmesiyle birlikte, nanopartiküllerin üretimi ve mikropartiküllerin istenen özellikler doğrultusunda modifiye edilmesi, tıp, biyoteknoloji, endüstri ve çevre gibi birçok alanda bu materyallerin geniş bir kullanım yelpazesi bulmasına yol açmıştır. Özellikle metal nanopartiküller ve mikropartiküller, sağlık ve endüstri alanlarında önemli uygulama alanlarına sahiptir. Ancak, bu partiküllerin artan kullanımı, insan sağlığı ve ekosistemler üzerinde yaratabileceği potansiyel olumsuz etkiler konusunda endişelere yol açmaktadır. Çeşitli çalışmalar, nanopartiküllerin fizikokimyasal özelliklerinin toksisite üzerindeki etkisinin doğrusal bir ilişki göstermediğini ve elde edilen sonuçların kullanılan organizmalar, hücre tipleri ve test sistemlerine göre farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, nanopartiküllerin ve mikropartiküllerin giderek yaygınlaşan kullanımı, bu materyallerin toksik etkilerinin daha detaylı araştırılmasını zorunlu kılmaktadır. Literatürdeki çelişkili bulgular, farklı partikül türlerinin, boyutlarının ve test sistemlerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, mevcut verilerin eksikliği ve çelişkili sonuçlar, bu materyallerin güvenliği hakkında ciddi belirsizlikler oluşturmaktadır. Bu sebeple, farklı organizmalar, hücre modelleri ve test sistemleri kullanılarak daha kapsamlı araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Bu tez çalışmasında, son yıllarda keşfedilen yeni özellikleriyle dikkat çeken ve biyomedikal alanda kullanım potansiyeli taşıyan molibden trioksit ve molibden disülfidin farklı boyutsal formlarının potansiyel genotoksik ve sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Bu amaç doğrultusunda, *in vitro* analiz yöntemleri olan kromozom anormallliği testi, sitokinezi blok mikronükleus testi ve komet testi bir arada kullanılarak, MoO₃ ve MoS₂ bileşiklerinin nano ve mikro boyuttaki formlarının insan periferik kan lenfositleri üzerindeki genotoksik ve sitotoksik etkileri karşılaştırmalı olarak ilk kez değerlendirilmiştir.

Bu tez çalışmasında, MoO₃ ve MoS₂ partikülleri, hem 24 hem de 48 saatlik uygulamalar sonucunda, lenfositlerde kontrole kıyasla mitotik indekste anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Partiküllerin sitotoksik etki sıralaması ise şu şekilde belirlenmiştir: MoO₃ MP > MoS₂ NP > MoO₃ NP > MoS₂ MP. Her iki partikül tipi de uygulanan konsantrasyonlarda nükleer bölünme indeksi, sitostaz yüzdesi ve sitokinez blok proliferasyon indeksi üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Bu çalışmada etkisi araştırılan test materyalleri,

hücre başına düşen kromozom anormalliği ve anormal hücre frekansında anlamlı bir artışa yol açmamıştır. Yapılan analizler, yalnızca MoS₂ NP (1, 10 ve 100 µg/mL) ve MP'lerinin (1 ve 10 µg/mL) mikronükleus frekansını anlamlı düzeyde artırdığını göstermiştir. Bununla birlikte, MoO₃ ve MoS₂'in ne nano ne de mikro formu, uygulanan hiçbir konsantrasyonda nükleer tomurcuk ve nükleoplazmik köprü frekansında anlamlı bir artışa neden olmamıştır. Komet testi sonuçları, MoO₃ ve MoS₂'nin hem nano hem de mikro partikül formlarının, 1 ve 3 saatlik uygulamalar sonrasında insan periferel kan lenfositlerinde DNA hasarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığını göstermiştir. Bu sonuçlar, MoS₂'in MoO₃'e kıyasla daha fazla toksik etki gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışma, MoO₃ ve MoS₂ partiküllerinin insan lenfositlerinde DNA hasarına neden olabileceğini ve genotoksik risk taşıyabileceğini göstermektedir. Özellikle MoS₂'nin mikronükleus frekansını artırması, bu partiküllerin mutajenik veya klastojenik potansiyel taşıyabileceğine işaret etmektedir. Literatürde, partiküllerin fizikokimyasal özelliklerinin genotoksisite ve sitotoksisite üzerinde etkili olduğu ve partikül boyutuna bağlı olarak toksik etkiler gösterebileceği bildirilmekle birlikte, toksisitenin yalnızca tek bir özelliğe bağlı olmadığı da vurgulanmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları toksisitenin doğrudan boyuta bağlı olmadığı bilgisini güçlendirmektedir. Yapılan çalışmalar, yalnızca insan sağlığı açısından değil, çevresel maruziyetin yol açabileceği ekolojik etkilerin de göz önünde bulundurulması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, molibden bazlı partiküllerin farklı organizmalar ve ekosistem bileşenleri üzerindeki etkilerinin araştırılması, sürdürülebilir nanoteknolojik uygulamaların geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. MoO₃ ve MoS₂'nin biyomedikal alandaki gelecekteki kullanım potansiyeli göz önüne alındığında, bu partiküllerin genotoksik etkilerinin farklı türlerde ve test sistemlerinde detaylı bir şekilde incelenmesi, avantajlarının etkin bir şekilde kullanılabilmesi ve potansiyel yan etkilerinin azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır. Sonuç olarak, bu çalışmada, MoO₃ ve MoS₂ partiküllerinin genotoksik potansiyelleri ilk kez bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmiş; elde edilen bulgular, bu partiküllerin insan sağlığı üzerindeki olası etkilerine dair literatürdeki sınırlı bilgiye önemli katkılar sunacağı ve üreticileri bilinçlendireceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abbasi, R., Shineh, G., Mobaraki, M., Doughty, S., and Tayebi, L. (2023). Structural parameters of nanoparticles affecting their toxicity for biomedical applications: a review. *Journal of Nanoparticle Research*, 25(3), 43.
- Abdel-Khalek, A. A. (2016). Comparative evaluation of genotoxic effects induced by CuO bulk and nano-particles in Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Water, Air, and Soil Pollution*, 227, 1-11.
- Acharya, C., Mishra, S., Chaurasia, S. K., Pandey, B. K., Dhar, R., and Pandey, J. K. (2025). Synthesis of metallic nanoparticles using biometabolites: mechanisms and applications. *BioMetals*, 38(1), 21-54.
- Adams, D. J., Barlas, B., McIntyre, R. E., Salguero, I., van der Weyden, L., Barros, A., and Balmus, G. (2024). Genetic determinants of micronucleus formation in vivo. *Nature*, 627(8002), 130-136.
- Afridha, M. S. H. F., Prakash, S. H., and Roopan, S. M. (2025). MoO₃ based nanocomposites for the photocatalytic degradation of colourants–A review. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 166, 105354.
- Akbas, E., Unal, F., and Yuzbasioglu, D. (2022). Genotoxic effects of gadobutrol and gadoversetamide active substances used in magnetic resonance imaging in human peripheral lymphocytes in vitro. *Drug and Chemical Toxicology*, 45(6), 2471-2482.
- Akbas, E., Unal, F., and Yuzbasioglu, D. (2023). Cellular toxicities of gadolinium-based contrast agents used in magnetic resonance imaging. *Journal of Applied Toxicology*, 43(7), 958-972.
- Akhondipour, M., Faghihi Zarandi, A., Amirri, A., Gommami, N., and Vazirinejad, R. (2018). Studying the toxicity of molybdenum trioxide nanoparticles in male Wister rats. *Journal of Occupational Health and Epidemiology*, 7(4), 233-239.
- Aksoy, A. ve Öztürk, Z. N. (2024). Hayvan Deneyi Modeli Kavramı ve Spesifik Deney Modelleri ile Deney Tasarımı. *Türkiye Klinikleri Veterinary Sciences-Pharmacology and Toxicology-Special Topics*, 10(1), 62-74.
- Albertini, R. J., Anderson, D., Douglas, G. R., Hagmar, L., Hemminki, K., Merlo, F., and Aitio, A. (2000). IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 463(2), 111-172.
- Albin, M. and Oskarsson, A. (2022). Molybdenum. In *Handbook on the toxicology of metals* (Fifth Edition). Academic Press. 601-614.
- Alıracı, I. D., Ertekin, Y. H., Kenanoğlu, N. A., and Berber, A. A. (2025). Assessment of genotoxic and cytotoxic effects in COVID-19 patients. *Cukurova Medical Journal*, 50(1), 11-21.

- Ali, M. (2023). What function of nanoparticles is the primary factor for their hyper-toxicity?. *Advances in Colloid and Interface Science*, 102881.
- Alizadeh, M., Qarachal, J. F., and Sheidaee, E. (2025). Understanding the ecological impacts of nanoparticles: risks, monitoring, and mitigation strategies. *Nanotechnology for Environmental Engineering*, 10(1), 6.
- Alkan, F. Ü. ve Anlaş, C. (2015). Genotoksisite testleri ve genotoksik zehirler. *Türkiye Klinikleri Veterinary Sciences-Pharmacology and Toxicology-Special Topics*, 1(1), 69-74.
- Almeida-Terassi, L. M., de Almeida, L. A., Alves, G. R., Cechinel-Filho, V., Niero, R., de Mascarenhas Gaivão, I. O. N., and Maistro, E. L. (2025). Toxicological assessment of niga-ichigoside F1 and 2 β , 3 β -19 α -trihydroxyursolic acid derived from *Rubus imperialis* (Rosaceae): determining the safety using human peripheral blood mononuclear cells (PBMC). *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1-11.
- Amba Sankar, K. N., Kesavan, L., Saha, B., Jyolsnaraj, M. K., Mohan, S., Nandakumar, P., and Kvarnström, C. (2024). Renewable synthesis of MoO₃ nanosheets via low temperature phase transition for supercapacitor application. *Scientific Reports*, 14(1), 20503.
- Andleeb, A., Andleeb, A., Asghar, S., Zaman, G., Tariq, M., Mehmood, A., and Abbasi, B. H. (2021). A systematic review of biosynthesized metallic nanoparticles as a promising anti-cancer-strategy. *Cancers*, 13(11), 2818.
- Anh Tran, T., Krishnamoorthy, K., Song, Y. W., Cho, S. K., and Kim, S. J. (2014). Toxicity of nano molybdenum trioxide toward invasive breast cancer cells. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 6(4), 2980-2986.
- Anushya, G., Benjamin, M., Sarika, R., Pravin, J. C., Sridevi, R., and Nirmal, D. (2024). A review on applications of molybdenum disulfide material: Recent developments. *Micro and Nanostructures*, 186, 207742.
- Appel, J. H., Li, D. O., Podlevsky, J. D., Debnath, A., Green, A. A., Wang, Q. H., and Chae, J. (2016). Low cytotoxicity and genotoxicity of two-dimensional MoS₂ and WS₂. *ACS Biomaterials Science and Engineering*, 2(3), 361-367.
- Arefi-Oskoui, S., Khataee, A., Uzun, O. K., Kobya, M., Hanci, T. Ö., and Arslan-Alaton, I. (2021). Toxicity evaluation of bulk and nanosheet MoS₂ catalysts using battery bioassays. *Chemosphere*, 268, 128822.
- Asadi, F., Mohseni, M., Dadashi Noshahr, K., Soleymani, F. H., Jalilvand, A., and Heidari, A. (2017). Effect of molybdenum nanoparticles on blood cells, liver enzymes, and sexual hormones in male rats. *Biological Trace Element Research*, 175, 50-56.
- Asadi, F., Sadeghzadeh, M., Jalilvand, A., Nedaei, K., Asadi, Y., and Heidari, A. (2019). Effect of molybdenum trioxide nanoparticles on ovary function in female rats. *Journal of Advances in Medical and Biomedical Research*, 27(121), 48-53.

- Asadi, F., Allahyari, S., Rahemi, N., and Hussain, M. (2025). Ultrasound-assisted aerobic desulfurization of fuel oil using plasma-treated MoO₃-boron nitride catalysts. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 13(1), 115248.
- AshaRani, P. V., Low Kah Mun, G., Hande, M. P., and Valiyaveetil, S. (2009). Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS Nano*, 3(2), 279-290.
- Asif, N., Amir, M., and Fatma, T. (2023). Recent advances in the synthesis, characterization and biomedical applications of zinc oxide nanoparticles. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 46(10), 1377-1398.
- Assadi, F., Amirmoghaddami, H., Shamseddin, M., Nedaei, K., and Heidari, A. (2016). Effect of molybdenum trioxide nanoparticles (MoO₃ NPs) on thyroid hormones in female rats. *Journal of Human Environment and Health Promotion*, 1(4), 189-195.
- Augustine, S., Joshi, A. G., Yadav, B. K., Mehta, A., Kumar, P., Renugopalakrishnan, V., and Malhotra, B. D. (2018). An emerging nanostructured molybdenum trioxide-based biocompatible sensor platform for breast cancer biomarker detection. *MRS Communications*, 8(3), 668-679.
- Aymerich-Armengol, R., Vega-Paredes, M., Wang, Z., Mingers, A. M., Camuti, L., Kim, J., and Zhang, S. (2025). Operando Insights on the Degradation Mechanisms of Rhenium-Doped and Undoped Molybdenum Disulfide Nanocatalysts During Hydrogen Evolution Reaction and Open-Circuit Conditions. *Advanced Functional Materials*, 35(3), 2413720.
- Babayan, E. A., Bagramyan, S. B., and Pogosyan, A. S. (1980). Effect of some chemical hazards involved in molybdenum production on the chromosome apparatus of experimental animals and humans. *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya*, 33-36.
- Badr, A., El-Shazly, H. H., and Mohamed, H. I. (2021). Plant responses to induced genotoxicity and oxidative stress by chemicals. *Induced Genotoxicity and Oxidative Stress in Plants*, 103-131.
- Bahadori, N. (2024). Synthesis and Characterization of Novel Nanomaterials for Drug Delivery Applications. *Eurasian Journal of Chemical, Medicinal and Petroleum Research*, 3(4), 1205-1220.
- Baile, M. B., Kolhe, N. S., Deotarse, P. P., Jain, A. S., and Kulkarni, A. A. (2015). Metal ion complex-potential anticancer drug-a review. *International Journal of Pharma Research and Review*, 4(8), 59-66.
- Balendhran, S., Walia, S., Nili, H., Ou, J. Z., Zhuiykov, S., Kaner, R. B., and Kalantar-zadeh, K. (2013). Two-dimensional molybdenum trioxide and dichalcogenides. *Advanced Functional Materials*, 23(32), 3952-3970.
- Bankoglu, E. E., Schuele, C., and Stopper, H. (2021). Cell survival after DNA damage in the comet assay. *Archives of Toxicology*, 95(12), 3803-3813.

- Barceloux, D. G., and Barceloux, D. (1999). Molybdenum. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 37(2), 231-237.
- Bashetti, P. N., Kurhe, R., Khandare, R., Bansod, A., Namapalle, M., Kshirsagar, A., and Avhad, C. (2024). Understanding chemical carcinogenesis: Mechanisms and mutagenicity testing. *International Journal of Veterinary Sciences and Animal Husbandry*, 9, 757-761.
- Benhusein, G., Mutch, E., Aburawi, S., and Williams, F. (2010). Genotoxic effect induced by hydrogen peroxide in human hepatoma cells using comet assay. *Libyan Journal of Medicine*, 5(1), 4637.
- Bhattacharjee, S. (2016). DLS and zeta potential—what they are and what they are not?. *Journal of Controlled Release*, 235, 337-351.
- Bobokulova, M. (2024). The role of nanotechnology in modern physics. *Development and Innovations in Science*, 3(1), 145-153.
- Borikar, S. P., Jain, S. P., Tapre, D. N., Mahapatra, D. K., Mahajan, A. V., Sonawane, D. S., and Kendre, P. N. (2024). Neurotoxicity with the use of nanomaterials. In *Alzheimer's Disease and Advanced Drug Delivery Strategies*. Elsevier, Academic Press, 421-438.
- Boyadzhiev, A., Solorio-Rodriguez, S. A., Wu, D., Avramescu, M. L., Rasmussen, P., and Halappanavar, S. (2022). The high-throughput *in vitro* CometChip assay for the analysis of metal oxide nanomaterial induced DNA damage. *Nanomaterials*, 12(11), 1844.
- Božinović, K., Nestić, D., Centa, U. G., Ambriović-Ristov, A., Dekanić, A., de Bisschop, L., and Majhen, D. (2020). *In-vitro* toxicity of molybdenum trioxide nanoparticles on human keratinocytes. *Toxicology*, 444, 152564.
- Buchman, J. T., Hudson-Smith, N. V., Landy, K. M., and Haynes, C. L. (2019). Understanding nanoparticle toxicity mechanisms to inform redesign strategies to reduce environmental impact. *Accounts of Chemical Research*, 52(6), 1632-1642.
- Burgum, M. J., Ulrich, C., Partosa, N., Evans, S. J., Gomes, C., Seiffert, S. B., and Doak, S. H. (2024). Adapting the *in vitro* micronucleus assay (OECD Test Guideline No. 487) for testing of manufactured nanomaterials: recommendations for best practices. *Mutagenesis*, 39(3), 205-217.
- Burzlauff, A., Beevers, C., Pearce, H., Lloyd, M., and Klipsch, K. (2017). New studies on the *in vitro* genotoxicity of sodium molybdate and their impact on the overall assessment of the genotoxicity of molybdenum substances. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 86, 279-291.
- Čabanová, K., Motyka, O., Bielníková, H., Čábalová, L., Handlos, P., Zabiegaj, D., and Kukutschová, J. (2021). Identification of the phase composition of solid microparticles in the nasal mucosa of patients with chronic hypertrophic rhinitis using Raman microspectroscopy. *Scientific Reports*, 11(1), 18989.

- Campos, E., Branquinho, J., Carreira, A. S., Carvalho, A., Coimbra, P., Ferreira, P., and Gil, M. H. (2013). Designing polymeric microparticles for biomedical and industrial applications. *European Polymer Journal*, 49(8), 2005-2021.
- Cao, M., Cai, R., Zhao, L., Guo, M., Wang, L., Wang, Y., and Chen, C. (2021). Molybdenum derived from nanomaterials incorporates into molybdenum enzymes and affects their activities *in vivo*. *Nature Nanotechnology*, 16(6), 708-716.
- Cao, J., Wu, Q., Liu, X., Zhu, X., Huang, C., Wang, X., and Song, Y. (2025). Mechanistic insight on nanomaterial-induced reactive oxygen species formation. *Journal of Environmental Sciences*, 151, 200-210.
- Cardoso, R., Dusinska, M., Collins, A., Manjanatha, M., Pfuhler, S., Registre, M., and Elespuru, R. (2022). *In vivo* mammalian alkaline comet assay: Method adapted for genotoxicity assessment of nanomaterials. *Frontiers in Toxicology*, 4, 903896.
- Carrapiço, A., Martins, M. R., Caldeira, A. T., Mirão, J., and Dias, L. (2023). Biosynthesis of metal and metal oxide nanoparticles using microbial cultures: Mechanisms, antimicrobial activity and applications to cultural heritage. *Microorganisms*, 11(2), 378.
- Chandrakala, V., Aruna, V., and Angajala, G. (2022). Review on metal nanoparticles as nanocarriers: Current challenges and perspectives in drug delivery systems. *Emergent Materials*, 5(6), 1593-1615.
- Chandran, M., Chellasamy, G., Veerapandian, M., Dhanasekaran, B., Arumugasamy, S. K., Govindaraju, S., and Yun, K. (2024). Fabrication of label-free immunoprobe for monkeypox A29 detection using one-step electrodeposited molybdenum oxide-graphene quantum rods. *Journal of Colloid and Interface Science*, 660, 412-422.
- Charames, G. S., and Bapat, B. (2003). Genomic instability and cancer. *Current molecular medicine*, 3(7), 589-596.
- Chen, H., Wang, P., Du, Z., Wang, G., and Gao, S. (2018). Oxidative stress, cell cycle arrest, DNA damage and apoptosis in adult zebrafish (*Danio rerio*) induced by tris (1, 3-dichloro-2-propyl) phosphate. *Aquatic Toxicology*, 194, 37-45.
- Chen, M., Hei, J., Huang, Y., Liu, X., and Huang, Y. (2024). *In vivo* safety evaluation method for nanomaterials for cancer therapy. *Clinical and Translational Oncology*, 26(9), 2126-2141.
- Chen, Y., Khan, A. R., Yu, D., Zhai, Y., Ji, J., Shi, Y., and Zhai, G. (2019). Pluronic F127-functionalized molybdenum oxide nanosheets with pH-dependent degradability for chemo-photothermal cancer therapy. *Journal of Colloid and Interface Science*, 553, 567-580.
- Chen, Y., Williams, A. M., Gordon, E. B., Rudolph, S. E., Longo, B. N., Li, G., and Kaplan, D. L. (2023). Biological effects of polystyrene micro-and nano-plastics on human intestinal organoid-derived epithelial tissue models without and with M cells. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 50, 102680.

- Cho, W. S., Duffin, R., Thielbeer, F., Bradley, M., Megson, I. L., MacNee, W., and Donaldson, K. (2012). Zeta potential and solubility to toxic ions as mechanisms of lung inflammation caused by metal/metal oxide nanoparticles. *Toxicological Sciences*, 126(2), 469-477.
- Cimini, D. (2023). Twenty years of merotelic kinetochore attachments: a historical perspective. *Chromosome Research*, 31(3), 18.
- Clementi, E., Garajova, Z., and Markkanen, E. (2021). Measuring DNA damage using the alkaline comet assay in cultured cells. *Bio-protocol*, 11(16), e4119-e4119.
- CLIMAX (2016). Chemical safety report: molybdenum trioxide. Rotterdam, The Netherlands: Climax Molybdenum BV. Available from: <http://www.molybdenumconsortium.org/assets/files/Uses/MoTrioX-2ndUpdateFeb2016-IdentifiedUses.pdf>, accessed 15 December 2016.
- Clogston, J. D., and Patri, A. K. (2011). Zeta potential measurement. *Characterization of Nanoparticles Intended for Drug Delivery*, 63-70.
- Collins, A., Møller, P., Gajski, G., Vodenková, S., Abdulwahed, A., Anderson, D., and Azqueta, A. (2023). Measuring DNA modifications with the comet assay: A compendium of protocols. *Nature Protocols*, 18(3), 929-989.
- Cordelli, E., Bignami, M., and Pacchierotti, F. (2021). Comet assay: a versatile but complex tool in genotoxicity testing. *Toxicology Research*, 10(1), 68-78.
- Cui, S. G., Zhang, Y. L., Guo, H. W., Zhou, B. H., Tian, E. J., Zhao, J., and Wang, H. W. (2023). Molybdenum-induced apoptosis of splenocytes and thymocytes and changes of peripheral blood in sheep. *Biological Trace Element Research*, 1-11.
- Cui, M., Qian, L., Lu, K., Liu, J., Chu, B., Wu, X., and He, Y. (2024). Defect-Rich Metastable MoS₂ Promotes Macrophage Reprogramming in Breast Cancer: A Clinical Perspective. *Small*, 20(43), 2402101.
- Dakal, T. C., Dhakar, R., Beura, A., Moar, K., Maurya, P. K., Sharma, N. K., and Kumar, A. (2024). Emerging methods and techniques for cancer biomarker discovery. *Pathology-Research and Practice*, 155567.
- Daley, B., Doherty, A.T., Fairman, B., and Case, C.P. (2004). Wear debris from hip or knee replacements causes chromosomal damage in human cells in tissue culture. *The Journal of Bone and Joint Surgery British Volume*, 86(4), 598-606.
- da Silva, A. B., Minitier, M., Thom, W., Hewitt, R. E., Wills, J., Jugdaohsingh, R., and Powell, J. J. (2020). Gastrointestinal absorption and toxicity of nanoparticles and microparticles: myth, reality and pitfalls explored through titanium dioxide. *Current Opinion in Toxicology*, 19, 112-120.

- da Silva Júnior, M. G., Arzuza, L. C. C., Sales, H. B., Farias, R. M. D. C., Neves, G. D. A., Lira, H. D. L., and Menezes, R. R. (2023). A Brief Review of MoO₃ and MoO₃-Based Materials and Recent Technological Applications in Gas Sensors, Lithium-Ion Batteries, Adsorption, and Photocatalysis. *Materials*, 16(24), 7657.
- da Silva, R. Y., de Menezes, D. L., Oliveira, V. D. S., Converti, A., and de Lima, Á. A. (2023). Microparticles in the development and improvement of pharmaceutical formulations: an analysis of *in vitro* and *in vivo* studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5441.
- De Castro, I. A., Datta, R. S., Ou, J. Z., Castellanos-Gomez, A., Sriram, S., Daeneke, T., and Kalantar-zadeh, K. (2017). Molybdenum oxides—from fundamentals to functionality. *Advanced Materials*, 29(40), 1701619.
- Decker, S., Kunisch, E., Moghaddam, A., Renkawitz, T., and Westhauser, F. (2021). Molybdenum trioxide enhances viability, osteogenic differentiation and extracellular matrix formation of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 68, 126827.
- Demir, M. (2024). Atomik Boyuttaki Mühendisliğin Adı “Nanoteknoloji”. *Euroasia Journal of Mathematics, Engineering, Natural & Medical Sciences*, 11(35), 34-42.
- Desai, M. L., Jha, S., Basu, H., Saha, S., Singhal, R. K., and Kailasa, S. K. (2020). Simple hydrothermal approach for synthesis of fluorescent molybdenum disulfide quantum dots: Sensing of Cr³⁺ ion and cellular imaging. *Materials Science and Engineering: C*, 111, 110778.
- Desai, N., Mali, S., Kondalkar, V., Mane, R., Hong, C., and Bhosale, P. (2015). Chemically grown MoO₃ nanorods for antibacterial activity study. *Journal of Nanomedicine and Nanotechnology*, 6(6), 1.
- Dhanasankar, M., Purushothaman, K. K., and Muralidharan, G. (2010). Optical, structural and electrochromic studies of molybdenum oxide thin films with nanorod structure. *Solid state sciences*, 12(2), 246-251.
- Dhas, N., Kudarha, R., Garkal, A., Ghate, V., Sharma, S., Panzade, P., and Mehta, T. (2021). Molybdenum-based hetero-nanocomposites for cancer therapy, diagnosis and biosensing application: current advancement and future breakthroughs. *Journal of Controlled Release*, 330, 257-283.
- Dhillon, V. S., Deo, P., and Fenech, M. (2023). The Relationship between Telomere Length and Nucleoplasmic Bridges and Severity of Disease in Prostate Cancer Patients. *Cancers*, 15(13), 3351.
- Diamantino, T. C., Guilhermino, L., Almeida, E., and Soares, A. M. (2000). Toxicity of sodium molybdate and sodium dichromate to *Daphnia magna* Straus evaluated in acute, chronic, and acetylcholinesterase inhibition tests. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 45(3), 253-259.

- Ding, Z. M., Hua, L. P., Ahmad, M. J., Safdar, M., Chen, F., Wang, Y. S., and Huo, L. J. (2020). Diethylstilbestrol exposure disrupts mouse oocyte meiotic maturation in vitro through affecting spindle assembly and chromosome alignment. *Chemosphere*, 249, 126182.
- DiPeso, L., Pendyala, S., Huang, H. Z., Fowler, D. M., and Hatch, E. M. (2023). Machine vision reveals micronucleus rupture as a potential driver of the transcriptomic response to aneuploidy. *Biorxiv: the Preprint Server for Biology* (preprint).
- Doğan, A. N. (2025). Nanoteknoloji ve Nanomateryaller. *Türkiye Klinikleri Restorative Dentistry-Special Topics*, 11(1), 1-6.
- Domanico, M., Fukuto, A., Tran, L. M., Bustamante, J. M., Edwards, P. C., Pinkerton, K. E., and Van Winkle, L. S. (2022). Cytotoxicity of 2D engineered nanomaterials in pulmonary and corneal epithelium. *NanoImpact*, 26, 100404.
- Domi, B., Bhorkar, K., Rumbo, C., Sygellou, L., Yannopoulos, S. N., Quesada, R., and Tamayo-Ramos, J. A. (2020). Fate assessment of commercial 2D MoS₂ aqueous dispersions at physicochemical and toxicological level. *Nanotechnology*, 31(44), 445101.
- Duan, G., Wen, L., Sun, X., Wei, Z., Duan, R., Zeng, J., and Gao, M. (2022). Healing diabetic ulcers with MoO_{3-x} nanodots possessing intrinsic ROS-scavenging and bacteria-killing capacities. *Small*, 18(10), 2107137.
- Duijf, P.H., Nanayakkara, D., Nones, K., Srihari, S., Kalimutho, M., and Khanna, K.K. (2019). Mechanisms of genomic instability in breast cancer. *Trends in Molecular Medicine*, 25(7), 595-611.
- Duthie, S. J., and Collins, A. R. (1997). The influence of cell growth, detoxifying enzymes and DNA repair on hydrogen peroxide-mediated DNA damage (measured using the comet assay) in human cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 22(4), 717-724.
- EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), Bampidis, V., Azimonti, G., Bastos, M. D. L., Christensen, H., Dusemund, B., and Mantovani, A. (2019). Safety and efficacy of a molybdenum compound (E7) sodium molybdate dihydrate as feed additive for sheep based on a dossier submitted by Trouw Nutrition International BV. *EFSA Journal*, 17(2), e05606.
- Egbuna, C., Parmar, V. K., Jeevanandam, J., Ezzat, S. M., Patrick-Iwuanyanwu, K. C., Adetunji, C. O., and Ibeabuchi, C. G. (2021). Toxicity of nanoparticles in biomedical application: nanotoxicology. *Journal of Toxicology*, 2021, 1-21.
- Eker, F., Duman, H., Akdaşçı, E., Bolat, E., Sarıtaş, S., Karav, S., and Witkowska, A. M. (2024). A comprehensive review of nanoparticles: from classification to application and toxicity. *Molecules*, 29(15), 3482. <https://doi.org/10.3390/molecules29153482>.

- El-Boubbou, K., Ali, R., Al-Zahrani, H., Trivilegio, T., Alanazi, A. H., Khan, A. L., and AlKushi, A. (2019). Preparation of iron oxide mesoporous magnetic microparticles as novel multidrug carriers for synergistic anticancer therapy and deep tumor penetration. *Scientific Reports*, 9(1), 9481.
- El Itawi, H., Fadlallah, S., Perré, P., and Allais, F. (2023). Microfluidics for polymer microparticles: opinion on sustainability and scalability. *Sustainable Chemistry*, 4(2), 171-183.
- Enyashin, A. N. and Seifert, G. (2012). Density-functional study of Li_xMoS_2 intercalates ($0 \leq x \leq 1$). *Computational and Theoretical Chemistry*, 999, 13-20.
- Erofeev, I., Hartanto, A. W., Khan, M. M., Deng, K., Kumar, K., Aabdin, Z., and Mirsaidov, U. (2025). Digital Etching of Molybdenum Interconnects Using Plasma Oxidation. *Advanced Materials Interfaces*, 12(1), 2400558.
- Ersundu, A. E., Büyükyıldız, M., Ersundu, M. Ç., Şakar, E., and Kurudirek, M. J. P. N. E. (2018). The heavy metal oxide glasses within the $\text{WO}_3\text{-MoO}_3\text{-TeO}_2$ system to investigate the shielding properties of radiation applications. *Progress in Nuclear Energy*, 104, 280-287.
- Etman, A. S., Abdelhamid, H. N., Yuan, Y., Wang, L., Zou, X., and Sun, J. (2018). Facile water-based strategy for synthesizing $\text{MoO}_3\text{-x}$ nanosheets: efficient visible light photocatalysts for dye degradation. *ACS Omega*, 3(2), 2193-2201.
- European Commission, 2000. Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of molybdenum. Available online: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/scicom_scf_out80h_en.pdf.
- Evans H. J. (1984). Human peripheral blood lymphocytes for the analysis of chromosome aberrations in mutagen tests. In: Kilbey B J, Legator M, Nichols W, Ramel C editors, Handbook of mutagenicity test procedures, Elsevier Sciences, Amsterdam, 405–424.
- Evans, S. J., Clift, M. J., Singh, N., de Oliveira Mallia, J., Burgum, M., Wills, J. W., and Doak, S. H. (2017). Critical review of the current and future challenges associated with advanced in vitro systems towards the study of nanoparticle (secondary) genotoxicity. *Mutagenesis*, 32(1), 233-241.
- Falke, P. B., Shelke, P. G., Hatwar, P. R., Bakal, R. L., and Kohale, N. B. (2024). A comprehensive review on Nanoparticle: Characterization, classification, synthesis method, silver nanoparticles and its applications. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 28(1), 171-184.
- Fan, L. Q., Liu, G. J., Zhang, C. Y., Wu, J. H., and Wei, Y. L. (2015). Facile one-step hydrothermal preparation of molybdenum disulfide/carbon composite for use in supercapacitor. *International Journal of Hydrogen Energy*, 40(32), 10150-10157.
- Farabaugh, C. S., Doak, S., Roy, S., and Elespuru, R. (2023). In vitro micronucleus assay: method for assessment of nanomaterials using cytochalasin B. *Frontiers in Toxicology*, 5, 11719609.

- Fenech, M. (2000). The *in vitro* micronucleus technique. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 455(1), 81-95.
- Fenech, M. (2007). Cytokinesis-block micronucleus cytome assay. *Nature Protocols*, 2(5), 1084-1104.
- Fenech, M. (2020). Cytokinesis-block micronucleus cytome assay evolution into a more comprehensive method to measure chromosomal instability. *Genes*, 11(10), 1203.
- Feng, Y., Tu, C., Li, R., Wu, D., Yang, J., Xia, Y., and Luo, Y. (2023). A systematic review of the impacts of exposure to micro-and nano-plastics on human tissue accumulation and health. *Eco-Environment & Health*, 2(4), 195-207.
- Fenghua, S. U., Liqiang, H. U. A., Jie, Z. H. O. U., Jianfang, S. U. N., and Songsheng, L. I. N. (2025). Tribological properties of molybdenum disulfide films doped with amorphous carbon in vacuum and high-temperature environments. *Journal of Tsinghua University (Science and Technology)*, 65(2), 298-311.
- Fernández-Bertólez, N., Costa, C., Brandão, F., Kiliç, G., Duarte, J. A., Teixeira, J. P., and Laffon, B. (2018). Toxicological assessment of silica-coated iron oxide nanoparticles in human astrocytes. *Food and Chemical Toxicology*, 118, 13-23.
- Fernández-Garcia, M., and Rodriguez, J. A. (2007). *Metal oxide nanoparticles* (No. BNL-79479-2007-BC). Brookhaven National Lab.(BNL), Upton, NY (United States).
- Figueiredo, J. S., Souza, N. E., Alves, B. T., Silva, A. M., Barbosa, B. V., Huaman, N. R., and Alves, J. J. (2025). MoO₃ Catalyst Supported on Micro-Mesoporous Structure for Biodiesel Production. *Catalysis Letters*, 155(1), 1-22.
- Fischer, I., Milton, C., and Wallace, H. (2020). Toxicity testing is evolving!. *Toxicology Research*, 9(2), 67-80.
- Foldbjerg, R., Dang, D. A., and Autrup, H. (2011). Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in the human lung cancer cell line, A549. *Archives of Toxicology*, 85, 743-750.
- Forgie, B. N., Prakash, R., Goyeneche, A. A., and Telleria, C. M. (2024). Vitality, viability, long-term clonogenic survival, cytotoxicity, cytostasis and lethality: what do they mean when testing new investigational oncology drugs?. *Discover Oncology*, 15(1), 5.
- Foster, J. R., Billimoria, K., del Castillo Busto, M. E., Strekopytov, S., Goenaga-Infante, H., and Morley, T. J. (2022). Accumulation of molybdenum in major organs following repeated oral administration of bis-choline tetrathiomolybdate in the Sprague Dawley rat. *Journal of Applied Toxicology*, 42(11), 1807-1821.
- Foteva, V., Fisher, J. J., Qiao, Y., and Smith, R. (2023). Does the Micronutrient Molybdenum Have a Role in Gestational Complications and Placental Health?. *Nutrients*, 15(15), 3348.

- Frawley, L. E., and Orr-Weaver, T. L. (2015). Polyploidy. *Current Biology*, 25(9), R353-R358.
- Fritzenschaf, H., Kohlpoth, M., Rusche, B., and Schiffmann, D. (1993). Testing of known carcinogens and noncarcinogens in the Syrian hamster embryo (SHE) micronucleus test in vitro; correlations with in vivo micronucleus formation and cell transformation. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 319(1), 47-53.
- Fröhlich, E. (2024). Local and systemic effects of microplastic particles through cell damage, release of chemicals and drugs, dysbiosis, and interference with the absorption of nutrients. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 1-30.
- Garcés, M., Cáceres, L., Chiappetta, D., Magnani, N., and Evelson, P. (2021). Current understanding of nanoparticle toxicity mechanisms and interactions with biological systems. *New Journal of Chemistry*, 45(32), 14328-14344.
- García-Carpintero, S., González, V. J., Frontiñán-Rubio, J., Esteban-Arranz, A., Vázquez, E., and Durán-Prado, M. (2023). Screening the micronucleus assay for reliable estimation of the genotoxicity of graphene and other 2D materials. *Carbon*, 215, 118426.
- Garcia, L. G. S., Rocha, M. G. D., Freire, R. S., Nunes, P. I. G., Nunes, J. V. S., Fernandes, M. R., and Brilhante, R. S. N. (2023). Chitosan microparticles loaded with essential oils inhibit duo-biofilms of *Candida albicans* and *Streptococcus mutans*. *Journal of Applied Oral Science*, 31, e20230146.
- Getaneh, S. A., Temam, A. G., Nwanya, A. C., Ejikeme, P. M., and Ezema, F. I. (2024). Progress and development on the synthesis and application of two-dimensional molybdenum disulphide. *Materials Science and Technology*, 40(3), 185-212.
- Gibson, D. P., Brauninger, R., Shaffi, H. S., Kerckaert, G. A., LeBoeuf, R. A., Isfort, R. J., and Aardema, M. J. (1997). Induction of micronuclei in Syrian hamster embryo cells: comparison to results in the SHE cell transformation assay for National Toxicology Program test chemicals. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 392(1-2), 61-70.
- Gopal, R., Sharma, Y. K., and Shukla, A. K. (2016). Effect of molybdenum stress on growth, yield and seed quality in black gram. *Journal of Plant Nutrition*, 39(4), 463-469.
- Goyal, K., Goel, H., Baranwal, P., Dixit, A., Khan, F., Jha, N. K., and Mittan, S. (2022). Unravelling the molecular mechanism of mutagenic factors impacting human health. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(41), 61993-62013.
- Groelly, F.J., Fawkes, M., Dagg, R.A., Blackford, A.N., and Tarsounas, M. (2023). Targeting DNA damage response pathways in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 23(2), 78-94.

- Guedes Pinto, T., de Souza, D. V., da Silva, G. N., Salvadori, D. M. F., Martins, M. D., and Ribeiro, D. A. (2023). Comet assay as a suitable biomarker for in vivo oral carcinogenesis: a systematic review. *Biomarkers*, 28(8), 692-702.
- Guha, N., Loomis, D., Guyton, K. Z., Grosse, Y., El Ghissassi, F., Bouvard, V., and Straif, K. (2017). Carcinogenicity of welding, molybdenum trioxide, and indium tin oxide. *The Lancet Oncology*, 18(5), 581-582.
- Guichard, Y., Schmit, J., Darne, C., Gaté, L., Goutet, M., Rousset, D., and Binet, S. (2012). Cytotoxicity and genotoxicity of nanosized and micro-sized titanium dioxide and iron oxide particles in Syrian hamster embryo cells. *Annals of Occupational Hygiene*, 56(5), 631-644.
- Gupta, C. K. (2017). *Extractive Metallurgy of Molybdenum*. Extractive Metallurgy of Molybdenum, New York: Routledge, 29-36.
- Gupta, D., Chauhan, V., and Kumar, R. (2020). A comprehensive review on synthesis and applications of molybdenum disulfide (MoS_2) material: Past and recent developments. *Inorganic Chemistry Communications*, 121, 108200.
- Gupta, D. K., Tiwari, A., Joshi, M., Tekade, M., Rajpoot, K., Vasdev, N., and Tekade, R. K. (2023). *Types of cellular responses to chemical toxicants*. In Essentials of Pharmacotoxicology in Drug Research. Academic Press, 169-206.
- Gupta, S., Zhang, J. J., Lei, J., Yu, H., Liu, M., Zou, X., and Yakobson, B. I. (2025). Two-dimensional transition metal dichalcogenides: A theory and simulation perspective. *Chemical Reviews*.
- Hadrup, N., Sørli, J. B., and Sharma, A. K. (2022). Pulmonary toxicity, genotoxicity, and carcinogenicity evaluation of molybdenum, lithium, and tungsten: A review. *Toxicology*, 467, 153098.
- Hakobyan, M., Binder, H., and Arakelyan, A. (2025). Telomere Maintenance Pathways in Lower-Grade Gliomas: Insights from Genetic Subtypes and Telomere Length Dynamics. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(9), 4175.
- Halıcı, A., Seyrek, A., Aykan, K., Ünal, F., and Yüzbaşıoğlu, D. (2021). Nanopartiküllerin genotoksik etkileri. *Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi*, 2(2), 19-38.
- Harini, K., Girigoswami, K., Pallavi, P., Gowtham, P., Thirumalai, A., Charulekha, K., and Girigoswami, A. (2023). MoS_2 nanocomposites for biomolecular sensing, disease monitoring, and therapeutic applications. *Nano Futures*, 7(3), 032001.
- Harte, D. S., Lynch, A. M., Verma, J., Rees, P., Filby, A., Wills, J. W., and Johnson, G. E. (2024). A multi-biomarker micronucleus assay using imaging flow cytometry. *Archives of Toxicology*, 98(9), 3137-3153.
- Hayrapetyan, R., Lacour, T., Luce, A., Finot, F., Chagnon, M. C., and Séverin, I. (2023). The cell transformation assay to assess potential carcinogenic properties of nanoparticles. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 791, 108455.

- Helleday, T., Lo, J., van Gent, D. C., and Engelward, B. P. (2007). DNA double-strand break repair: from mechanistic understanding to cancer treatment. *DNA Repair*, 6(7), 923-935.
- Hemminki, K., Niazi, Y., Vodickova, L., Vodicka, P., and Försti, A. (2024). Genetic and environmental associations of nonspecific chromosomal aberrations. *Mutagenesis*, geae006.
- Honary, S. and Zahir, F. (2013). Effect of zeta potential on the properties of nano-drug delivery systems-a review (Part 2). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 12(2), 265-273.
- Hosea, R., Hillary, S., Naqvi, S., Wu, S., and Kasim, V. (2024). The two sides of chromosomal instability: drivers and brakes in cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 75.
- Hoseini, B., Jaafari, M. R., Golabpour, A., Momtazi-Borojeni, A. A., Karimi, M., and Eslami, S. (2023). Application of ensemble machine learning approach to assess the factors affecting size and polydispersity index of liposomal nanoparticles. *Scientific Reports*, 13(1), 18012.
- Hu, J., Lloyd, M., Hobbs, C., Cox, P., Burke, K., Pearce, G., and Frankos, V. (2021). Absence of genotoxicity of purified Aloe vera whole leaf dry juice as assessed by an in vitro mouse lymphoma tk assay and an in vivo comet assay in male F344 rats. *Toxicology Reports*, 8, 511-519.
- Hu, J., Yu, L., Deng, J., Wang, Y., Cheng, K., Ma, C., and Deng, D. (2021). Sulfur vacancy-rich MoS₂ as a catalyst for the hydrogenation of CO₂ to methanol. *Nature Catalysis*, 4(3), 242-250.
- Huang, K. J., Wang, L., Liu, Y. J., Liu, Y. M., Wang, H. B., Gan, T., and Wang, L. L. (2013). Layered MoS₂-graphene composites for supercapacitor applications with enhanced capacitive performance. *International journal of hydrogen energy*, 38(32), 14027-14034.
- Huang, X. Y., Hu, D. W., and Zhao, F. J. (2022). Molybdenum: More than an essential element. *Journal of Experimental Botany*, 73(6), 1766-1774.
- Huber, E. A., and Cerreta, J. M. (2022). Mechanisms of cell injury induced by inhaled molybdenum trioxide nanoparticles in Golden Syrian Hamsters. *Experimental Biology and Medicine*, 247(23), 2067-2080.
- International Agency for Research on Cancer. (2018). Welding, Molybdenum Trioxide, and Indium Tin Oxide. In *IARC Monographs* France, 118, 267-282.
- Imran, M., Hussain, S., Rana, M. S., Saleem, M. H., Rasul, F., Ali, K. H., and Tang, X. (2021). Molybdenum improves 2-acetyl-1-pyrroline, grain quality traits and yield attributes in fragrant rice through efficient nitrogen assimilation under cadmium toxicity. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 211, 111911.

- Indrakumar, J., and Korrapati, P. S. (2020). Steering efficacy of nano molybdenum towards cancer: mechanism of action. *Biological Trace Element Research*, 194, 121-134.
- Issa, S. A., Ahmad, M., Tekin, H. O., Saddeek, Y. B., and Sayyed, M. I. (2019). Effect of Bi_2O_3 content on mechanical and nuclear radiation shielding properties of Bi_2O_3 - MoO_3 - B_2O_3 - SiO_2 - Na_2O - Fe_2O_3 glass system. *Results in Physics*, 13, 102165.
- İla, H.B., Hüsunet, M.T. (2022). *Kromozom Anormallikleri Testi*. Ünal, F. ve Yüzbaşıoğlu, D. (Editörler). Genetik Toksikoloji, Ankara: Nobel Yayınları, 153-184.
- İpek, E., Ermiş, E., Uysal, H., Kızılet, H., Demirelli, S., Yıldırım, E., and Kızılet, N. (2017). The relationship of micronucleus frequency and nuclear division index with coronary artery disease SYNTAX and Gensini scores. *Anatolian Journal of Cardiology*, 17(6), 483.
- Jakobsen, S. S., Danscher, G., Stoltenberg, M., Larsen, A., Bruun, J. M., Mygind, T., and Soballe, K. (2007). Cobalt-Chromium-Molybdenum Alloy Causes Metal Accumulation and Metallothionein Up-Regulation in Rat Liver and Kidney. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 101(6), 441-446.
- Jamuna, B. A., and Ravishankar, R. V. (2014). Environmental risk, human health, and toxic effects of nanoparticles. *Nanomaterials for Environmental Protection*, 523-535.
- Jan, C. H. R. Z., Hošíková, B., Svobodova, L., Očadlíková, D., Kolářová, H., Dvořáková, M., and Mannerström, M. (2020). Comparison of methods used for evaluation of mutagenicity/genotoxicity of model chemicals-parabens. *Physiological Research*, 69(Suppl 4), S661-S679.
- Jiang, S., Wei, J., Li, N., Wang, Z., Zhang, Y., Xu, R., and Li, Y. (2022). The UBP14-CDKB1; 1-CDKG2 cascade controls endoreduplication and cell growth in Arabidopsis. *The Plant Cell*, 34(4), 1308-1325.
- Jittiarporn, P., Sikong, L., Kooptarnond, K., and Taweepreda, W. (2014). Effects of precipitation temperature on the photochromic properties of h- MoO_3 . *Ceramics International*, 40(8), 13487-13495.)
- Johari, P., and Shenoy, V. B. (2012). Tuning the electronic properties of semiconducting transition metal dichalcogenides by applying mechanical strains. *ACS Nano*, 6(6), 5449-5456.
- Jomova, K., Makova, M., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., and Valko, M. (2022). Essential metals in health and disease. *Chemico-Biological Interactions*, 367, 110173.
- Joshi, A., Gupta, R., Sharma, D., and Singh, M. (2021). A Mo (VI) based coordination polymer as an antiproliferative agent against cancer cells. *Dalton Transactions*, 50(4), 1253-1260.

- Joye, I. J., and McClements, D. J. (2014). Biopolymer-based nanoparticles and microparticles: Fabrication, characterization, and application. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*, 19(5), 417-427.
- Kain, J., Karlsson, H. L., and Möller, L. (2012). DNA damage induced by micro-and nanoparticles—interaction with FPG influences the detection of DNA oxidation in the comet assay. *Mutagenesis*, 27(4), 491-500.
- Kang, S., Han, J., Lee, I., Joo, H., Chung, Y., and Yang, S. (2024). Chromosome analysis method based on deep learning: Counting chromosomes and detecting abnormal chromosomes. *Biomedical Signal Processing and Control*, 91, 105891.
- Kapatel, S., and Sumesh, C. K. (2019). Two-step facile preparation of MoS₂-ZnO nanocomposite as efficient photocatalyst for methylene blue (dye) degradation. *Electronic Materials Letters*, 15, 119-132.
- Karpov, T. E., Darwish, A., Mitusova, K., Postovalova, A. S., Akhmetova, D. R., Vlasova, O. L., and Timin, A. S. (2024). Controllable synthesis of barium carbonate nano-and microparticles for SPECT and CT imaging. *Journal of Materials Chemistry B*, 12(17), 4232-4247.
- Karunakara, S. H., Shuchi, O. C., Samanmitha, S., Gowda, N. G. S., Shiragannavar, V. D., Kabekkodu, S. P., and Santhekadur, P. K. (2025). In-Depth Analysis of Self-Assembly Processes in In Vitro Spheroidal and Organoid Systems Mechanisms and Drug Development. In *Preclinical cancer models for translational research and drug development* (pp. 79-107). Singapore: Springer Nature Singapore.
- Kaur, J., Kaur, K., Pervaiz, N., and Mehta, S. K. (2021). Spherical MoO₃ nanoparticles for photocatalytic removal of eriochrome black T. *ACS Applied Nano Materials*, 4(11), 12766-12778.
- Ke, S., Li, C., Liu, X., Wang, Y., Yang, P., and Ye, S. (2023). MoS₂ Quantum Dots Alter Macrophage Plasticity and Induce Mitophagy to Attenuate Endothelial Barrier Dysfunctions. *ACS Applied Nano Materials*, 6(7), 6247-6258.
- Kenny, R. G., and Marmion, C. J. (2019). Toward multi-targeted platinum and ruthenium drugs—a new paradigm in cancer drug treatment regimens?. *Chemical Reviews*, 119(2), 1058-1137.
- Kessler, A., Hedberg, J., Blomberg, E., and Odnevall, I. (2022). Reactive oxygen species formed by metal and metal oxide nanoparticles in physiological media—a review of reactions of importance to nanotoxicity and proposal for categorization. *Nanomaterials*, 12(11), 1922.
- Khan, I., Hameed, H., Younas, K., Zaman, M., Faheem, S., Majeed, I., and Alvi, M. N. (2025). Unlocking the Power of Antioxidant Nanoparticles: Insights into Classification, Formulation, Characterization, and Biomedical Applications. *BioNanoScience*, 15(1), 1-29.

- Khangerot, B. S. (1991). Toxicity of metals to a freshwater tubificid worm *Tubifex tubifex* (Muller). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*; (United States), 46(6).
- Khoe, S., Moayeri, S., and Mishra, M. K. (2025). The Effects of Different Regions of Light on the Structure of Micro/Nanoparticles with Photo-Removable Shell and Their Use in Biomedical Applications. *Polimers, Materials and Technology*. <https://doi.org/10.1201/9780367694265-EPPMPT47-1>.
- Kizilkaya, D., Unal, F., Beyzi, E., Kulahci, M. B., Calis Ismetoglu, G., Yuzbasioglu, D. and Suludere, Z. (2023). Comparative investigation of iron oxide nanoparticles and microparticles using the in vitro bacterial reverse mutation and in vivo *Allium* chromosome aberration and comet assays. *Journal of Nanoparticle Research*, 25(9), 173.
- Kirsch-Volders, M., Plas, G., Elhajouji, A., Lukamowicz, M., Gonzalez, L., Looock, K. V. and Decordier, I. (2011). The in vitro MN assay in 2011: origin and fate, biological significance, protocols, high throughput methodologies and toxicological relevance. *Archives of Toxicology*, 85(8), 873-899.
- Koedrith, P., Kim, Y. J., Kim, Y., Kang, J. H., and Seo, Y. R. (2018). Intrinsic toxicity of stable nanosized titanium dioxide using polyacrylate in human keratinocytes. *Molecular and Cellular Toxicology*, 14(3), 273-282.
- Kohl, Y., Rundén-Pran, E., Mariussen, E., Hesler, M., El Yamani, N., Longhin, E. M., and Dusinska, M. (2020). Genotoxicity of nanomaterials: Advanced *in vitro* models and high throughput methods for human hazard assessment—A review. *Nanomaterials*, 10(10), 1911.
- Kostova, I. (2024). Anticancer Metallocenes and Metal Complexes of Transition Elements from Groups 4 to 7. *Molecules*, 29(4), 824.
- Kothaplamoottil Sivan, S., Padinjareveetil, A. K., Padil, V. V., Pilankatta, R., George, B., Senan, C., and Varma, R. S. (2019). Greener assembling of MoO₃ nanoparticles supported on gum arabic: Cytotoxic effects and catalytic efficacy towards reduction of p-nitrophenol. *Clean Technologies and Environmental Policy*, 21, 1549-1561.
- Krishnamoorthy, K., Premanathan, M., Veerapandian, M., and Kim, S. J. (2014). Nanostructured molybdenum oxide-based antibacterial paint: effective growth inhibition of various pathogenic bacteria. *Nanotechnology*, 25(31), 315101.
- Krithika, S., and Balavijayalakshmi, J. (2019). Synthesis of molybdenum disulfide doped zinc oxide nanocomposites by microwave assisted method. *Materials Research Express*, 6(10), 105023.
- Król, A., Pomastowski, P., Rafińska, K., Railean-Plugaru, V., and Buszewski, B. (2017). Zinc oxide nanoparticles: Synthesis, antiseptic activity and toxicity mechanism. *Advances in Colloid and Interface Science*, 249, 37-52.

- Kumar, A., and Ahluwalia, P. K. (2012). Electronic structure of transition metal dichalcogenides monolayers 1H-MX₂ (M= Mo, W; X= S, Se, Te) from ab-initio theory: new direct band gap semiconductors. *The European Physical Journal B*, 85, 1-7.
- Kumar, A. and Dhawan, A. (2013). Genotoxic and carcinogenic potential of engineered nanoparticles: an update. *Archives of Toxicology*, 87, 1883-1900.
- Kumar, R., Lakhani, P., Kumar, A. Y. N., and Ghosh, M. (2024). *Nanotoxicity and Mechanisms*. In *Nanotechnology Theranostics in Livestock Diseases and Management*. Singapore: Springer Nature, 699-741.
- Kumar, R., Ranjan, B., and Kaur, D. (2025). Recent advancements in zero, one, two, and three-dimensional transition metal nitride-based supercapacitor electrodes. *Journal of Energy Storage*, 121, 116580.
- Kumar-Sinha, C., and Chinnaiyan, A. M. (2022). Defining cancer growth beyond the mitotic index. *Nature Cell Biology*, 24(3), 285-287.
- Kumari, J., and Mangala, P. (2022). Fabrication and characterization of molybdenum trioxide nanoparticles and their anticancer, antibacterial and antifungal activities. *Malaysian Journal of Chemistry*, 24(1), 36-53.
- Kumari, S., Singh, P., Singh, H., Singh, K., Kumar, A., Kumar, S., and Thakur, A. (2021). Structural and optical properties of thermally induced nanostructures in amorphous molybdenum oxide thin films. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 32(20), 24990-24996.
- Kuntic, M., Kuntic, I., Cleppien, D., Pozzer, A., Nußbaum, D., Oelze, M., and Daiber, A. (2024). Differential cardiovascular effects of nano-and micro-particles in mice: Implications for ultrafine and fine particle disease burden in humans. *ChemRxiv*, 1-8.
- Ladeira, C., Møller, P., Giovannelli, L., Gajski, G., Haveric, A., Bankoglu, E. E., and Collins, A. (2024). The Comet Assay as a Tool in Human Biomonitoring Studies of Environmental and Occupational Exposure to Chemicals—A Systematic Scoping Review. *Toxics*, 12(4), 270.
- Ladon, D., Doherty, A., Newson, R., Turner, J., Bhamra, M., and Case, C.P. (2004). Changes in metal levels and chromosome aberrations in the peripheral blood of patients after metal-on-metal hip arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 19(8), 78-83.
- Le Renard, P. E., Lortz, R., Senatore, C., Rapin, J. P., Buchegger, F., Petri-Fink, A., and Jordan, O. (2011). Magnetic and in vitro heating properties of implants formed in situ from injectable formulations and containing superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) embedded in silica microparticles for magnetically induced local hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 323(8), 1054-1063.

- Li, J., Guiney, L. M., Downing, J. R., Wang, X., Chang, C. H., Jiang, J., and Xia, T. (2021). Dissolution of 2D molybdenum disulfide generates differential toxicity among liver cell types compared to non-toxic 2D boron nitride effects. *Small*, 2101084.
- Li, J., Zheng, J., Yu, Y., Su, Z., Zhang, L., and Chen, X. (2020). Facile synthesis of rGO-MoS₂-Ag nanocomposites with long-term antimicrobial activities. *Nanotechnology*, 31(12), 125101.
- Li, L., Wu, R., Hong, R., Chen, X., Huang, T., Huang, S., and Lin, J. (2025). Mussel-inspired Integrated functional 3D printed scaffolds with molybdenum disulfide nanoflowers for tumor therapy and bone reconstruction. *Chemical Engineering Journal*, 161399.
- Li, Y., Shen, X., Liu, F., Luo, L., and Wang, Y. (2021). Molybdenum fertilization improved antioxidant capacity of grazing Nanjiang brown goat on copper-contaminated pasture. *Biological Trace Element Research*, 1-8.
- Liang, K., Zhong, W., Wei, M., Tan, L. L., and Shang, L. (2023). Surface Engineering of MoS₂ Quantum Dots via Cyclodextrin-Based Host-Guest Chemistry as Versatile Platforms for Enhanced Cell Imaging Application. *Analytical Chemistry*, 95, 8077-8087.
- Liao, J., Wang, L., Ding, S., Tian, G., Hu, H., Wang, Q., and Yin, W. (2023). Molybdenum-based antimicrobial nanomaterials: A comprehensive review. *Nano Today*, 50, 101875.
- Libalova, H., Zavodna, T., Margaryan, H., Elzeinova, F., Milcova, A., Vrbova, K., and Rössner, P. (2024). Differential DNA damage response and cell fate in human lung cells after exposure to genotoxic compounds. *Toxicology in Vitro*, 94, 105710.
- Lima, P. D. L., Leite, D. S., Vasconcellos, M. C., Cavalcanti, B. C., Santos, R. A., Costa Lotufo, L. V. and Burbano, R. R. (2007). Genotoxic effects of aluminum chloride in cultured human lymphocytes treated in different phases of cell cycle. *Food and Chemical Toxicology*, 45(7), 1154-1159.
- Lin, H., Ji, D. K., Lucherelli, M. A., Reina, G., Ippolito, S., Samorì, P., and Bianco, A. (2020). Comparative effects of graphene and molybdenum disulfide on human macrophage toxicity. *Small*, 16(35), 2002194.
- Lin, Z., Monteiro-Riviere, N. A., and Riviere, J. E. (2015). Pharmacokinetics of metallic nanoparticles. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 7(2), 189-217.
- Lindberg, H. K., Wang, X., Järventaus, H., Falck, G. C. M., Norppa, H., and Fenech, M. (2007). Origin of nuclear buds and micronuclei in normal and folate-deprived human lymphocytes. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 617(1-2), 33-45.
- Liu, B. M., and Hayes, A. W. (2024). Mechanisms and Assessment of Genotoxicity of Metallic Engineered nanomaterials in the human environment. *Biomedicines*, 12(10), 2401.

- Liu, T., Shi, S., Liang, C., Shen, S., Cheng, L., Wang, C., and Liu, Z. (2015). Iron oxide decorated MoS₂ nanosheets with double PEGylation for chelator-free radiolabeling and multimodal imaging guided photothermal therapy. *ACS Nano*, 9(1), 950-960.
- Liu, Y., Shou, K., Wu, S., Tan, Q., Hu, C., and Sun, X. (2025). Effects of nano-MoO₃ on growth, quality and toxicity of soybean. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 105, 2012-2020.
- Lorge, E., Hayashi, M., Albertini, S. and Kirkland, D. (2008) Comparison of different methods for an accurate assessment of cytotoxicity in the *in vitro* micronucleus test: I. theoretical aspects. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 655(1 2), 1–3.
- Lowry, G. V., Hill, R. J., Harper, S., Rawle, A. F., Hendren, C. O., Klaessig, F., and Rumble, J. (2016). Guidance to improve the scientific value of zeta-potential measurements in nanoEHS. *Environmental Science: Nano*, 3(5), 953-965.
- López, P. V., Hernández, M. F., Mocciaro, A., Richard, D., and Rendtorff, N. M. (2025). MoO₃ and AlF₃ effect on the properties of porous mullite ceramics with needle-like microstructure. *International Journal of Applied Ceramic Technology*, 22(2), e14947.
- Lu, B., Wang, J., Hendriks, A. J., and Nolte, T. M. (2024). Clearance of nanoparticles from blood: effects of hydrodynamic size and surface coatings. *Environmental Science: Nano*, 11(1), 406-417.
- Lu, Z., Lin, Q., Cao, Z., Li, W., Gong, J., Wang, Y., and Hu, X. (2023). MoS₂ nanomaterials as lubricant additives: a review. *Lubricants*, 11(12), 527.
- Lunardi, C. N., Gomes, A. J., Rocha, F. S., De Tommaso, J., and Patience, G. S. (2021). Experimental methods in chemical engineering: Zeta potential. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 99(3), 627-639.
- Lunk, H. J., and Hartl, H. (2017). Discovery, properties and applications of molybdenum and its compounds. *ChemTexts*, 3, 1-23.
- Mamur, S., Yüzbaşıoğlu, D., Ünal, F., and Yılmaz, S. (2010). Does potassium sorbate induce genotoxic or mutagenic effects in lymphocytes?. *Toxicology in Vitro*, 24(3), 790-794.
- Mamur, S., Yüzbaşıoğlu, D., Ünal, F., and Aksoy, H. (2012). Genotoxicity of food preservative sodium sorbate in human lymphocytes *in vitro*. *Cytotechnology*, 64(5), 553-562.
- Mamur, S., Yüzbaşıoğlu, D., Bülbül, S. N., and Ünal, F. (2022). Investigation of cytogenotoxic effects of a food sweetener Acesulfame potassium. *Food and Health*, 8(4), 273-283.
- Manke, A., Wang, L., and Rojanasakul, Y. (2013). Mechanisms of nanoparticle-induced oxidative stress and toxicity. *BioMed Research International*, 2013(1), 942916.

- Manuja, A., Kumar, B., Kumar, R., Chhabra, D., Ghosh, M., Manuja, M., and Prasad, M. (2021). Metal/metal oxide nanoparticles: Toxicity concerns associated with their physical state and remediation for biomedical applications. *Toxicology Reports*, 8, 1970-1978.
- Marković, A., Grujičić, D., Živković Radojević, M., and Milošević-Djordjević, O. (2024). Measurement of chromosomal instability and level of DNA damage in peripheral blood mononuclear cells of endometrial cancer patients. *Mutagenesis*, 39(3), 172-180.
- Masjedi-Arani, M., Amiri, M., Amiri, O., Ahmadi, M., and Salavati-Niasari, M. (2020). Glioma cells eradication by photoexcitation of bioengineered molybdenum trioxide nanoparticles synthesized by wet chemical and microwave route: Dose dependent photosensitizer bioactivity. *International Journal of Pharmaceutics*, 591, 120021.
- Matuszczak, M., Kiljańczyk, A., Marciniak, W., Derkacz, R., Stempa, K., Baszuk, P., and Lubiński, J. (2024). Blood molybdenum level as a marker of cancer risk on BRCA1 carriers. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, 22(1), 19.
- Mazzagatti, A., Engel, J. L., and Ly, P. (2023). Boveri and beyond: Chromothripsis and genomic instability from mitotic errors. *Molecular Cell*, P55-69.
- Mekuye, B., and Abera, B. (2023). Nanomaterials: An overview of synthesis, classification, characterization, and applications. *Nano Select*, 4(8), 486-501.
- Mendel, R. R., and Bittner, F. (2006). Cell biology of molybdenum. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1763(7), 621-635.
- Meng, X., Yu, J., Shi, W., Qiu, L., Qiu, K., Li, A., and Guo, L. (2024). SERS detection of trace carcinogenic aromatic amines based on amorphous MoO₃ monolayers. *Angewandte Chemie*, 136(33), e202407597.
- Michalová, V., Galdíková, M., Holečková, B., Koleničová, S., and Schwarzbacherová, V. (2020). Micronucleus assay in environmental biomonitoring. *Folia Veterinaria*, 64(2), 20-28.
- Min, Y., Suminda, G. G. D., Heo, Y., Kim, M., Ghosh, M., and Son, Y. O. (2023). Metal-based nanoparticles and their relevant consequences on cytotoxicity cascade and induced oxidative stress. *Antioxidants*, 12(3), 703.
- Mirshafa, A., Nazari, M., Jahani, D., and Shaki, F. (2018). Size-dependent neurotoxicity of aluminum oxide particles: a comparison between nano-and micrometer size on the basis of mitochondrial oxidative damage. *Biological Trace Element Research*, 183, 261-269.
- Møller, P., Stopper, H., and Collins, A. R. (2020). Measurement of DNA damage with the comet assay in high-prevalence diseases: current status and future directions. *Mutagenesis*, 35(1), 5-18.

- Mokhtar, F. A., Ahmed, M., Al Dhanhani, A. S., Elbehairi, S. E. I., Alfaifi, M. Y., Shati, A. A., and Fakhry, A. M. (2025). Distribution, Phytochemical Insights, and Cytotoxic Potential of the Sesbania Genus: A Comprehensive Review of *Sesbania grandiflora*, *Sesbania sesban*, and *Sesbania cannabina*. *Pharmaceuticals*, 18(1), 64.
- Montazerinezhad, S., Emamjomeh, A., and Hajieghrari, B. (2020). Chromosomal abnormality, laboratory techniques, tools and databases in molecular Cytogenetics. *Molecular Biology Reports*, 47, 9055-9073.
- Mortezaee, K., Najafi, M., Samadian, H., Barabadi, H., Azarnezhad, A., and Ahmadi, A. (2019). Redox interactions and genotoxicity of metal-based nanoparticles: A comprehensive review. *Chemico-Biological Interactions*, 312, 108814.
- Mosesso, P., and Cinelli, S. (2019). *In vitro cytogenetic assays: chromosomal aberrations and micronucleus tests*. A. Dhawan, M. Bajpayee (Eds.). Genotoxicity Assessment: Methods and Protocols (Second Edition). New York: Humana Press: 79-104.
- Mouna, S. M. M., Tanim, M. T. I., Rahman, M. M., Hossain, M. A., Waheed, M. F., Akhter, R., and Amin, R. (2025). Sterility Testing and Contamination Analysis of the ^{99m}Tc Eluates from RIPDTEC Mo-99/Tc-99m Chromatographic Column Generator. *Bangladesh Journal of Nuclear Medicine*, 28(1), 109-113.
- Mourya, D., Dubey, K., Jha, S., Maurya, R., and Pandey, A. K. (2024). *In vitro* effects of zirconia nanoparticles: Uptake, genotoxicity, and mutagenicity in V-79 cells. *Biological Trace Element Research*, 202(3), 927-940.
- Murali, M., Gowtham, H. G., Singh, S. B., Shilpa, N., Aiyaz, M., Alomary, M. N., and Amruthesh, K. N. (2022). Fate, bioaccumulation and toxicity of engineered nanomaterials in plants: current challenges and future prospects. *Science of the Total Environment*, 811, 152249.
- Murali, P., Yananmala, M. T., Indrakumar, J., Balan, P., Solaimuthu, A., Vijayan, A. N., and Korrapati, P. S. (2024). Interaction of Multifunctional MoO₃ Nanoparticles with Dermal Fibroblasts for Treatment of Chronic Wounds. *ACS Applied Nano Materials*, 7(3), 3300-3313.
- Murdock, R. C., Braydich-Stolle, L., Schrand, A. M., Schlager, J. J., and Hussain, S. M. (2008). Characterization of nanomaterial dispersion in solution prior to *in vitro* exposure using dynamic light scattering technique. *Toxicological Sciences*, 101(2), 239-253.
- Muthamizh, S., Sengottaiyan, C., Jayavel, R., and Narayanan, V. (2020). Facile synthesis of phase tunable MoO₃ nanostructures and their electrochemical sensing properties. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 20(5), 2823-2831.
- Nanda, S. S., and Yi, D. K. (2024). Recent advances in synergistic effect of nanoparticles and its biomedical application. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(6), 3266.

- National Toxicology Program. (1997). NTP toxicology and carcinogenesis studies of molybdenum trioxide (CAS no. 1313-27-5) in F344 rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). *National Toxicology Program Technical Report Series*, 462, 1-269.
- Nazir, S., Zhang, J. M., Junaid, M., Saleem, S., Ali, A., Ullah, A., and Khan, S. (2024). Metal-based nanoparticles: basics, types, fabrications and their electronic applications. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, (0).
- Nefic, H. and Handzic, I. (2013). The effect of age, sex, and lifestyle factors on micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes of the Bosnian population. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 753(1), 1-11.
- Ngo, L. P., Kaushal, S., Chaim, I. A., Mazzucato, P., Ricciardi, C., Samson, L. D., and Engelward, B. P. (2021). CometChip analysis of human primary lymphocytes enables quantification of inter-individual differences in the kinetics of repair of oxidative DNA damage. *Free Radical Biology and Medicine*, 174, 89-99.
- Ni, D., Jiang, D., Kuttyreff, C. J., Lai, J., Yan, Y., Barnhart, T. E., and Cai, W. (2018). Molybdenum-based nanoclusters act as antioxidants and ameliorate acute kidney injury in mice. *Nature Communications*, 9(1), 5421.
- Nikzamir, M., Akbarzadeh, A., and Panahi, Y. (2021). An overview on nanoparticles used in biomedicine and their cytotoxicity. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 61, 102316.
- Nishioka, H. (1975). Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat. Res. (Netherlands)*, 31(3), 185-189.
- Nobre, F. X., Muniz, R., Martins, F., Silva, B. O., de Matos, J. M. E., da Silva, E. R., and Leyet, Y. (2020). Calcium molybdate: Toxicity and genotoxicity assay in *Drosophila melanogaster* by SMART test. *Journal of Molecular Structure*, 1200, 127096.
- Odularu, A.T., Ajibade, P. A., and Mbese, J.Z. (2019). Impact of molybdenum compounds anticancer agents. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2019.
- OECD. (2016). *Test No. 473: In vitro mammalian chromosomal aberration test*. OECD Publishing.
- OECD. (2016). *Test No. 487: In vitro mammalian cell micronucleus test*. OECD Publishing.
- OECD. (2016). *Test No. 489: In vivo mammalian alkaline comet assay*. OECD Publishing.
- Ogochukwu, O. O., Fabiyi, M. B., Aworunse, O. S., Oyewole, O. A., and Isibor, P. O. (2024). *Nanoparticle Properties and Characterization*. In *Environmental Nanotoxicology: Combatting the Minute Contaminants*. Switzerland: Cham: Springer Nature: 23-40.
- Okus, F., Yuzbasioglu, D., and Unal, F. (2025). Green synthesized metal nanoparticles appear to meet expectations of low ecotoxicity: what about genotoxicity?. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 1-15.

- Onoja, A. O., Nwani, C. D., Alimba, C. G., Olasoji, O. O., Obarombi, G. T., and Shaibu, E. L. (2025). Micronuclei formation: small nuclear packages with big genomic consequences. *The Nucleus*, 1-21.
- Özkan, B., Çavuşoğlu, K., Yalçın, E., and Acar, A. (2024). Investigation of multidirectional toxicity induced by high-dose molybdenum exposure with *Allium* test. *Scientific Reports*, 14(1), 8651.
- Özkan, O. (2023). Genotoksisite Testleri. *Türkiye Klinikleri Veterinary Sciences-Pharmacology and Toxicology-Special Topics*, 9(2), 57-62.
- Öztürk, K., Kaplan, M., and Çalış, S. (2024). Effects of nanoparticle size, shape, and zeta potential on drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 124799.
- Palus, J., Rydzynski, K., Dziubaltowska, E., Wyszynska, K., Natarajan, A. T., and Nilsson, R. (2003). Genotoxic effects of occupational exposure to lead and cadmium. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 540(1), 19-28.
- Pampalona, J., Soler, D., Genesca, A., and Tusell, L. (2010). Telomere dysfunction and chromosome structure modulate the contribution of individual chromosomes in abnormal nuclear morphologies. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 683(1-2), 16-22.
- Pandey, R., Kumar, R., Singh, S. P., and Srivastava, S. P. (2002). Molybdenum in rat tissue. *Human and Experimental Toxicology*, 21(1), 33-35.
- Panier, S., Wang, S., and Schumacher, B. (2024). Genome instability and DNA repair in somatic and reproductive aging. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 19(1), 261-290.
- Paraguay-Delgado, F., Mendoza Duarte, M. E., Kalu, O., Estrada Moreno, I. A., Alonso-Lemus, I., and Lardizábal-G, D. (2020). h-MoO₃ phase transformation by four thermal analysis techniques. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 140, 735-741.
- Patravale, V. B., Date, A. A., and Kulkarni, R. M. (2004). Nanosuspensions: a promising drug delivery strategy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 56(7), 827-840.
- Pfeiffer, P., Goedecke, W., and Obe, G. (2000). Mechanisms of DNA double-strand break repair and their potential to induce chromosomal aberrations. *Mutagenesis*, 15(4), 289-302.
- Plitta-Michalak, B. P., Ramos, A., Stępień, D., Trusiak, M., and Michalak, M. (2024). PERSPECTIVE: The comet assay as a method for assessing DNA damage in cryopreserved samples. *CryoLetters*, 45(1), 1-15.
- Pourmadadi, M., Tajiki, A., Hosseini, S. M., Samadi, A., Abdouss, M., Daneshnia, S., and Yazdian, F. (2022). A comprehensive review of synthesis, structure, properties, and functionalization of MoS₂; emphasis on drug delivery, photothermal therapy, and tissue engineering applications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 103767.

- Prakash, S., Mishra, R., Malviya, R., and Sharma, P. K. (2014). Measurement techniques and pharmaceutical applications of zeta potential: a review. *Journal of Chronotherapy and Drug Delivery*, 5(2), 33-40.
- Qi, W., Chen, L., Liu, H. C., and Lv, L. G. (2024). Molecular structures, tribological properties, and working mechanisms of sulfur-and phosphorus-free organic molybdenum as additives in lubricants: A short review. *Journal of Tribology*, 146(11).
- Radulescu, D. M., Surdu, V. A., Fikai, A., Fikai, D., Grumezescu, A. M., and Andronescu, E. (2023). Green synthesis of metal and metal oxide nanoparticles: a review of the principles and biomedical applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(20), 15397.
- Rafique, R., Kailasa, S. K., and Park, T. J. (2019). Recent advances of upconversion nanoparticles in theranostics and bioimaging applications. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 115646.
- Raj, S. G., and Rajitha, V. (2023). Assessment of genotoxic instability markers in peripheral blood lymphocytes of breast cancer patients: a case control study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-5.
- Raja, I. S., Lee, J. H., Hong, S. W., Shin, D. M., Lee, J. H., and Han, D. W. (2021). A critical review on genotoxicity potential of low dimensional nanomaterials. *Journal of Hazardous Materials*, 409, 124915.
- Ramasubramaniam, A., Naveh, D., and Towe, E. (2011). Tunable band gaps in bilayer transition-metal dichalcogenides. *Physical Review B—Condensed Matter and Materials Physics*, 84(20), 205325.
- Rana, M., Bhandana, P., Sun, X. C., Imran, M., Shaaban, M., Moussa, M., and Hu, C. X. (2020). Molybdenum as an essential element for crops: an overview. *International Journal of Scientific Research and Growth*. 24, 10.26717.
- Rashidi, M., Wicks, I. P., and Vince, J. E. (2020). Inflammasomes and cell death: common pathways in microparticle diseases. *Trends in Molecular Medicine*, 26(11), 1003-1020.
- Rathore, R., Suhag, D., Wan, F., Thakur, A., and Thakur, P. (2023). *Toxicology and Toxicity Studies of Nano-Biomaterials*. In *Integrated Nanomaterials and their Applications*. Singapore: Springer Nature Singapore: 433-456.
- Ren, H., Sun, S., Cui, J., and Li, X. (2018). Synthesis, functional modifications, and diversified applications of molybdenum oxides micro-/nanocrystals: A review. *Crystal Growth & Design*, 18(10), 6326-6369.
- Reshi, I., Nisa, M. U., Farooq, U., Gillani, S. Q., Bhat, S. A., Sarwar, Z., and Andrabi, S. (2020). AKT regulates mitotic progression of mammalian cells by phosphorylating MASTL, leading to protein phosphatase 2A inactivation. *Molecular and Cellular Biology*, 40(10).

- Rim, K. T., Song, S. W., and Kim, H. Y. (2013). Oxidative DNA damage from nanoparticle exposure and its application to workers' health: a literature review. *Safety and Health at Work*, 4(4), 177-186.
- Roberts, E. W. (1989). Ultralow friction films of MoS₂ for space applications. *Thin Solid Films*, 181(1-2), 461-473.
- Rodrigues, M. A., Beaton-Green, L. A., Wilkins, R. C., and Fenech, M. F. (2018). The potential for complete automated scoring of the cytokinesis block micronucleus cyto assay using imaging flow cytometry. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 836, 53-64.
- Rossner, P., Boffetta, P., Ceppi, M., Bonassi, S., Smerhovsky, Z., Landa, K., and Šrám, R. J. (2005). Chromosomal aberrations in lymphocytes of healthy subjects and risk of cancer. *Environmental Health Perspectives*, 113(5), 517-520.
- Roussel, C., Witt, K. L., Shaw, P.B., and Connor, T.H. (2019). Meta-analysis of chromosomal aberrations as a biomarker of exposure in healthcare workers occupationally exposed to antineoplastic drugs. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 781, 207-217.
- Rozman, I., Štern, A., and Žegura, B. (2024). New approaches for testing the (geno) toxic activity of nanoparticles *in vitro*. *Proceedings of Socratic Lectures*, 10, 77-85.
- Sahoo, D., Behera, S. P., Shakya, J., and Kaviraj, B. (2022). Cost-effective synthesis of 2D molybdenum disulfide (MoS₂) nanocrystals: An exploration of the influence on cellular uptake, cytotoxicity, and bio-imaging. *Plos One*, 17(1), e0260955.
- Sajid, M., Ilyas, M., Basheer, C., Tariq, M., Daud, M., Baig, N., and Shehzad, F. (2015). Impact of nanoparticles on human and environment: review of toxicity factors, exposures, control strategies, and future prospects. *Environmental Science and Pollution Research*, 22, 4122-4143.
- Saleem, M., Asif, J., Asif, M., and Saleem, U. (2018). Amygdalin from apricot kernels induces apoptosis and causes cell cycle arrest in cancer cells: an updated review. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 18(12), 1650-1655.
- Salimi, A., Alavehzadeh, A., Ramezani, M., and Pourahmad, J. (2022). Differences in sensitivity of human lymphocytes and fish lymphocytes to polyvinyl chloride microplastic toxicity. *Toxicology and Industrial Health*, 38(2), 100-111.
- Salimi, A., and Jamali, Z. (2024). *Teratogenic Effects of Drugs on Primary Lymphocytes Assessed by Flow Cytometry*. In *Teratogenicity Testing: Methods and Protocols*. New York: Springer US: 231-249.
- Sampath, S., Madhavan, Y., Muralidharan, M., Sunderam, V., Lawrance, A. V., and Muthupandian, S. (2022). A review on algal mediated synthesis of metal and metal oxide nanoparticles and their emerging biomedical potential. *Journal of Biotechnology*, 360, 92-109.

- Samy, O., Zeng, S., Birowosuto, M. D., and El Moutaouakil, A. (2021). A review on MoS₂ properties, synthesis, sensing applications and challenges. *Crystals*, 11(4), 355.
- Santibáñez-Andrade, M., Sánchez-Pérez, Y., Chirino, Y. I., Morales-Bárceñas, R., Quintana-Belmares, R., and García-Cuellar, C. M. (2022). Particulate matter (PM₁₀) destabilizes mitotic spindle through downregulation of SETD2 in A549 lung cancer cells. *Chemosphere*, 295, 133900.
- Santos, J., Barreto, A., Fernandes, C., Silva, A. R. R., Cardoso, D. N., Pinto, E., and Maria, V. L. (2023). A comprehensive ecotoxicity study of molybdenum disulfide nanosheets versus bulk form in soil organisms. *Nanomaterials*, 13(24), 3163.
- Santovito, A., Cervella, P. and Delpero, M. (2014). Chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes from nurses occupationally exposed to chemicals. *Human and Experimental Toxicology*, 33(9), 897-903.
- Santra, S., Ali, M. S., Karmakar, S., and Chattopadhyay, D. (2024). Molybdenum disulfide: a nanomaterial that is paving the way toward a sustainable future. *Materials Today Sustainability*, 25, 100659.
- Sarkar, A., Ghosh, M., and Sil, P. C. (2014). Nanotoxicity: oxidative stress mediated toxicity of metal and metal oxide nanoparticles. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 14(1), 730-743.
- Saygılı, Y., Yüzbaşıoğlu, D., and Ünal, F. (2021). Metal oksit nanopartiküllerin genotoksik etkileri. *International Journal of Advances in Engineering and Pure Sciences*, 33(3), 429-443.
- Sayyed, M. I., and El-Mallawany, R. (2017). Shielding properties of (100-x) TeO₂–(x) MoO₃ glasses. *Materials Chemistry and Physics*, 201, 50-56.
- Sayyed, M. I., Mhareb, M. H. A., Hamad, M. K., Kadhim, A. J., Alsafi, H. M., Mahmoud, K. A., and Kaky, K. M. (2024). Effects of MoO₃ on the structural, physical, mechanical, optical, and ionizing shielding of borate-germanate-telluride glass system. *Ceramics International*, 50(22), 46008-46017.
- Sazali, N. B., Chan, L. W., and Wong, T. W. (2023). Nano-enabled agglomerates and compact: Design aspects of challenges. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18(2), 100794.
- Sead, F. F., Jain, V., Ballal, S., Singh, A., Devi, A., Sharma, G. C., and Javahershenas, R. (2025). Research on transition metals for the multicomponent synthesis of benzo-fused γ -lactams. *RSC advances*, 15(4), 2334-2346.
- Schijven, L. M., Saggiomo, V., Velders, A. H., Bitter, J. H., and Nikiforidis, C. V. (2023). On the influence of protein aggregate sizes for the formation of solid and hollow protein microparticles. *Journal of Colloid and Interface Science*, 631, 181-190.
- Schwarz, G., and Belaidi, A. A. (2013). Molybdenum in human health and disease. *Interrelations Between Essential Metal Ions and Human Diseases*, 415-450.

- Sengul, A. B., and Asmatulu, E. (2020). Toxicity of metal and metal oxide nanoparticles: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 18(5), 1659-1683.
- Shao, X. R., Wei, X. Q., Song, X., Hao, L. Y., Cai, X. X., Zhang, Z. R., and Lin, Y. F. (2015). Independent effect of polymeric nanoparticle zeta potential/surface charge, on their cytotoxicity and affinity to cells. *Cell Proliferation*, 48(4), 465-474.
- Shaolong, L. I., Qiao, H. A. N., Tianfeng, C. A. I., and Zhanxu, Y. A. N. G. (2025). Research Progress of Molybdenum Disulfide Doped Hydrogen Evolution Electrocatalyst. *Journal of Liaoning University of Petroleum & Chemical Technology*, 45(1), 1.
- Shanley, L. C., Mahon, O. R., O'Rourke, S. A., Neto, N. G., Monaghan, M. G., Kelly, D. J., and Dunne, A. (2023). Macrophage metabolic profile is altered by hydroxyapatite particle size. *Acta Biomaterialia*, 160, 311-321.
- Sharma, M., Thakur, P., Gaur, P., Rani, G. M., Rustagi, S., Talreja, R. K., and Chaudhary, V. (2023). Cancer treatment and toxicity outlook of nanoparticles. *Environmental Research*, 116870.
- Sharma, N., Kurmi, B. D., Singh, D., Mehan, S., Khanna, K., Karwasra, R. and Kakkar, D. (2024). Nanoparticles toxicity: An overview of its mechanism and plausible mitigation strategies. *Journal of Drug Targeting*, 1-13.
- Sharma, P. K., Raghubanshi, A. S., and Shah, K. (2020). Examining dye degradation and antibacterial properties of organically induced α -MoO₃ nanoparticles, their uptake and phytotoxicity in rice seedlings. *Environmental Nanotechnology, Monitoring and Management*, 14, 100315.
- Sharma, P. K., Raghubanshi, A. S., and Shah, K. (2021b). Examining the uptake and bioaccumulation of molybdenum nanoparticles and their effect on antioxidant activities in growing rice seedlings. *Environmental Science and Pollution Research*, 28, 13439-13453.
- Sharma, S., Parveen, R., and Chatterji, B. P. (2021a). Toxicology of nanoparticles in drug delivery. *Current Pathobiology Reports*, 1-12.
- Shen, R., Yang, K., Cheng, X., Guo, C., Xing, X., Sun, H., and Wang, D. (2022). Accumulation of polystyrene microplastics induces liver fibrosis by activating cGAS/STING pathway. *Environmental Pollution*, 300, 118986.
- Shi, W., Fuad, A. R. M., Li, Y., Wang, Y., Huang, J., Du, R., and Yin, T. (2023). Biodegradable polymeric nanoparticles increase risk of cardiovascular diseases by inducing endothelium dysfunction and inflammation. *Journal of Nanobiotechnology*, 21(1), 65.
- Shrivastava, A., Mishra, S. P., Pradhan, S., Choudhary, S., Singla, S., Zahra, K., and Aggarwal, L. M. (2021). An assessment of serum oxidative stress and antioxidant parameters in patients undergoing treatment for cervical cancer. *Free Radical Biology and Medicine*, 167, 29-35.

- Shukla, R. K., Badiye, A., Vajpayee, K., and Kapoor, N. (2021). Genotoxic potential of nanoparticles: structural and functional modifications in DNA. *Frontiers in Genetics*, 12, 728250.
- Shukla, S. and Pandit, V. (2024). Trojan microparticles: a composite nanoparticle delivery system. *Current Drug Therapy*, 19(4), 413-425.
- Siddiqui, M. A., Saquib, Q., Ahamed, M., Farshori, N. N., Ahmad, J., Wahab, R., .and Pant, A. B. (2015). Molybdenum nanoparticles-induced cytotoxicity, oxidative stress, G2/M arrest, and DNA damage in mouse skin fibroblast cells (L929). *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 125, 73-81.
- Sikder, M., Wang, J., Poulin, B. A., Tfaily, M.M., and Baalousha, M. (2020). Nanoparticle size and natural organic matter composition determine aggregation behavior of polyvinylpyrrolidone coated platinum nanoparticles. *Environmental Science: Nano*, 7(11), 3318-3332.
- Silva Lucena de Medeiros, S. A., Menezes de Oliveira, A. L., Duarte, T. M., Kennedy, B. J., Rostas, A. M., Negrla, C. C., and Garcia dos Santos, I. M. (2024). α -MoO₃ Micro- and Nanoparticles as Catalysts for Biofuel Production. *ACS Applied Nano Materials*.
- Singh, A. K., and Rajput, H. S. Review Paper on Nanoparticles: Properties, Synthesis, Applications, and Challenges. *IJSAT-International Journal on Science and Technology*, 16(1).
- Singh, A. V., Panchal, D., Sharma, A., Nandanwar, C., Kumar, M. S., Pal, S., and Naoghare, P. K. (2024). Dispersion behaviour of molybdenum disulfide (MoS₂) nanosheets in different exposure media and determination of its toxicity using *in-vitro* and *in-silico* approaches. *Applied Materials Today*, 36, 102023.
- Singh, D., Vaccarella, S., Gini, A., De Paula Silva, N., Steliarova-Foucher, E., and Bray, F. (2022). Global patterns of Hodgkin lymphoma incidence and mortality in 2020 and a prediction of the future burden in 2040. *International Journal of Cancer*, 150(12), 1941-1947.
- Singh, N., Manshian, B., Jenkins, G. J., Griffiths, S. M., Williams, P. M., Maffei, T. G., ... and Doak, S. H. (2009). NanoGenotoxicology: the DNA damaging potential of engineered nanomaterials. *Biomaterials*, 30(23-24), 3891-3914.
- Singh, N. P., McCoy, M. T., Tice, R. R., and Schneider, E. L. (1988). A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Experimental cell research*, 175(1), 184-191.
- Sobańska, Z., Domeradzka-Gajda, K., Szparaga, M., Grobelny, J., Tomaszewska, E., Ranaszek-Soliwoda, K., and Stepnik, M. (2020a). Comparative analysis of biological effects of molybdenum (IV) sulfide in the form of nano- and microparticles on human hepatoma HepG2 cells grown in 2D and 3D models. *Toxicology in Vitro*, 68.

- Sobańska, Z., Sitarek, K., Gromadzińska, J., Świercz, R., Szparaga, M., Domeradzka-Gajda, K., and Stępnik, M. (2020b). Assessment of acute toxicological effects of molybdenum (IV) disulfide nano-and microparticles after single intratracheal administration in rats. *Science of the Total Environment*, 742, 140545.
- Sobańska, Z., Sitarek, K., Gromadzińska, J., Świercz, R., Szparaga, M., Domeradzka-Gajda, K., and Stępnik, M. (2020). Assessment of acute toxicological effects of molybdenum (IV) disulfide nano-and microparticles after single intratracheal administration in rats. *Science of The Total Environment*, 742, 140545.
- Sobańska, Z., Sitarek, K., Gromadzińska, J., Świercz, R., Szparaga, M., Domeradzka-Gajda, K., and Stępnik, M. (2023). Biological effects of molybdenum (IV) sulfide nanoparticles and microparticles in the rat after repeated intratracheal administration. *Journal of Applied Toxicology*.
- Sohail, M., Urooj, Z., Bian, X., Noreen, S., Baig, M. M. F. A., BiBi, J., and Huang, H. (2023). Feasibility of MoS₂ for analytical and bioanalytical applications. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 117398.
- Song, G., Hao, J., Liang, C., Liu, T., Gao, M., Cheng, L., and Liu, Z. (2016). Degradable molybdenum oxide nanosheets with rapid clearance and efficient tumor homing capabilities as a therapeutic nanoplatform. *Angewandte Chemie International Edition*, 55(6), 2122-2126.
- Sørli, J.B., Jensen, A.C., Mortensen, A., Szarek, J., Gutierrez, C.A., Givélet, L., and Hadrup, N. (2023). Pulmonary toxicity of molybdenum disulphide after inhalation in mice. *Toxicology*, 153428.
- Spencer Chapman, M., Mitchell, E., Yoshida, K., Williams, N., Fabre, M. A., Ranzoni, A. M., and Campbell, P. J. (2025). Prolonged persistence of mutagenic DNA lesions in somatic cells. *Nature*, 1-10.
- Sreedhara, M. B., Matte, H. R., Govindaraj, A., and Rao, C. N. R. (2013). Synthesis, characterization, and properties of few-layer MoO₃. *Chemistry—An Asian Journal*, 8(10), 2430-2435.
- Stojanović, J., Savić-Zdravković, D., Zarubica, A., Ljupković, R., Bašić, J., Kračun-Kolarević, M., and Milošević, Đ. (2025). Multi-biomarker assessment of metal-oxide nanoparticle toxicity in *Chironomus riparius*. *Green Analytical Chemistry*, 100195.
- Struys, I., Verscheure, E., Lenaerts, L., Amant, F., Godderis, L., and Ghosh, M. (2023). Characterization of the genotoxic profile of antineoplastic drugs using the cytokinesis-block micronucleus cytome assay. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 97, 104036.
- Suhag, D., Thakur, P., and Thakur, A. (2023). Introduction to nanotechnology. *Integrated Nanomaterials and Their Applications*, 1-17.

- Sun, K., White, J. C., He, E., Van Gestel, C. A., and Qiu, H. (2023). Surface defects regulate the in Vivo bioenergetic response of earthworm *Eisenia fetida* coelomocytes to molybdenum disulfide nanosheets. *ACS Nano*, 17(3), 2639-2652.
- Swamy, M. M., Giresha, A. S., Rao, S., Prashanth, G. K., Aman, M., Ravindra, K. N., and Akolkar, H. K. N. (2025). Eco-friendly development of *Leucas aspera*-derived MoO_3 nanoparticles: corrosion studies and multifunctional applications in medicine, agriculture, and industry. *Applied Physics A*, 131(1), 1-21.
- Takhar, V., and Singh, S. (2025). Nanomaterials ROS: a comprehensive review for environmental applications. *Environmental Science: Nano*.
- Talib, S. M., Haider, A. J., Al-Musawi, S., Al-Joudi, F. S., and Ahmed, S. A. (2025). Laser-fabricated Metal Oxide Core-shell Nanoparticles for Biomedical Applications: a Mini Review. *Plasmonics*, 1-18.
- Tamizh Selvan, G., and Venkatachalam, P. (2024). Ataxia Telengectesia Protein Influences Bleomycin-Induced DNA Damage in Human Fibroblast Cells. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 1-8.
- Tan, Z., Chu, D. Z. V., Chan, Y. J. A., Lu, Y. E., and Rancati, G. (2018). Mammalian cells undergo endoreduplication in response to lactic acidosis. *Scientific Reports*, 8(1), 2890.
- Terpilowska, S., and Siwicki, A. K. (2018). Interactions between chromium (III) and iron (III), molybdenum (III) or nickel (II): Cytotoxicity, genotoxicity and mutagenicity studies. *Chemosphere*, 201, 780-789.
- Teschke, R. (2022). Aluminum, arsenic, beryllium, cadmium, chromium, cobalt, copper, iron, lead, mercury, molybdenum, nickel, platinum, thallium, titanium, vanadium, and zinc: molecular aspects in experimental liver injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(20), 12213.
- Thakur, R., Joshi, V., Sahoo, G. C., Jindal, N., Tiwari, R. R., and Rana, S. (2025). Review of mechanisms and impacts of nanoplastic toxicity in aquatic organisms and potential impacts on human health. *Toxicology Reports*, 102013.
- Titenko-Holland, N., Shao, J., Zhang, L., Xi, L., Ngo, H., Shang, N., and Smith, M. T. (1998). Studies on the genotoxicity of molybdenum salts in human cells in vitro and in mice in vivo. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 32(3), 251-259.
- Tokur, O., and Aksoy, A. (2017). In vitro sitotoksisite testleri. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 6(1), 112-118.
- Tomás, S. A., Arvizu, M. A., Zelaya-Angel, O., and Rodríguez, P. (2009). Effect of ZnSe doping on the photochromic and thermochromic properties of MoO_3 thin films. *Thin Solid Films*, 518(4), 1332-1336.

- Tong, Y., Feng, A., Hou, X., Zhou, Q., and Hu, X. (2019). Nanoholes regulate the phytotoxicity of single-layer molybdenum disulfide. *Environmental Science and Technology*, 53(23), 13938-13948.
- Topcu, V., and Medeni, İ. (2025). Çalışma Yaşamı ve Nanoteknoloji. *Türkiye Klinikleri Public Health-Special Topic*, 11(1), 97-102.
- Trybus, W., Trybus, E., Obarzanowski, M., and Król, T. (2025). Quinalizarin induces autophagy, apoptosis and mitotic catastrophe in cervical and prostate cancer cells. *Scientific Reports*, 15(1), 5252.
- Truong, T. T., Mondal, S., Doan, V. H. M., Tak, S., Choi, J., Oh, H., and Oh, J. (2024). Precision-engineered metal and metal-oxide nanoparticles for biomedical imaging and healthcare applications. *Advances in Colloid and Interface Science*, 103263.
- Tug, T., Duda, J. C., Menssen, M., Bruce, S. W., Bringezu, F., Dammann, M., and Ziemann, C. (2024). *In vivo* alkaline comet assay: Statistical considerations on historical negative and positive control data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 148, 105583.
- Tung, G.K. and Gandhi, G. (2023). Baseline and oxidatively damaged DNA in end-stage renal disease patients on varied hemodialysis regimens: a comet assay assessment. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 1-13.
- Uboldi, C., Urbán, P., Gilliland, D., Bajak, E., Valsami-Jones, E., Ponti, J. and Rossi, F. (2016). Role of the crystalline form of titanium dioxide nanoparticles: Rutile, and not anatase, induces toxic effects in Balb/3T3 mouse fibroblasts. *Toxicology in Vitro*, 31, 137-145.
- Unal, F., Taner, G., Yuzbasioglu, D., and Yilmaz, S. (2013). Antigenotoxic effect of lipoic acid against mitomycin-C in human lymphocyte cultures. *Cytotechnology*, 65, 553-565.
- Ünal, F., Korkmaz, F. D., Suludere, Z., Erol, Ö., and Yüzbaşıoğlu, D. (2021). Genotoxicity of two nanoparticles: titanium dioxide and zinc oxide. *Gazi University Journal of Science*, 34(4), 948-958.
- Ünal, F., Saygılı, Y. ve Akbaş, E. (2022). *Kuyruklu Yıldız/Komet Testi*. Ünal, F. ve Yüzbaşıoğlu, D. (Editörler). Genetik Toksikoloji, Ankara: Nobel Yayınları, 313-340.
- Vanivska, K., Dianová, L., Halo, M., Štefunková, N., Lenický, M., Slanina, T., and Massányi, P. (2024). Toxicity of Nanoparticles on Animal and Human Organism: Cell Response. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 13(5), 327-34.
- Vallabani, N. S. and Karlsson, H. L. (2022). Primary and secondary genotoxicity of nanoparticles: establishing a co-culture protocol for assessing micronucleus using flow cytometry. *Frontiers in Toxicology*, 4, 845987.

- Verma, J., Warsame, C., Seenivasagam, R. K., Katiyar, N. K., Aleem, E., and Goel, S. (2023). Nanoparticle-mediated cancer cell therapy: Basic science to clinical applications. *Cancer and Metastasis Reviews*, 1-27.
- Vazquez-Muñoz, R., Bogdanchikova, N., and Huerta-Saquero, A. (2020). Beyond the nanomaterials approach: Influence of culture conditions on the stability and antimicrobial activity of silver nanoparticles. *ACS Omega*, 5(44), 28441-28451.
- Vicari, T., Dagostim, A. C., Klingelfus, T., Galvan, G. L., Monteiro, P. S., da Silva Pereira, L., and Cestari, M. M. (2018). Co-exposure to titanium dioxide nanoparticles (NpTiO₂) and lead at environmentally relevant concentrations in the Neotropical fish species *Hoplias intermedius*. *Toxicology Reports*, 5, 1032-1043.
- Vodenkova, S., Polivkova, Z., Musak, L., Smerhovsky, Z., Zoubkova, H., Sytarova, S. and Svoboda, M. (2015). Structural chromosomal aberrations as potential risk markers in incident cancer patients. *Mutagenesis*, 30(4), 557-563.
- Vyskočil, A., and Viau, C. (1999). Assessment of molybdenum toxicity in humans. *Journal of Applied Toxicology*, 19(3), 185-192.
- Xiao, Q., Lu, Y., Yao, W., Gong, C., Jia, C., Gao, J., and Xu, N. (2024). Molybdenum nanoparticles as a potential topical medication for alopecia treatment through antioxidant pathways that differ from minoxidil. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 82, 127368.
- Xiang, P., Tang, C., Ma, K., and Li, X. (2025). Highly efficient and robust oxygen vacancy-rich molybdenum trioxide aerogel evaporator for Photothermal conversion and clean water generation. *Desalination*, 594, 118281.
- Xie, Y., Li, X., Wang, Y., Li, B., Yang, L., Zhao, N., and Liu, J. M. (2020). Reaction mechanisms for reduction of CO₂ to CO on monolayer MoS₂. *Applied Surface Science*, 499, 143964.
- Xing, Y., Cai, Y., Cheng, J., and Xu, X. (2020). Applications of molybdenum oxide nanomaterials in the synergistic diagnosis and treatment of tumor. *Applied Nanoscience*, 10(7), 2069-2083.
- Xu, L., Zhang, L. E., Hu, C., Liang, S., Fei, X., Yan, N., and Zhang, F. (2016). WNT pathway inhibitor pyrvinium pamoate inhibits the self-renewal and metastasis of breast cancer stem cells. *International Journal of Oncology*, 48(3), 1175-1186.
- Xu, Z., Lu, J., Zheng, X., Chen, B., Luo, Y., Tahir, M. N., and Pan, X. (2020). A critical review on the applications and potential risks of emerging MoS₂ nanomaterials. *Journal of Hazardous Materials*, 399, 123057.
- Xun, W., Wang, Y., Fan, R., Mu, Q., Ju, S., Peng, Y., and Shen, M. (2020). Activating the MoS₂ basal plane toward enhanced solar hydrogen generation via in situ photoelectrochemical control. *ACS Energy Letters*, 6(1), 267-276.

- Wadhawan, S., Wadhawan, D., Jain, A., and Mehta, S. K. (2025). Toxic implication of nanoparticles: a review of factors, mechanism, exposure and control strategies. *International Journal of Environmental Science and Technology*, 22(2), 1203-1224.
- Wang, B., Hu, S., Teng, Y., Chen, J., Wang, H., Xu, Y., and Gao, X. (2024). Current advance of nanotechnology in diagnosis and treatment for malignant tumors. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 200.
- Wang, C. W., Liang, C., and Yeh, H. J. (2016). Aquatic acute toxicity assessments of molybdenum (+ VI) to *Daphnia magna*. *Chemosphere*, 147, 82-87.
- Wang, J., Sui, L., Huang, J., Miao, L., Nie, Y., Wang, K., and Ai, K. (2021). MoS₂-based nanocomposites for cancer diagnosis and therapy. *Bioactive Materials*, 6(11), 4209-4242.
- Wang, Q., Li, R., Zhang, X., Li, T., Jin, C., Zou, W., and Cao, Z. (2025). Chlorination treatment actuated structural reconstitution and aggravated toxicity of molybdenum disulfide nanosheets to freshwater algae. *Journal of Hazardous Materials*, 137919.
- Wang, S., Cheng, K., Chen, K., Xu, C., Ma, P., Dang, G., and Li, N. (2022). Nanoparticle-based medicines in clinical cancer therapy. *Nano Today*, 45, 101512.
- Wang S, Li K, Chen Y, Chen H, Ma M, Feng J, and Shi J. (2015a). Biocompatible PEGylated MoS₂ nanosheets: controllable bottom-up synthesis and highly efficient photothermal regression of tumor. *Biomaterials*, 39, 206-217.
- Wang, X., Chauhan, G., Tacderas, A. R., Muth, A., and Gupta, V. (2023). Surface-modified inhaled microparticle-encapsulated celastrol for enhanced efficacy in malignant pleural mesothelioma. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5204.
- Wang X, Mansukhani ND, Guiney LM, Ji Z, Chang CH, Wang M, and Nel AE. (2015b). Differences in the toxicological potential of 2D versus aggregated molybdenum disulfide in the lung. *Small*, 11(38), 5079-5087
- Wang, Y. L., Lee, Y. H., Chou, C. L., Chang, Y. S., Liu, W. C., and Chiu, H. W. (2024). Oxidative stress and potential effects of metal nanoparticles: A review of biocompatibility and toxicity concerns. *Environmental Pollution*, 123617.
- Wang, Z., and Chang, D. (2025). Fabrication of CoFe₂O₄@ MoS₂ core-shell nanocomposite-based bionic film for enhancing stability and accuracy of battery management systems. *Journal of Alloys and Compounds*, 1019, 179254.
- Waris, A., Sharif, S., Naz, S., Manzoor, F., Rashid, F., Tabassum, S., and Park, Y. K. (2024). Review on metallic nanoparticles induced toxicity on renal function and overall health of kidneys. *Environmental Engineering Research*, 29(4).
- Wei, W., Li, J., Wu, X., and Zhang, H. (2024). High-through cell micronucleus image detection method combining multi-attention mechanism and YOLOv5. *Biomedical Signal Processing and Control*, 87, 105496.

- Wei, Z., and Zhuiykov, S. (2019). Challenges and recent advancements of functionalization of two-dimensional nanostructured molybdenum trioxide and dichalcogenides. *Nanoscale*, 11(34), 15709-15738.
- Wills, J. W., Halkes-Wellstead, E., Summers, H. D., Rees, P., and Johnson, G. E. (2021). Empirical comparison of genotoxic potency estimations: the *in vitro* DNA-damage ToxTracker endpoints versus the *in vivo* micronucleus assay. *Mutagenesis*, 36(4), 311-320.
- Wolska, E., and Sznitowska, M. (2025). Modeling the Analysis Process of a Lipid-Based, Multi-Compartment Drug Delivery System. *Processes*, 13(2), 460.
- Wu, B., Chen, L., Wu, X., Hou, H., Wang, Z., and Liu, S. (2019). Differential influence of molybdenum disulfide at the nanometer and micron scales in the intestinal metabolome and microbiome of mice. *Environmental Science: Nano*, 6(5), 1594-1606.
- Wu, C., Liu, Z., Chen, Z., Xu, D., Chen, L., Lin, H., and Shi, J. (2021). A nonferrous ferroptosis-like strategy for antioxidant inhibition–synergized nanocatalytic tumor therapeutics. *Science Advances*, 7(39), eabj8833.
- Wu, K., Zhou, Q., and Ouyang, S. (2021). Direct and indirect genotoxicity of graphene family nanomaterials on DNA—a review. *Nanomaterials*, 11(11), 2889.
- Wu, L., Zhang, J., and Watanabe, W. (2011). Physical and chemical stability of drug nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63(6), 456-469.
- Wu, N., Yu, Y., Li, T., Ji, X., Jiang, L., Zong, J., and Huang, H. (2016). Investigating the influence of MoS₂ nanosheets on *E. coli* from metabolomics level. *PloS One*, 11(12), e0167245.
- Wu, Z., Niu, Z., Wang, Y., Xu, Z., Liu, Y., Wang, W., and Li, S. (2025). Flexible OLED Performance Enhancement: The Impact of Ag NWs: Ag NPs Electrode-Integrated MoO_x QDs Hole-Injection Layer. *ACS Applied Materials & Interfaces*.
- Yadav, U., Singh, V., Mishra, H., Saxena, P. S., and Srivastava, A. (2021). Evaluation of *in vitro* and *in vivo* toxicity of pristine molybdenum disulphide nanosheets in Swiss albino mice. *BioRxiv*, 2021-05.
- Yang, F., Lei, P., and Jiao, J. (2019). Recent advances in the use of magnetic nanoparticles in bio-imaging applications. *Nanoscience and Nanotechnology Letters*, 11(7), 901-922.
- Yang, G., Luo, S., Li, Z., Zhang, Y., and Cui, C. (2022). A mini review on the microvia filling technology based on printed metal nano/microparticles. *Frontiers in Materials*, 9, 860710.
- Yang, H., Guo, Y., Zhuang, Z., Zhong, H., Hu, C., Liu, Z., and Guo, Z. (2019). Molybdenum oxide nano-dumplings with excellent stability for photothermal cancer therapy and as a controlled release hydrogel. *New Journal of Chemistry*, 43(36), 14281-14290.

- Yang, P., Ke, S., Tu, L., Wang, Y., Ye, S., Kou, S., and Ren, L. (2020). Regulation of autophagy orchestrates pyroptotic cell death in molybdenum disulfide quantum dot-induced microglial toxicity. *ACS Biomaterials Science and Engineering*, 6(3), 1764-1775.
- Yang, J., Kang, Y., Meng, F., Meng, W., Chen, G., Zhang, M., and Yang, Y. (2025). Theoretical calculation-driven rational screening of d-block single-atom electrocatalysts based on d-p orbital hybridization for durable aqueous zinc-iodine batteries. *Energy & Environmental Science*, 18(1), 236-245.
- Yang, X., Wang, Z., Xu, J., Zhang, C., Gao, P., and Zhu, L. (2024). Effects of dissolved organic matter on the environmental behavior and toxicity of metal nanomaterials: A review. *Chemosphere*, 142208.
- Yeap, S. P., Teng, K. H., Shaw, A., Karunamoothei, V., Sum, J. Y., Omer, A. T. A., and Liu, C. (2024). Unleashing the contribution of nanoparticles in reforming low-carbon solutions: Current status, trend, and prospects. *Chemical Engineering Journal*, 149655.
- Yew, M., Ren, Y., Koh, K. S., Sun, C., and Snape, C. (2019). A review of state-of-the-art microfluidic technologies for environmental applications: Detection and remediation. *Global Challenges*, 3(1), 1800060.
- Yılmaz, S., Ünal, F., and Yüzbaşıoğlu, D. (2009). The in vitro genotoxicity of benzoic acid in human peripheral blood lymphocytes. *Cytotechnology*, 60, 55-61.
- Yin, Q., Tan, L., Lang, Q., Ke, X., Bai, L., Guo, K., and Bai, S. (2018). Plasmonic molybdenum oxide nanosheets supported silver nanocubes for enhanced near-infrared antibacterial activity: Synergism of photothermal effect, silver release and photocatalytic reactions. *Applied Catalysis B: Environmental*, 224, 671-680.
- Yu, J., Dou, Y., Zhao, J., Zhu, S., Zhang, K., and Huang, F. (2025). A review of metal oxide semiconductors: Progress in solution-processed photovoltaic Technologies. *Journal of Alloys and Compounds*, 180207.
- Yüzbaşıoğlu, D. ve Avuloğlu-Yılmaz E. (2022). *Mikronükleus Testi*. Ünal, F. ve Yüzbaşıoğlu, D. (Editörler). Genetik Toksikoloji, Ankara: Nobel Yayınları, 219-249.
- Yüzbaşıoğlu, D., Zengin, N., and Ünal, F. (2014). Gıda koruyucuları ve genotoksisite testleri. *Gıda*, 39(3), 179-186.
- Yuzbasioglu, D., Enguzel-Alperen, C., and Unal, F. (2018). Investigation of in vitro genotoxic effects of an anti-diabetic drug sitagliptin. *Food and Chemical Toxicology*, 235-241.
- Zaitseva, N. V., Zemlyanova, M. A., Stepankov, M. S., Ignatova, A. M., Pustovalova, O. V., and Nikolaeva, A. E. (2022). Peculiarities of bioaccumulation and toxic effects produced by nanoparticles of molybdenum (VI) oxide under multiple oral exposure of rats: examination and comparative assessment. *Pharmaceutical Nanotechnology*, 10(5), 401-409.

- Zapór, L., Chojnacka-Puchta, L., Sawicka, D., Miranowicz-Dzierżawska, K., and Skowroń, J. (2022). Cytotoxic and pro-inflammatory effects of molybdenum and tungsten disulphide on human bronchial cells. *Nanotechnology Reviews*, 11(1), 1263-1272.
- Zemlyanova, M. A., Zaitseva, N. V., Stepankov, M. S., and Ignatova, A. M. (2022). Evaluation potential hazard of molybdenum (VI) oxide nanoparticles for human health. *Ekologiya Cheloveka (Human Ecology)*, 29(8), 563-575.
- Zeng, H., Hu, X., Ouyang, S., and Zhou, Q. (2021). Nanocolloids, but not humic acids, augment the phytotoxicity of single-layer molybdenum disulfide nanosheets. *Environmental Science and Technology*, 55(2), 1122-1133.
- Zeng, J., Hills, S. A., Ozono, E., and Diffley, J. F. (2023). Cyclin E-induced replicative stress drives p53-dependent whole-genome duplication. *Cell*, 186(3), 528-542.
- Zhang, C., Lin, T., Nie, G., Hu, R., Pi, S., Wei, Z., and Hu, G. (2021). Cadmium and molybdenum co-induce pyroptosis via ROS/PTEN/PI3K/AKT axis in duck renal tubular epithelial cells. *Environmental Pollution*, 272, 116403.
- Zhang, F., Zhang, Y. Y., Sun, Y. S., Ma, R. H., Thakur, K., Zhang, J. G., and Wei, Z. J. (2019). Asparanin A from *Asparagus officinalis* L. induces G0/G1 cell cycle arrest and apoptosis in human endometrial carcinoma ishikawa cells via mitochondrial and PI3K/AKT signaling pathways. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(1), 213-224.
- Zhang, H., Wang, R., Chen, Z., Pu, J., Wang, J., Zhang, H., and Yang, Y. (2022). Nanoscale molybdenum oxide improves plant growth and increases nitrate utilisation in rice (*Oryza sativa* L.). *Food and Energy Security*, 11(2), e383.
- Zhang, X., Duan, H., Gao, F., Li, Y., Huang, C., Niu, Y., and Zheng, Y. (2015). Increased micronucleus, nucleoplasmic bridge, and nuclear bud frequencies in the peripheral blood lymphocytes of diesel engine exhaust-exposed workers. *Toxicological Sciences*, 143(2), 408-417.
- Zhang, Y., Zhang, R., Guo, Y., Li, Y., and Li, K. (2024). A review on MoS₂ structure, preparation, energy storage applications and challenges. *Journal of Alloys and Compounds*, 998, 174916.
- Zhao, B., Ye, J., Chen, Z., Chen, D., Chai, J., Luo, Z., and Zhang, H. (2024). Mitochondria-Targeted Photoredox Catalysis Activates Pyroptosis for Effective Tumor Therapy. *Advanced Functional Materials*, 2417681.
- Zhou, J., Lin, N., Wang, L., Zhang, K., Zhu, Y., and Qian, Y. (2015). Synthesis of hexagonal MoO₃ nanorods and a study of their electrochemical performance as anode materials for lithium-ion batteries. *Journal of Materials Chemistry A*, 3(14), 7463-7468.
- Zhou, M., Tong, R., Zhang, T., and Liu, G. (2023). Application of MoS₂ in the space environment: a review. *Frontiers of Mechanical Engineering*, 18(3), 39.

- Zhou, Z., Wang, Y., Peng, F., Meng, F., Zha, J., Ma, L., and Tan, C. (2022). Intercalation-Activated Layered MoO_3 Nanobelts as Biodegradable Nanozymes for Tumor-Specific Photo-Enhanced Catalytic Therapy. *Angewandte Chemie*, 134(16), e202115939.
- Zhu, M., Zhang, Y., Xu, S., Yan, X., Song, Y., Wang, M., and Zhang, J. (2025). Enhanced lithium-sulfur battery electrochemistry via Se-doped MoS_2/rGO ultrathin sheets as sulfur hosts. *Applied Surface Science*, 682, 161718.
- Zhu, X., Cao, Y., Liu, W., Ju, X., Zhao, X., Jiang, L., and Zhang, H. (2021). Stereotactic body radiotherapy plus pembrolizumab and trametinib versus stereotactic body radiotherapy plus gemcitabine for locally recurrent pancreatic cancer after surgical resection: an open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 22(8), 1093-1102.
- Zhu, X., Zhou, Y., Wu, G., Naseri, A., Zarei, M., and Khordehbinan, M. W. (2025). Improving the fracture properties of asphalt pavements made with warm mix asphalt (WMA) using nano-molybdenum disulfide particles (NMDSP) under shear and tear deformations. *International Journal of Pavement Engineering*, 26(1), 2440505.
- Zhu, Z., Gu, Z., Xu, J., Jin, Y., Li, N., Miao, X., and Su, S. (2025). Recent Advances in Molybdenum Disulfide-Based Nanozymes for Sensing Applications. *Journal of Analysis and Testing*, 1-18.
- Zou, W., Li, X., Li, C., Sun, Y., Zhang, X., Jin, C., and Hu, X. (2020). Influence of size and phase on the biodegradation, excretion, and phytotoxicity persistence of single-layer molybdenum disulfide. *Environmental Science and Technology*, 54(19), 12295-12306.
- Zou, W., Zhang, Y., Zhang, X., Zhang, G., Li, X., Jin, C., and Cao, Z. (2024). Interactions of monolayer molybdenum disulfide sheets with metalloid antimony in aquatic environment: Adsorption, transformation, and joint toxicity. *Science of The Total Environment*, 926, 171937.
- Zu, Y., Yao, H., Wang, Y., Yan, L., Gu, Z., Chen, C., and Yin, W. (2021). The age of bioinspired molybdenum-involved nanozymes: Synthesis, catalytic mechanisms, and biomedical applications. *View*, 2(3), 20200188.





Gazili olmak ayrıcalıktır