

168406

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NANO BOYUTLU HİDROKSİAPATİT
KRİSTALİZASYONUNUN POLİELEKTROLİTLERLE
KONTROLÜ

Kimya Yük. Müh. Özlem DOĞAN

F.B.E. Kimya Mühendisliği Anabilim Dalında
Hazırlanan

DOKTORA TEZİ

Tez Savunma Tarihi : 02 Haziran 2005
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mualla ÖNER (YTÜ)
Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Salih DİNÇER (YTÜ)
: Prof. Dr. Sabriye PIŞKIN (YTÜ)
: Prof. Dr. Kutlu ÜLGEN (BÜ)
: Doç. Dr. Ayhan BOZKURT (FÜ)

Mualla Öner
Salih Dinçer
Sabriye Pişkin
Kutlu Ülgen
Ayhan Bozkurt

İSTANBUL, 2005

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ	v
KISALTMA LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÇİZELGE LİSTESİ	ix
ÖNSÖZ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. ÇEKİRDEK OLUŞUMU VE KRİSTAL BÜYÜME TEORİSİ.....	3
2.1 Çekirdek Oluşum Prosesi.....	3
2.2 İtici Kuvvet	6
2.3 Büyüme Hızını Belirleyen Proses.....	7
3. HİDROKSİAPATİT KRİSTALİZASYONU	11
3.1 Hidroksiapatit (HAP) ve Önemi	11
3.2 Kalsiyum Fosfat Çözeltilerindeki Dengeler.....	14
3.3 Çözeltide Hidroksiapatit Kristalinin Oluşum Kinetiği	19
3.4 Katkı Maddelerinin HAP Kristalizasyonu Üzerindeki Etkileri	22
4. HAP KRİSTALİZASYON DENEYLERİNDE KULLANILAN KONTROL PROGRAMI	25
4.1 Ana Menü Ekranı	25
4.2 Kontrol Programının Çalıştırılması.....	27
5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	29
5.1 Kullanılan Kimyasallar	29
5.2 HAP Aşı Kristallerinin Elde Edilmesi	30
5.3 Polielektrolitler Varlığında HAP Kristallerinin Elde Edilmesi	30
5.4 Kristalizasyon Deneyleri.....	30
5.5 Elde Edilen HAP Kristallerin Karakterizasyonu	33
5.5.1 Kalitatif faz (mineralojik) analizi (XRD)	33
5.5.2 Yüzey alanı ölçümü (BET)	33
5.5.3 Elektron tarama mikroskobu (SEM).....	33
5.5.4 Yarı kantitatif elementel analizi (EDS).....	34
5.5.5 FT-IR Spektrumları.....	34
6. SONUÇLAR.....	35
6.1 Saf HAP Aşı Kristallerinin Karakterizasyonu	35
6.2 Polielektrolitler Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin	

	Karakterizasyonu	38
6.3	Kristalizasyon Deneylerinin Sonuçları	44
6.3.1	Kristalizasyon deneylerinde HAP kristallerinin büyüme hızının hesaplanması....	44
6.3.2	Çözeltide katkı maddesi olmadan gerçekleştirilen HAP kristalizasyon deneyi.....	45
6.3.3	HAP kristalizasyonuna aşırı doygunluğun etkisi	49
6.3.4	Çözeltide katkı maddesi varlığında gerçekleştirilen kristalizasyon deneyleri	50
6.3.4.1	Homopolimerlerin HAP kristalizasyonuna etkisi	51
6.3.4.1.1	PAA homopolimerlerinin HAP kristalizasyonuna etkisi.....	51
6.3.4.1.2	PMAA homopolimerlerinin HAP kristalizasyonuna etkisi	53
6.3.4.1.3	PAA ve PMAA homopolimerlerinin HAP kristalizasyonuna etkisinin karşılaştırılması	53
6.3.4.2	Blok kopolimerlerin HAP kristalizasyonuna etkisi	55
6.3.4.3	Elektron Tarama Mikroskopu sonuçları ve kristal boyut analizi.....	61
6.4	Kinetik Sonuçların Langmuir Adsorpsiyon Modeli ile Açıklanması	63
6.5	Vinilfosfonik Asit-4-Vinilimidazol Kopolimeri Üzerinde HAP Kristali Biriktirilmesi	65
7.	SONUÇLAR ve ÖNERİLER	72
	KAYNAKLAR	74
	EKLER	78
Ek 1	Kristalizasyon Deneylerinde Katkı Maddesiz Elde Edilen Kristallerin Spesifik Yüzey Alan Analizi.....	80
Ek 2	Kristalizasyon Deneylerinde Polimer Varlığında Elde Edilen Kristallerin Spesifik Yüzey Alan Analizi	81
Ek 3	PAA Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin Spesifik Yüzey Alan Analizi.....	82
Ek 4	PMAA Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin Spesifik Yüzey Alan Analizi.....	85
Ek 5	Polimer B Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin Spesifik Yüzey Alan Analizi	88
Ek 6	VPA-co-4-VIm (4-VIm/VPA=1/2) Kopolimerinin Spesifik Yüzey Alan Analizi.....	91
Ek 7	Saf HAP Aşı Kristallerinin Farklı Bölgelerden Farklı Büyütmelerde SEM Fotoğrafları	93
Ek 8a	PAA Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin Farklı Bölgelerden Farklı Büyütmelerde SEM Fotoğrafları	93
Ek 8b	PMAA Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin Farklı Bölgelerden Farklı Büyütmelerde SEM Fotoğrafları	94
Ek 8c	Polimer B Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin Farklı Bölgelerden Farklı Büyütmelerde SEM Fotoğrafları	94
Ek 8d	Polimer D Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin Farklı Bölgelerden Farklı Büyütmelerde SEM Fotoğrafları	95
Ek 9	Saf HAP Aşı Kristali Üzerinden Kristal Büyütmesinin Gerçekleştirildiği Kristalizasyon Deneylerinde Katkı Maddesi Olmadan Elde Edilen HAP Kristallerinin SEM Fotoğrafları.....	95
Ek 10a	Saf HAP Aşı Kristali Üzerinden Kristal Büyütmesinin Gerçekleştirildiği Kristalizasyon Deneylerinde 3 mg/l PAA Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP Kristallerinin SEM Fotoğrafları	96
Ek 10b	Saf HAP Aşı Kristali Üzerinden Kristal Büyütmesinin Gerçekleştirildiği	

	Kristalizasyon Deneylelerinde 3 mg/l PMAA Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP Kristallerinin SEM Fotoğrafları	96
Ek 10c	Saf HAP Aşı Kristali Üzerinden Kristal Büyütmesinin Gerçekleştirildiği Kristalizasyon Deneylelerinde 3 mg/l Polimer A Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP Kristallerinin SEM Fotoğrafları	97
Ek 10d	Saf HAP Aşı Kristali Üzerinden Kristal Büyütmesinin Gerçekleştirildiği Kristalizasyon Deneylelerinde 3 mg/l Polimer D Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP Kristallerinin SEM Fotoğrafları	97
Ek 10e	Saf HAP Aşı Kristali Üzerinden Kristal Büyütmesinin Gerçekleştirildiği Kristalizasyon Deneylelerinde 5 mg/l Polimer D Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP Kristallerinin SEM Fotoğrafları	98
Ek 10f	Saf HAP Aşı Kristali Üzerinden Kristal Büyütmesinin Gerçekleştirildiği Kristalizasyon Deneylelerinde 10 mg/l Polimer D Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP Kristallerinin SEM Fotoğrafları	98
Ek 11a	Saf HAP Aşı Kristallerinin TÜBİTAK'ta Yapılan Boyut Analiz Sonucu.....	99
Ek 11b	Saf HAP Aşı Kristallerinin Malvern Instruments Ltd. Tarafından Yapılan Boyut Analiz Sonucu	100
Ek 12	Polimer D Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin TÜBİTAK'ta Yapılan Boyut Analiz Sonucu.....	101
Ek 13	Kristalizasyon Deneyleğine Ait Verilerin Bilgisayar Çıktısı	102
	ÖZGEÇMİŞ	109

SİMGE LİSTESİ

a	Aktivite
C	Konsantrasyon
C_{eq}	Dengedeki konsantrasyon
C_t	t anındaki konsantrasyon
$C_{titrant}$	Titrant konsantrasyonu
f	Aktivite katsayısı
I	İyonik kuvvet
IP	İyonik çarpım
J	Çekirdek büyüme hızı
k	Boltzman sabiti
k_{ads}	Spesifik adsorpsiyon hız sabiti
k_{aff}	Afinite sabiti
k_{des}	Spesifik desorpsiyon hız sabiti
k_G	Kristal büyüme hızı sabiti
K_{sp}	Çözünürlük çarpımı
$m_{aş1}$ kristal	Çözeltiye katılan aş1 kristal miktarı
M_n	Molekül ağırlığı
n	Reaksiyon mertebesi
N	Avogadro sayısı
r	Çekirdek yarıçapı
r_{cr}	Kritik çekirdek yarıçapı
R	Gaz sabiti
R_G	Kristal büyüme hızı
R_{HAP}	Hidroksiapatit kristalizasyon hızı
R_i	İnhibitör varlığında kristalizasyon hızı
R_0	İnhibitörsüz kristalizasyon hızı
R^2	Korelasyon katsayısı
s	Kristal yüzeyindeki aktif büyüme bölgelerinin sayısının fonksiyonu
$SA_{aş1}$ kristal	Çözeltiye katılan aş1 kristalin spesifik yüzey alanı
SI	Doğunluk indeksi
T	Sıcaklık
T_{Ca}	Toplam kalsiyum iyonu miktarı
T_M	Toplam metal iyonu miktarı
T_P	Toplam fosfat iyonu miktarı
ΔG	Toplam serbest enerji değişimi
ΔG_{cr}	Kritik çekirdek oluşumu için gerekli serbest enerji değişimi
ΔG_s	Embriyo oluşumu nedeniyle oluşan serbest enerji değişimi
ΔG_v	Yeni yüzey oluşumu nedeniyle meydana gelen serbest enerji değişimi
ΔG_v	Birim hacim başına dönüşümün serbest enerji değişimi
$\Delta\mu$	Kimyasal potansiyel farkı
Ω	Çözelti aşın doygunluğu
γ	Ara yüzey gerilimi
μ_m	Büyüme ortamının kimyasal potansiyeli
μ_c	Kristal fazın kimyasal potansiyeli
v	Moleküler hacim
θ	Kristal yüzey üzerinde inhibitör molekülleri tarafından kaplanan aktif büyüme bölgelerin fraksiyonu
σ	Relatif aşırı doygunluk

KISALTMA LİSTESİ

AA	Akrilik Asit
BET	Spesifik Yüzey Alanı Ölçümü (Brunauer-Emmett-Teller)
EDS	Yarı Kantitatif Element Analizi (Energy Dispersive Spectroscopy)
EO	Etilen Oksit
EO-b-AA	Etilen Oksit Akrilik Asit Blok Kopolimeri
EO-b-MAA	Etilen Oksit Metakrilik Asit Blok Kopolimeri
FT-IR	Titreşim Spektroskopisi (Fourier Transform Infrared Spectroscopy)
HAP	Hidroksiapatit
MAA	Metakrilik Asit
PAA	Poliakrilik Asit
PEG	Polietilen Glikol
PMAA	Polimetakrilik Asit
VIm	Vinil İmidazol
VPA	Vinil Fosfanik Asit
VPA-co-4-VIm	Vinil Fosfonik Asit-4 Vinil İmidazol Kopolimeri
SEM	Elektron Tarama Mikroskobu (Scanning Electron Microscopy)
WAXS	Geniş Açılı X-Işını Saçımını (Wide-Angle X Scattering)
XRD	X-Işını Analizi (X-Ray Diffraction)



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1	Gibbs serbest enerjisinin çekirdek yarıçapı ile değişimi (Mullin, 1993)	5
Şekil 2.2	İdeal kristal yüzeylerini içeren adımlar, köşeler (kinkler), basamaklar ve delikler (Koutsoukos, 1980).....	9
Şekil 2.3	Yüzey çekirdeklenme yolu ile kristal büyümesi (Mullin, 1993) a) İstenilen pozisyona hareket b) Tamamen kaplanmış bir yüzey c) Yüzey çekirdeklenmesi.....	10
Şekil 3.1	Ca, OH ve PO ₄ atomlarının genel düzeni (Koutsoukos, 1980).....	11
Şekil 3.2	Az çözünabilir tuzların çözünürlüklerinin sıcaklık ve konsantrasyon ile değişimi [1]	15
Şekil 3.3	37 ⁰ C'deki kalsiyum fosfat fazların çözünürlük izotermi [1]	20
Şekil 3.4	EO-b-AA kopolimerinin kristal yüzeyinde büyüme basamaklarına tercihli adsorpsiyonu	24
Şekil 4.1	Ana menü ekranı	25
Şekil 4.2	Program ayarları.....	26
Şekil 4.3	Deney ekranı	28
Şekil 5.1	Deney düzeneği.....	32
Şekil 5.2	Deney düzeneğinin fotoğrafı.....	32
Şekil 6.1	HAP aşısı kristallerinin toz X-ışını difraktometre diyagramı	36
Şekil 6.2	Referans HAP kristalinin toz X-ışını difraktometre diyagramı	36
Şekil 6.3	HAP aşısı kristallerinin ve referans HAP kristallerinin FT-IR spektrumları.....	37
Şekil 6.4	HAP aşısı kristallerinin SEM fotoğrafı.....	38
Şekil 6.5	PAA varlığında elde edilen kristallerin toz X-ışını difraktometre diyagramı.....	39
Şekil 6.6	PMAA varlığında elde edilen kristallerin toz X-ışını difraktometre diyagramı.....	39
Şekil 6.7	Polimer B varlığında elde edilen kristallerin toz X-ışını difraktometre diyagramı.....	40
Şekil 6.8	Polimer D varlığında elde edilen kristallerin toz X-ışını difraktometre diyagramı.....	40
Şekil 6.9	Polielektrolitler varlığında elde edilen kristallerin FT-IR spektrumları	42
Şekil 6.10	Polielektrolit varlığında elde edilen HAP kristallerinin SEM fotoğrafları a) PAA homopolimeri varlığında b) PMAA homopolimeri varlığında c) Polimer B varlığında d) Polimer D varlığında	43
Şekil 6.11	Çözeltide katkı maddesi olmadan gerçekleştirilen kristalizasyon deneyinde elde edilen değerler	45
Şekil 6.12	Çözeltide katkı maddesi olmadan elde edilen HAP kristallerinin toz X-ışını difraktometre diyagramı.....	47
Şekil 6.13	Numune kabı hazırlamada kullanılan PVC için toz X-ışını difraktometre diyagramı.....	47
Şekil 6.14	Çözeltide katkı maddesi olmadan elde edilen HAP kristallerinin ve HAP aşısı kristallerinin FT-IR spektrumları	48
Şekil 6.15	Çözeltide katkı maddesi olmadan 300 dakika sonunda elde edilen HAP kristallerinin SEM fotoğrafı	48
Şekil 6.16	Relatif aşırı doygunluğun HAP kristalizasyonuna etkisi	49
Şekil 6.17	PAA homopolimer konsantrasyonunun HAP kristal büyüme hızına etkisi.....	52
Şekil 6.18	PMAA homopolimer konsantrasyonunun HAP kristal büyüme hızına etkisi ..	53
Şekil 6.19	PAA ve PMAA homopolimerlerinin HAP kristal büyüme hızına etkisinin karşılaştırılması	54
Şekil 6.20	Kristalizasyon deneylerinde homopolimer varlığında ve katkı maddesi	

	olmadan elde edilen kristallerin FT-IR spektrumları	55
Şekil 6.21	Polimerin EO/AA oranının HAP kristalizasyonuna etkisi.....	58
Şekil 6.22	HAP kristalizasyon hızının polimer konsantrasyonu ile değişiminin incelenmesi.....	58
Şekil 6.23	Polimer B varlığında elde edilen kristallerin FT-IR spektrumları	59
Şekil 6.24	Polimer D varlığında elde edilen kristallerin FT-IR spektrumları	60
Şekil 6.25	Blok kopolimerler varlığında elde edilen kristallerin FT-IR spektrumları	60
Şekil 6.26	Kristalizasyon deneylerinde HAP aşısı kristali üzerinde elde edilen kristallerin SEM fotoğrafları a) 3 mg/l PAA b) 40 mg/l PAA c) 3 mg/l PMAA d) 3 mg/l Polimer A e,f) 3 mg/l Polimer D g) 5 mg/l Polimer D h) 10 mg/l Polimer D.....	62
Şekil 6.27	Langmuir adsorpsiyon modeline göre HAP kristalizasyonuna polimer konsantrasyonunun etkisi	64
Şekil 6.28	Kristalizasyon hızının VPA/4-VIm oranı ile değişimi (polimer miktarı=40mg/l).....	67
Şekil 6.29	VPA-co-4-VIm kopolimerlerinin WAXS diyagramları (Bozkurt, vd.,2003)...	67
Şekil 6.30	40 mg/l VPA-co-4-VIm (4-VIm/VPA=1/2) kopolimeri üzerinde HAP kristali biriktirilmesi deneyi için toz X-ışını difraktometre diyagramı	68
Şekil 6.31	VPA-co-4-VIm kopolimerleri üzerinde HAP kristali biriktirilmesi deneylerinin EDS diyagramları a) 4-VIm/VPA=4/1 b) 4-VIm/VPA=1/2	69
Şekil 6.32	VPA-co-4-VIm (4-VIm/VPA=1/2) kopolimeri ile bu polimer üzerinde büyütülen HAP kristallerinin FT-IR spektrumları	69
Şekil 6.33	VPA-co-4-VIm (4-VIm/VPA=1/4) kopolimeri ile bu polimer üzerinde büyütülen HAP kristallerinin FT-IR spektrumları	70
Şekil 6.34	VPA-co-4-VIm (4-VIm/VPA=1/2) kopolimeri ve bu kopolimer üzerinde HAP kristali biriktirilmesi deneyleri için SEM fotoğrafları a) VPA-co-4-VIm kopolimeri b) 40 mg/l VPA-co-4-VIm kopolimeri üzerinde HAP kristali biriktirilmesi c, d) 120 mg/l VPA-co-4-VIm kopolimeri üzerinde HAP kristali biriktirilmesi.....	71

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 5.1	Deneyisel çalışmada kullanılan polimerler	29
Çizelge 6.1	HAP aş kristallerinin X-ışını difraktometre değerleri.....	35
Çizelge 6.2	HAP aş kristallerinin spesifik yüzey alanları	38
Çizelge 6.3	Polielektrolitler varlığında elde edilen kristallerin X-ışını difraktometre değerleri.....	41
Çizelge 6.4	Polielektrolitler varlığında elde edilen kristallerin kafes sabitleri	41
Çizelge 6.5	Elde edilen HAP kristallerinin spesifik yüzey alanları	42
Çizelge 6.6	Polielektrolitler varlığında elde edilen kristallerin boyut analizi.....	44
Çizelge 6.7	Çözelti konsantrasyonunun zamanla değişimi ($T_{Ca}=5 \times 10^{-4}$ mol/l, pH=7.4, $T=37^{\circ}C$)	46
Çizelge 6.8	Farklı konsantrasyonlardaki kalsiyum fosfat çözeltilerinin MINEQL programı ile incelenmesi ($T_{Ca}/T_P=1.67$, $T_{KCl}=5.5 \times 10^{-3}$ mol/l, pH=7.4, $T=37^{\circ}C$)	49
Çizelge 6.9	Akrilik asit ve metakrilik asit homopolimerlerinin HAP kristalizasyonuna etkisi	51
Çizelge 6.10	Blok kopolimerlerin HAP kristalinin büyüme hızına etkisi.....	56
Çizelge 6.11	Polimer yapısının HAP kristalizasyonuna etkisi.....	57
Çizelge 6.12	HAP kristalizasyon hızının polimer konsantrasyonu ile değişiminin ikinci dereceden polinom ile ifadesi.....	59
Çizelge 6.13	Kristalizasyon deneylerinde HAP aş kristali üzerinde elde edilen kristallerin boyut analizi.....	61
Çizelge 6.14	HAP kristalizasyonu için hesaplanan afinite sabitleri (k_{aff}).....	65
Çizelge 6.15	Vinilfosfonik asit-4-vinilimidazol kopolimerinin 4-VIm/VPA oranının HAP kristallerinin oluşumuna etkisi	66
Çizelge 6.16	40 mg/l VPA-co-4-VIm ($4-VIm/VPA=1/2$) kopolimeri üzerinde HAP kristali biriktirilmesi deneyi için toz X-ışını difraktometre değerleri	68

ÖNSÖZ

Kirli sulardan fosfatın uzaklaştırılması, suni gübre uygulamaları ve diş ve kemik oluşumu gibi biyolojik proseslerdeki önemi nedeniyle, aşırı doymuş çözeltilerde kalsiyum fosfat çökmesi önemli bir araştırma konusudur.

Biyolojik mineralizasyon pek çok canlıda kalsiyum karbonat ve hidroksiapatit gibi minerallerin çökmesi ile sert dokuların oluşmasına yol açmaktadır. Bu çökme, kristalin şeklini, büyüklüğünü ve pozisyonunu kontrol eden inhibitörlerin veya nükleasyon ajanlarının etkisinde olmaktadır. Araştırmalarda asidik proteinlerin büyümekte olan kalsiyum kristallerinin yapısına etki ederek kristalin morfolojisinde değişiklik meydana getirdiği, uygulama şekline bağlı olarak kristal yüzeyine bağlanıp büyümeyi durdurduğu veya kristalizasyon hızını arttırdığı gözlenmiştir.

Bu çalışmada, kalsiyum fosfat büyüme kinetiğine farklı özelliklere sahip polielektrolitlerin etkilerinin sabit bileşim kontrollü kristalizasyon prosesinde incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca polimer üzerinde HAP kristali biriktirilmesine çalışılarak inorganik-organik kompozit malzeme hazırlama konusunda ön çalışma yapılmıştır.

Çalışmalarım süresince her konuda öneri ve yardımlarıyla beni destekleyen ve yönlendiren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mualla Öner'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Yazılım programını oluşturarak bana yardımcı olan Sayın Murat Balkan'a, öneri ve destekleriyle benim yanımda olan Yunanistan Patras Üniversitesi Kimya Mühendisliği Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Petros G. Koutsoukos'a, çalışmalarım esnasında büyük yardımlarını gördüğüm Sayın Doç. Dr. Gürses Öner'e, kopolimerlerin sentezlenmesinde emeği geçen Fatih Üniversitesi Kimya Bölümü Bölüm Başkanı Sayın Doç. Dr. Ayhan Bozkurt'a ve Sayın Arş. Gör. Emel Akyol'a, kopolimerlerin karakterizasyonu konusunda yardımcı olan Almanya Max-Planck Enstitüsü Başkanı Sayın Prof. Dr. Gerhard Wegner ve Sayın Dr. Wolfgang Meyer'e, X-ışını, FT-IR ve tanecik boyut analizlerim için destek olan hocam Sayın Prof. Dr. Sabriye Pişkin'e, bu tezin düzenlenmesinde yardımcı olan hocam Sayın Prof. Dr. Salih Dinçer'e, tezin yazılması esnasında göstermiş olduğu anlayıştan dolayı hocam Sayın Prof. Dr. Ülker Beker'e ve bu günlere gelmemde emeği geçen bütün hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. X-ışını analizlerime katkılarından dolayı Sabancı Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Alpay Taralp'a ve Sayın Arş. Gör. Emek Derun'a, çalışmalarım boyunca bana destek olan sevgili arkadaşlarım Sayın Yrd. Doç. Dr. İlknur Küçük ve Sayın Arş. Gör. Dilek Kılıç Apar başta olmak üzere bütün arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımda maddi destek sağlayan YTÜ Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü, TÜBİTAK ve DPT'na (YTÜAF, 98-A-07-01-01; 22-07-01-01; TBAG-AY/236(101T098); TBAG-AY/250(101T174); 24-DPT-07-04-01) teşekkür ederim.

Hayatım boyunca beni her zaman sevgi ve sabırla destekleyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Gelişmiş ve gelişmekte olan teknolojiler inorganik kristallerin yapısı, büyüklüğü ve morfolojisini kontrol edebilecek kristalizasyon prosesine gerek duymaktadır. Bu isteğin uzun yıllardan bu yana olmasının nedeni, pek çok malzeme üretimi belirli bir boyut ve şekilde parçacıklar gerektirmektedir. Kristal büyüme prosesini ve çekirdek oluşumunu (nükleasyon) düzenleyecek ve kontrol edebilecek termodinamik ve kinetik faktörler çok olmasına rağmen, özel tasarım amaçlı ekonomik kristal maddelerin tekrarlanabilir üretimi en önemli araştırma konularından biridir. Diğer yandan bazı moleküllerin kristalizasyon kontrolünde büyük rol aldığı bilinmektedir ve bu konuya biyomineralizasyon alanında yapılan çalışmalar ışık tutmaktadır. Genelde biyomineraller kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat ve diğer minerallerin polimerik doku maddesine çökmesiyle oluşur. Organik polimer matrisinin mikro yapının kontrolünde anahtar görevi gördüğü düşünülmektedir. Bu biyolojik katı hal reaksiyonunun anlaşılması pek çok alanda önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, polimerik katkı maddelerinin hidroksiapatit (HAP) kristalizasyonuna etkisi kristal aşılama metodu kullanılarak aşırı doymuş kararlı kalsiyum fosfat çözeltisinde incelenmiştir. Aşı kristaller SEM, BET, FT-IR ve X-ışınları toz difraksiyon metotları ile karakterize edilmiştir. Polimerik katkı maddesi olarak PAA (poliakrilik asit), PMAA (polimetakrilik asit) homopolimerleri ve farklı molekül ağırlığına ve farklı asit içeriğine sahip poli(etilen glikol-b-akrilik asit), poli(etilen glikol-b-metakrilik asit) kopolimerleri kullanılmıştır. HAP kristalizasyonunun kinetik sonuçları, kristal büyüme deneyleri süresince reaktif konsantrasyonlarının sabit tutulduğu sabit kompozisyon metodu kullanılarak elde edilmiştir. Polimer yapısının ve polimer konsantrasyonunun kristalizasyon prosesinin hızını etkilediği görülmüştür. Kristalizasyon reaksiyonları Langmuir adsorpsiyon modeli ile açıklanmıştır.

Ayrıca yerinde büyütme (in-situ growth) yöntemiyle kompozit malzeme elde edilmeye çalışılmış, vinilfosfonik asit-4-vinilimidazol (VPA-co-4-VIm) kopolimerleri üzerinde HAP kristalinin birikme hızı incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Hidroksiapatit, kristalizasyon, nükleasyon, polimerik katkı maddeleri, biyomineralizasyon.

ABSTRACT

Many current evolving technologies require crystallization strategies that provide control over the structure, size and morphology of inorganic crystals. This demand exists because many areas of materials fabrication involve particles of modal size and shape. However, although knowledge of the thermodynamic and kinetic factors which might regulate nucleation and control the crystal growth process is extensive, the reproducible fabrication of economic crystalline materials to specific design remains an elusive goal. Much of our awareness of molecular influences on oriented crystallization has come from the study of biomineralization. In general, biominerals are formed by the precipitation of calcium carbonate, calcium phosphate and other minerals within polymeric tissue matrices. It is thought that the organic polymer matrix is the key to the micro structural control. An understanding of biological solid-state interactions would therefore be of immense value in many areas.

In this work the individual effect of polymeric additives for the hydroxyapatite (HAP) crystallization were investigated by seeding stable supersaturated calcium phosphate solutions with crystals. The seed crystals were characterized by SEM, BET, FT-IR, X-Ray powder diffraction methods. The polyacrylic acid, polymethacrylic acid homopolymers and poly(ethylene glycol-b-acrylic acid), poly(ethylene glycol-b-methacrylic acid) copolymers with different molecular weights and acid contents have been used as additives. Kinetic results of HAP crystallization were obtained using the constant composition method where the concentration of the reactants is kept constant during the course of the crystal growth experiment. The rate of HAP crystallization was affected by the polymer architecture and polymer concentration. The crystallization reactions were interpreted in terms of the Langmuir adsorption isotherm.

In this study we have used phosphorus-containing polymers namely poly(vinylphosphonic acid-co-4vinylimidazole) copolymers for the induction of the overgrowth of HAP from aqueous supersaturated solutions.

Keywords: Hydroxyapatite crystallization, nucleation, polymeric additives, biomineralization.

1. GİRİŞ

Spesifik boyut ve morfolojide inorganik malzemelerin sentezi tıp, kataliz, elektronik, seramik pigment ve kozmetik gibi bir çok alanda önemlidir. Nano malzemelerin kontrollü sentezi, bu malzemelerin boyuta bağlı olarak pek çok özelliğinin değişmesinden dolayı son yıllarda büyük ilgi toplamaktadır. Nano parçacıkları stabilize etme ya da daha büyük yapıda düzenleme ihtiyacı bu parçacıklar arasındaki ara yüzeylerin modifiye edilmesini önemli bir parametre haline getirmektedir. Biyomalzemenin uzaysal yapısının detaylı kimyasal yapısından çok daha önemli olduğu bugün bilinen bir gerçektir. Bu gerçek, sentez sırasında önemli bir değişken olan kristal boyutunun kontrolü çalışmasını gerektirmektedir.

Kalsiyum fosfat oluşumu ve kristal oluşumunun önlenmesi biyolojik mineralizasyonla yakından ilgilidir. Apatit sınıfının bir üyesi olan hidroksiapatit (HAP, $Ca_5(PO_4)_3OH$) insan vücudunun kemik ve diş gibi sert dokularına benzer kimyasal özellikler göstermesi nedeniyle biyomineralizasyon çalışmalarında model bileşen olarak düşünülebilir. Bu nedenle sentetik olarak üretilmiş saf, istenen özelliklere (yüksek spesifik yüzey alanı, homojen dağılımlı küçük partikül boyutlu, düşük aglomerasyon derecesi, v.b) sahip HAP kristalleri vitro ve vivo ortamlarda ayrıntılı fizikokimyasal çalışmalarda, tıbbi uygulamalarda (orta kulak implantı, kemik implantı, v.b.) büyük ilgi görmektedir (Koutsopoulos, 2002). Doğal kemiğe kimyasal benzerliği ve bunun getirdiği biyouyumluluk ve biyoaktiflik özellikleri ile kemikle ilgili uygulamalarda diğer malzemelerden daha önemli bir yer almaktadır. Ayrıca homojen dağılıma sahip yüzey yapısı ve kristal kafesini oluşturan iyonlarının yer değiştirebilme özelliği katalizör ve iyon değiştirici uygulamalarında, düşük Ca/P oranına sahip HAP'ın yüksek sıcaklıklarda elektrige duyarlılık göstermesi de gaz sensörleri ve iletkenlik uygulamalarında önemini arttırmaktadır (Kong, vd., 2002, Lazic, vd., 2001, Tanahashi vd., 1995, Andres-Verges, vd., 2000).

Literatürde HAP kristali hazırlamak için katı-hal reaksiyonları, hidrotermal koşullarda kristal büyütme ve sol-jel kristalizasyonu gibi farklı pek çok metoda rastlanmaktadır (Lazic, vd., 1996). Son zamanlarda özellikle biyomalzeme alanında yapılan çalışmalar düşük maliyette HAP üretimine yönelmiştir (Taş, 2000). Ortam sıcaklığında, pH 4 ile 12 arasında en kararlı kalsiyum fosfat faz olarak bilinen HAP'ın aşırı doymuş sulu çözeltilerden elde edildiği bu çalışmalarda kristal kafes yapısının biyomalzemenin kimyasal yapısından daha önemli rol oynadığı görülmüştür. Bu da araştırmacıları kristal üretiminde en önemli değişken olan kristal boyutunun kontrol edilmesine yöneltmiştir (Koutsopoulos, 2002, Saenz vd., 2002, Lopez-Macipe, vd., 1998). Fakat sentetik olarak HAP kristali üretiminde, kalsiyum fosfat

sistemlerinin karmaşık doğasından kaynaklanan veya deneysel şartlara (aşırı doygunluk derecesi, safsızlıkların varlığı, aşırı kristal, sıcaklık, pH, iyonik güç) bağlı olarak stokiometriden sapmalar olabilmektedir. Bu da farklı morfolojide fazların oluşumuna ve ürün karakteristiklerinin değişimine neden olmaktadır. Bütün bu nedenlerden dolayı kalsiyum fosfat kristalizasyonunun kontrol altına alınması büyük bir önem taşımaktadır (Taş, 2000).

Son yıllarda biyolojik mineralleşmenin proteinlerle yönlendirilmesi pek çok araştırmanın konusu olmuştur. Asidik proteinlerin büyümekte olan kristallerin yapısına etki ederek kristalin morfolojisinde değişiklik meydana getirdiği uygulama şekline bağlı olarak kristal yüzeyine bağlanıp büyümeyi durdurduğu veya kristalizasyon hızını arttırdığı gözlenmiştir (Öner, vd., 1998).

Bu çalışmada sabit bileşim kontrollü kristalizasyon yöntemi kullanılarak, kalsiyum fosfat büyüme kinetiğine polielektrolitlerin etkisi incelenmiştir. Kristalizasyon proseslerinde ortamdaki eser miktardaki safsızlıkların bile prosesi etkilemesinden dolayı tekrarlanabilir sonuçlar elde etmek zordur. Bu nedenle büyüme hızının ölçülmesinde, tekrarlanabilirliği yüksek sabit bileşim yaklaşımının kullanılması ile daha iyi sonuçlar alınmaktadır.

Ayrıca polimer üzerinde HAP kristali biriktirilmesi deneyleri ile kompozit malzeme hazırlama konusunda ön çalışma yapılmıştır.

2. ÇEKİRDEK OLUŞUMU VE KRİSTAL BÜYÜME TEORİSİ

2.1 Çekirdek Oluşum Prosesi

Kristalizasyon, buhardan, çözeltiden veya eriyikten kristal üretimi için kullanılan, sıvılardan katıları, sıvılardan sıvıları, katılardan katı veya sıvıları ayırabilen bir ayırma prosesidir. Sıcaklık, aşırı doymunluk, karıştırma, katkı maddesinin ilavesi kristalizasyonu etkileyen en önemli parametrelerdir.

Kristal, bir bileşiği oluşturan (+) ve (-) elektrik yüklü taneciklerin uzayda üç boyutlu bir şekilde ve maddenin yapısına bağlı olarak dizilmelerinin meydana getirdiği katı fazdır. Dolayısıyla, bir kristalin meydana geliş sırası, küme, embriyo, çekirdek ve kristal şeklindedir. Partikül sayısı arttıkça küme büyür, embriyo oluşur. Embriyoların ömrü kısadır, dağılıp tekrar küme oluşturabilir. Aşırı doymunun derecesine bağlı olarak embriyolar büyüdüğünde çözelti ile termodinamik dengeye gelir ve çekirdeği oluşturur. Çekirdekler de büyüyerek kristal haline ulaşır. Kristalizasyon oluşum mekanizmasından bahsederken çekirdeklenme ve çekirdeğin büyümesi aşamaları esas alınır. Çünkü her iki olayı da meydana getiren kuvvet, aşırı doymunluktur.

Belli bir sıcaklıkta katı faz ile termodinamik dengede olan çözeltilere doymun çözelti denir. Denge doymunluğundan daha fazla katının çözünebildiği çözeltiler ise aşırı doymun çözelti olarak isimlendirilir. Kristalizasyon işlemlerinde aşırı doymunluğa ulaşılması gereklidir.

Çekirdeklenme, aşırı doymun bir çözelti içinde kristal çekirdeklerinin oluşması olayıdır. Aşırı doymunluk ya da aşırı soğuma, çözeltide safsızlıkların bulunması çekirdeğin oluşumunu ve büyüme hızını etkileyen faktörler olarak sayılabilir (Mullin, 1993).

Aşırı doymunluk ya da aşırı soğuma tek başlarına bir sistemin kristalize olabilmesi için yeterli değildir. Kristal oluşumundan önce çözeltide katı parçacıkların, embriyonun, çekirdek ya da tohumların varolması gerekir. Bir kristalin büyümesi için, bir çözelti veya buhar faz içinde kararlı hal sağlayabilecek bir kristal tohum üretilmelidir. Kristal tohumunun oluşturulduğu ve bir çekirdek haline geldiği prosese, 'çekirdek oluşum prosesi' denir. Bu proses, kristal büyüme prosesinde önemli bir rol oynar (Irisawa, 2003).

Çekirdeklenme homojen olarak veya heterojen olarak gerçekleşebilir. Yabancı partikül ve yüzeylerin varlığı, daha düşük bir çekirdeklenme serbest enerjisi demektir. Çekirdeklenme olaylarının daha çok heterojen olarak gerçekleştiği görülür. Genelde tüm çekirdeğin kısa bir ilk periyot da oluştuğu kabul edilmesine rağmen, kontrolü ele alan büyüme anının

belirlenmesi çok zordur. Aynı anda yeni çekirdeklerin ve var olanların büyümesinin gerçekleşmesi, çökme sürecinde belirli bir süre için mümkündür. Daha önceki çalışmalarda, problemi basitleştirmek amacıyla, ayrı olarak gerçekleştiği kabul edilmiştir. Fakat yeni yapılan çalışmalarda çekirdeklenmenin ve büyümenin aynı anda gerçekleştiği belirtilmiştir. İki proses arasındaki mantıklı bağlantı, Kossel tarafından kristal büyüme mekanizmasının detaylı incelenmesi ile açığa kavuşturulmuştur (Koutsoukos,1980).

Homojen çekirdeklenme prosesinde çekirdeklenme serbest enerjideki değişimlerle açıklanabilir. Çözelti içinde çözünenin küçük katı tanecikleri ve çözünen arasında toplam serbest enerjisi değişimi, ΔG , embriyonun oluşumu nedeniyle meydana gelen serbest enerji değişimi, ΔG_v , ve yeni yüzey yaratmaya duyulan ihtiyaçtan meydana gelen serbest enerji değişimi, ΔG_s , toplamına eşittir. ΔG_s pozitif bir değerdir ve r^2 ile orantılı bir büyüklüktür. Aşırı doymun çözelti içinde G_v , r^3 'le orantılı negatif bir değerdir. Bu sebeple;

$$\Delta G = \Delta G_s + \Delta G_v \quad (2.1)$$

$$\Delta G = 4\pi r^2 \gamma + (4/3)\pi r^3 \Delta G_v \quad (2.2)$$

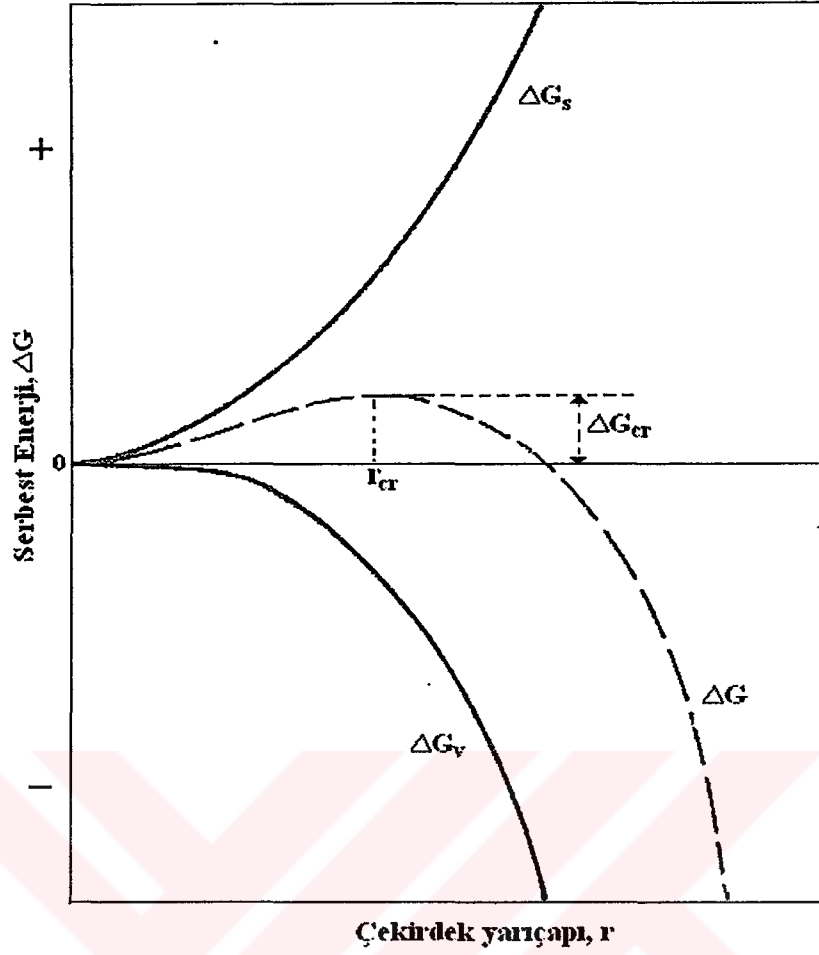
Burada ΔG_v , birim hacim başına dönüşümün serbest enerji değişimi, γ ara yüzey gerilimidir. Denklem (2.2)'nin sağ tarafındaki iki terim zıt işaretlidir ve r 'ye bağımlılığı farklıdır, bu sebeple serbest enerji değişimi, ΔG , maksimuma ulaşır (Şekil 2.1). ΔG 'nin maksimum değeri, ΔG_{cr} , r_{cr} yarıçapında oluşan küresel kritik çekirdeklerin oluşum serbest enerjisini gösterir. Denklem (2.2)'de ΔG 'nin r 'ye göre türevi alınıp sıra eşitlenirse denklem (2.3) bulunur.

$$r_{cr} = -2\gamma / \Delta G_v \quad (2.3)$$

Burada ΔG_v negatif değerdedir. Denklem (2.2) ve (2.3)'den denklem (2.4) elde edilir.

$$\Delta G_{cr} = 16\pi\gamma^3 / 3(\Delta G_v)^2 \quad (2.4)$$

Aşırı doymun çözelti içinde yeni oluşan kristal kafes yapısının davranışı boyutuna bağlıdır; bu yapı ya büyür ya da geri çözünebilir, fakat proses tanecik serbest enerjisinde azalmayla sonuçlanır. Kritik boyut r_{cr} , bu yüzden minimum kararlı çekirdek boyutundadır. r_{cr} 'den küçük tanecikler serbest enerjisindeki azalmayı gerçekleştirmek için çözünür veya eğer tanecik aşırı doymun buhar içinde sıvı ise buharlaşır. Benzer olarak r_{cr} 'den büyük tanecikler büyümeye devam eder.



Şekil 2.1 Gibbs serbest enerjisinin çekirdek yarıçapı ile değişimi (Mullin, 1993)

Her ne kadar kritik boyuttan daha büyük taneciklerin kararlılığı serbest enerji diyagramından (Şekil 2.1) görülse de bu kararlı çekirdek oluşumu için zorunlu enerji miktarını, ΔG_{cr} , açıklamamaktadır. İyonik kümelerin neden olduğu istatistiksel dalgalanmalar olabilir ve aşırı doymun bölgelerde enerji seviyesi çekirdeklenmenin yüksek seviyesine geçici olarak çıkabilir.

Birim zamanda birim hacim için çekirdeklenme hızı, J , Arrhenius reaksiyon hız eşitliğinden açıklanabilir.

$$J = A \exp(-\Delta G/kT) \quad (2.5)$$

Burada k , Boltzmann sabiti, molekül başına gaz sabiti ($1.3805 \cdot 10^{-23} \text{ JK}^{-1} = R/N$, R gaz sabiti $= 8.314 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ ve $N = \text{Avogadro sayısı} = 6.023 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$).

Elektrolit olmayanlar için temel Gibbs-Thomson eşitliği şöyle yazılabilir:

$$\ln \frac{c}{c^*} = \ln \sigma = \frac{2\gamma v}{kTr} \quad (2.6)$$

Burada v moleküler hacimdir.

$$-\Delta G_v = \frac{2\gamma}{r} = \frac{kT \ln \sigma}{v} \quad (2.7)$$

Denklem (2.4)'ten

$$\Delta G_{cr} = \frac{16\pi\sigma^3 v^2}{3(kT \ln \sigma)^2} \quad (2.8)$$

ve denklem (2.5)'ten

$$J = A \exp \left[-\frac{16\pi\sigma^3 v^2}{3k^3 T^3 (\ln \sigma)^2} \right] \quad (2.9)$$

Denklem (2.9) göre çekirdeklenme hızı üç ana değişkene bağlıdır; sıcaklık, T , aşırı doymuluk, σ , ve ara yüzey gerilimi, γ (Mullin, 1993).

2.2 İtici Kuvvet

Kristallerin büyümesi için bir itici kuvvet gereklidir. Kristalizasyon proseslerinde, serbest enerji azalması kristalin büyümesini sağlar. Yani, büyüme ortamının kimyasal potansiyeli ile kristal fazın kimyasal potansiyeli arasındaki fark ($\Delta\mu = \mu_m - \mu_c$) kristal büyümesi için bir itici kuvvet oluşturur. Çekirdeklenme prosesinde bir yüzey veya ara yüzey oluşturan atomların sayısı kristali oluşturan atomların sayısı kadar önemlidir. Çünkü yüzeyi oluşturan atomlar kristallerin büyümesi için gerekli enerjiyi sağlarlar. Bir çekirdek oluşup kristal yeterli boyuta kadar büyüdükten sonra ara yüzey enerjilerinin katkısı ihmal edilebilir ve her fazdaki serbest enerji farkı kimyasal potansiyel farkına dönüşür.

Eğer büyüme ortamı bir çözelti ise, sıvı içerisinde çözünenlerin eşik konsantrasyonları, örneğin doymuş çözeltinin konsantrasyonu C_{eq} , kriter olarak kullanılır. Aşırı doyma seviyesi, C_{eq} ve çözünen konsantrasyonu C 'den hesaplanabilir ve itici kuvvet olarak tanımlanabilir.

$$\sigma = (C - C_{eq}) / C_{eq} \quad (2.10)$$

Çözelti fazı ve kristal fazı arasındaki kimyasal potansiyel farkların ilişkileri aşağıdaki gibi ifade edilebilir (Irisawa, 2003):

$$\Delta\mu = kT \log(C/C_0) \quad (2.11)$$

$$\Delta\mu = kT \log(1+\sigma) \approx kT\sigma \quad (2.12)$$

Burada k Boltzmann sabitidir.

2.3 Büyüme Hızını Belirleyen Proses

Genelde, kristaller aşağıda verilen üç farklı proses ile büyürler:

1. Atomlar ve moleküller, kristaller ve büyüme ortamı arasındaki bir ara yüzey aracılığıyla kristal faz içerisine yerleşirler. Buna ara yüzey (veya yüzey) kinetik prosesi denir.
2. Büyüme ortamındaki atom ve moleküller büyüme ara yüzeyine ya da kristal yüzeyine geçerler. Bu aşamaya hacim difüzyon prosesi denir.
3. Büyüme ara yüzeyinde, kristalizasyon esnasında açığa çıkan gizli ısı atılır.

Büyüme hızı kristallerin bu proseslerin hepsinden geçme hızına göre belirlenir. Toplam büyüme hızı üzerinde en büyük etkisi olan proses büyüme hızının en yavaş olduğu procestir ve hızı belirleyen proses olarak bilinir. Hızı belirleyen prosesin hangisi olacağı büyüme ortamına ve büyüme şartlarına bağlıdır.

Eğer büyüme ortamı buhar veya çözelti ise, kristallerin çoğu polihedronlar (çok yüzlüler) olarak büyürler. Bu durumda büyüme ara yüzü atomik ölçekten bakıldığında düzdür. Bu nedenle hızı belirleyen adım ara yüzey kinetik prosesidir. Çünkü bu prosesin oluşma zamanı hem hacim difüzyon prosesi, hem de ısı atılması prosesi ile kıyaslandığında yeterince uzundur. Kristal buhar içinde büyüyorsa hacim difüzyon prosesi ihmal edilebilir. Çünkü büyüme ortamındaki konsantrasyon yeterince düşüktür ve böylece hacim difüzyonu kolayca gerçekleşebilir. Eğer kristaller çözelti içinde büyüyorsa, çözünen atomların büyüme ortamındaki konsantrasyonu kristal içindekinden daha düşüktür, ama çözeltinin yoğunluğu neredeyse kristalin yoğunluğuna eşittir. Dolayısıyla çözelti fazı hacim difüzyon katsayısı, gaz fazı hacim difüzyon katsayısından oldukça düşüktür. Bu durumda hacim difüzyon prosesini ihmal etmek doğru değildir (Irisawa, 2003).

İlk teorilerde, kristal büyümesi termodinamik açıdan açıklanmaya çalışılmıştır. Curie 1885'te (Koutsoukos, 1980) Gibbs'in ana fikirlerini kullanarak kristallerin büyümesini yüzey enerjisini minimumda tutma davranışı gibi açıklamıştır. Gibbs ayrıca kinetik faktörlerin yüzey enerji faktörlerinin önüne geçebileceğini, ve yüzey enerji faktörlerinin kristalizasyonun

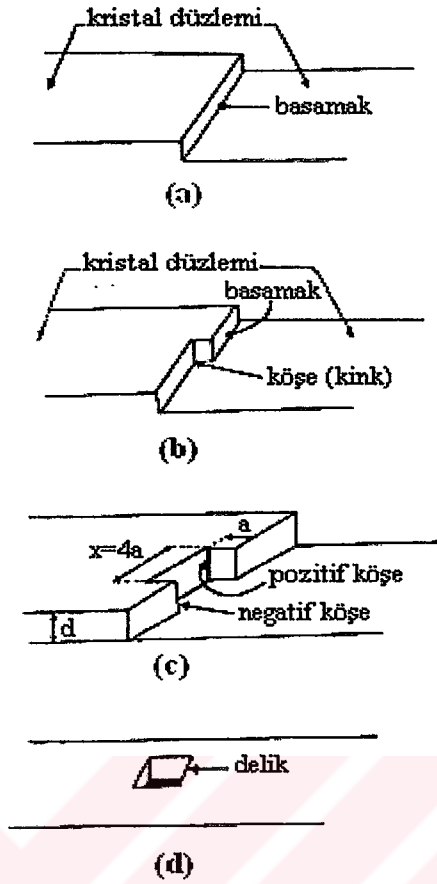
başlangıcında oldukça baskın iken büyüme prosesinde büyümenin ilerlemesinde önemsiz olabileceği olasılığını ifade etmiştir.

Üzerinde sonradan çalışmanın yapıldığı ilk difüzyon teorisine göre, doyurulmuş ana likörün oluşturduğu bir film tabakası, daldırılmış kristalin yüzeyinde bir yan ürün olarak varsayılır. Çözeltinin çok veya az doyurulmuş olmasına bağlı olarak, bu durum katı yüzeyine veya katı yüzeyinden çözeltiliye maddenin difüzyonu şeklinde sürdürülür. Bu teori, kimyasal reaksiyon sebebiyle karmaşık verilerin olmadığı durumda çözünme verisini başarılı bir şekilde yorumlamak açısından uygundur. Fakat kristalografik ve büyüme hızı verisini açıklamada yetersizdir. Birçok kristal sistemlerinde bu teorinin yetersizliği, araştırmacılar tarafından ispatlanmış, kristal büyümesinin çözünmeden farklı olduğu gösterilmiştir. Aşağıdaki ifadeler kristal büyümesinin çözünmeden farklı olduğunu açıklamaktadır:

1. Büyüme hızı göreceli olarak çözünmeden çok daha yavaştır ve kolayca ölçülebilmektedir.
2. Karıştırma yeterince hızlı ise büyüme hızı karıştırmanın hızından bağımsızdır.
3. Büyüme hızının tek molekül olması zorunlu değildir.
4. Aşırı doymuş çözeltinin çekirdek kristali üzerinde çökme işleminde, öncelikle hızlı bir büyüme görülür ve sonra normal bir hız oluşur.
5. Kristal büyüme hızı, çözünme hızı üzerinde az bir etkisi bulunan adsorbanların varlığında dikkate değer bir şekilde yavaşlamaktadır.

Sonuç olarak, araştırmacılar yüzey reaksiyon hızını içeren büyüme teorisini geliştirmiştir. Volmer, moleküllerin, büyümenin bir noktasında yüzeyde tutulana veya yeni bir kafes tabaka için diğer moleküllerle bir çekirdek oluşturana kadar serbestçe kristal yüzeyinde hareket edebildiği (göç edebildiği) bir “adsorban tabaka” fikrini ortaya koymuştur. Kossel, Stranski, Burton ve Cabrera Volmer tarafından önerilen bu teoriyi geliştirmişlerdir

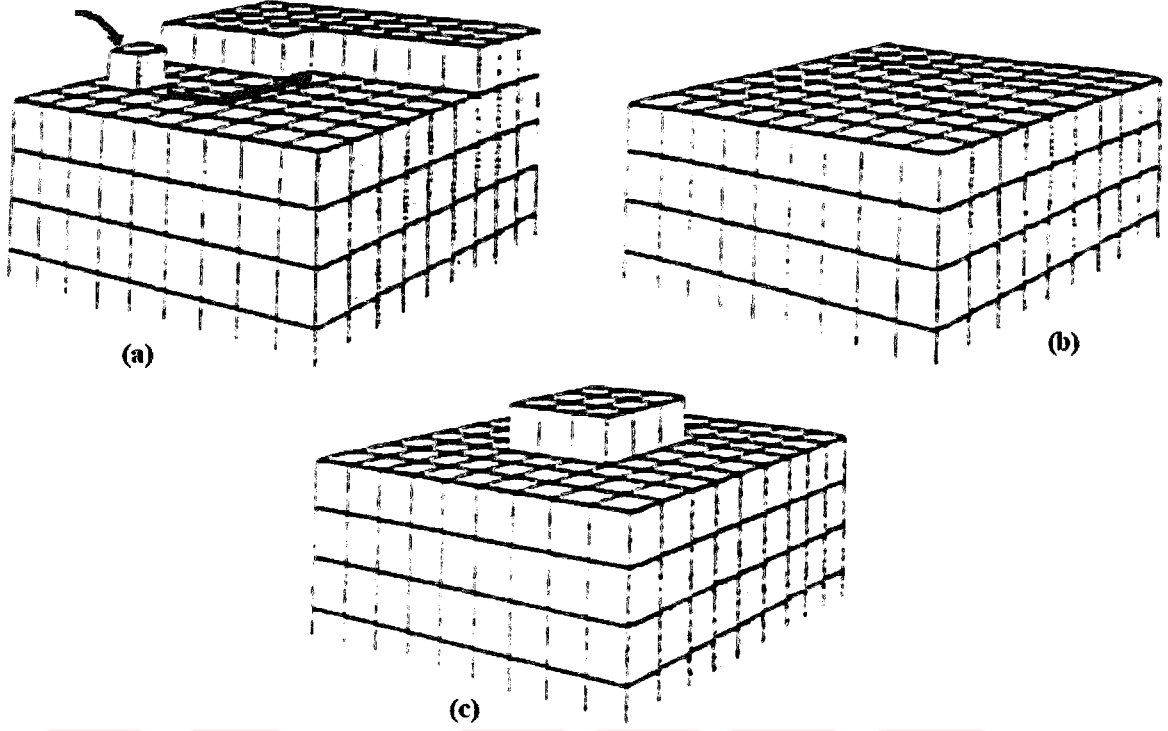
Mükemmel bir kristal yüzey yapısının adımlar, köşeler (kink), basamaklar ve delikler içermesi gerektiğini Frenkel belirtmiştir (Şekil 2.2) (Koutsoukos, 1980).



Şekil 2.2 İdeal kristal yüzeylerini içeren adımlar, köşeler (kinkler), basamaklar ve delikler (Koutsoukos, 1980).

1920 ile 1949 yılları arasında geliştirilen kristal yüzey büyüme atomik teorilerinde, kristallerin mükemmel olduğu ve bir yüzün büyümesinin molekülerin eklenmesi yoluyla ilerlediği öne sürülmüştür (Şekil 2.3a). Basamak yüzeyler kaybolduğu zaman (Şekil 2.3b), kristal büyüme, tamamlanmış yüzeylerin üzerindeki yeni tabakaların iki boyutlu çekirdeklenmesi tarafından sürdürülür (Şekil 2.3c). Gibbs-Volmer teorisine göre, kristallenecek katı madde molekülleri kristal yüzeyine vardıklarında derhal kristal kafesine yerleşmezler. Buna karşılık serbestlik derecelerinden birini kaybeder ve kristal yüzeyi üzerinde serbestçe göç ederler. Böylelikle çözeltiyle yüzeydeki tabaka arasında dinamik bir denge oluşur. 1 nm ile 10 nm arasında bir kalınlığa sahip olan üçüncü faz olarak da adlandırılan bu adsorpsiyon tabakası, kristal büyümesi ve ikincil çekirdeklenmede önemli rol oynar.

Atomlar, iyonlar ve moleküller kristal kafesine çekim kuvvetinin en fazla olduğu aktif merkezlerden bağlanırlar. İdeal koşullarda tüm yüzey kaplanıncaya kadar bağlanma devam eder (Mullin, 1993).



Şekil 2.3 Yüzey çekirdeklenme yolu ile kristal büyümesi (Mullin, 1993)

a) İstenilen pozisyona hareket b) Tamamen kaplanmış bir yüzey c) Yüzey çekirdeklenmesi

Bir kristalin büyüme hızı, adsorpsiyon tabakasının oluşum hızına ve katı madde moleküllerinin kristal kafesine bağlanma hızına bağlıdır.

Kristal büyüme hızı sıcaklık, aşırı doymunluk, kristal boyutu ve karıştırma hızı pek çok değişkene bağlıdır. Bu yüzden de büyüme hızını açıklayan genel bir ifade yoktur. Kristal büyüme hızı, R_G ($\text{kg/m}^2\text{saat}$), kütle birikim hızı olarak tanımlanabilir.

Çok küçük kristaller içeren çok partiküllü bir sistemin kristal büyüme hızları genelde denklem (2.13)'de olduğu gibi güç yasaları ile yorumlanır.

$$R_G = -\frac{dc}{dt} = k_G SA(C_t - C_{eq})^n \quad (2.13)$$

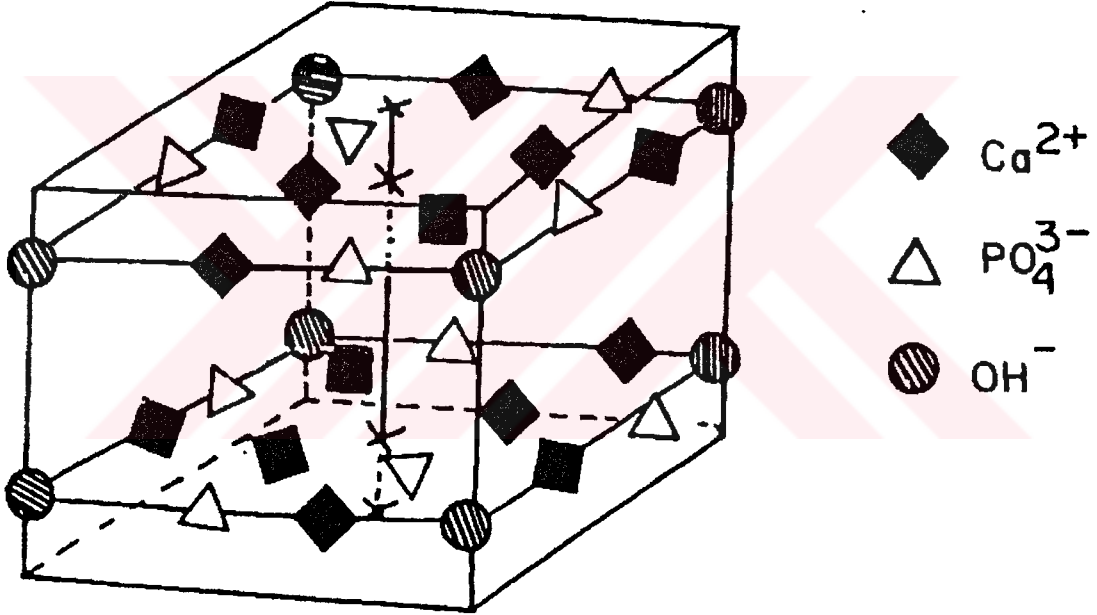
Burada k_G , büyüme hızı sabiti, SA , kristalin yüzey alanı, C_t , t zamanında aşırı doymun çözeltisindeki katı konsantrasyonu, C_{eq} , katının denge doymunluk konsantrasyonu ve n , reaksiyon mertebesidir (Koutsoukos, 1980)

3. HİDROKSİAPATİT KRİSTALİZASYONU

3.1 Hidroksiapatit (HAP) ve Önemi

Kimyasal formülü $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ olan hidroksiapatit fizyolojik şartlar altında en kararlı kalsiyum fosfat tuzudur. Hidroksiapatitin bileşimi yapısı omurgalı hayvanların sert dokularının mineral bileşimine oldukça benzemektedir. Vücut sıvısı normal fizyolojik koşullar altında hidroksiapatit ile aşırı doygunudur. Bu nedenle hidroksiapatit üretimi ve çözülmesi; kemik ve böbrek taşı oluşumu gibi tıbbi alanlarda önemli bir yer almaktadır. Ancak biyolojik apatitin oluşum mekanizması hala tam olarak açıklanamamıştır (Ito ve Onuma, 2003).

$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ formülünü dikkate alırsak, birim hücrede aşağıdakiler vardır:

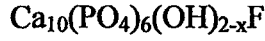


Şekil 3.1 Ca, OH ve PO₄ atomlarının genel düzeni (Koutsoukos, 1980)

1. On kalsiyum atomu, bunlardan altısı birim hücreye ait olup merkezdeyken, diğer çevredeki sekizi ise komşu birimle paylaşılmış durumda olduğundan, sadece dördü bu birim hücreye aittir.
2. Altı fosfat iyonundan ikisi merkezde olup, sekizi ise komşu dört birimle paylaşılmış durumda olduğundan, sadece dördü bu birim hücreye aittir.
3. İki hidroksil iyonu. Birim hücrenin dört köşesinde toplam sekiz birim hücre tarafından paylaşılmış durumda olan sekiz hidroksil vardır (Şekil 3.1).

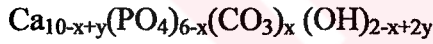
Kafesteki Ca:P:OH 'in molar oranları sabittir ve 5:3:1'dir. Bu oran kemiğin saf kristal içeriğinin temelidir. Hidroksiapatitler diş minesinin inorganik bileşeni için de bir model olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte, diş minesi hidroksiapatitlerde olmayan değişik önemli maddeleri de içermektedir (Koutsoukos,1980).

Hidroksiapatit yapısında bulunan Ca^{2+} ve PO_4^{3-} iyonları ve OH^- grupları çevresinde yer alan diğer iyonlar ile yer değiştirebilir. Bu iyonlara en iyi örnek flor içerikli apatitleri oluşturan flordur.



$$0 < x < 2$$

Bir diğer iyon ise hidroksiapatit ile birleştiği zaman değişik kimyasal formüllerde karbonat apatitleri veren karbonattır (CO_3^{2-}). Karbonat apatitlerden ikisinin kimyasal formülü aşağıdaki gibidir:



$$0 < x < 2$$

$$0 < y < 1/2x$$

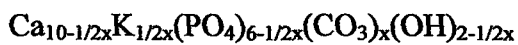
Karbonat iyonu birinci formülde hidroksiapatit yapıdaki sadece OH grubunun bir kısmının yerini alırken, ikinci formülde PO_4 ve OH grubunun her ikisinin de bir kısmının yerini alır.

Sodyum-karbonat iyonlarının ya da potasyum-karbonat iyonlarının birleşmesi ile oluşan hidroksiapatitler daha yaygın olarak bulunurlar.



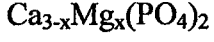
$$0 < x < 3$$

$$0 < y < x$$



$$1 < x < 3$$

Magnezyum iyonları β -trikalsiyum fosfatın kararlı bir yapı olmasını sağlar. Magnezyum içerikli β -trikalsiyum fosfat:



$$0 < x < 2/3$$

Biyomedikal alanda ilgi olarak kemik apatitine benzerliği nedeniyle karbonat apatitler ilk sıradadır. Daha sonra sırası ile sulu çözeltilerde düşük çözünürlüğe sahip olduğu için flora apatitler ve saf trikalsiyum fosfata göre daha kararlı olduğu için magnezyum trikalsiyum fosfat gelmektedir (Groot vd, 1990). HAP yapısına giren iyonlar kristalin morfolojisini, kristalinitesini, kristal kafes sabitlerini ve kararlılığını etkileyebilir (Bigi, vd., 1995).

Yapılan araştırmalarda kemiklerde hidroksiapatitlere ilaveten önemli miktarda amorf kalsiyum fosfat olabileceği ihtimali ortaya çıkmıştır. Kireçlenmiş dokuların biyolojik mineralleşme mekanizmasının molekül şartlarında gösterilme çabaları, iyonların kan ve iskelet dokuları arasındaki dolaşımı hidroksiapatitlerin sulu süspansiyonlarının fiziksel-kimyasal modellerine dayanmaktadır. Önceki çalışmalar hücre sel sıvılarda kalsiyum ve fosfatın normal seviyelerinin, kemik mineralleri ve sentetik apatitlerin kendiliğinden çökmeleri için gerekenden önemli biçimde daha az olduğunu göstermiştir. Serum sırf bunun için yarı kararlı süper doymuş kalsiyum fosfat çözeltisi olarak bilinir (Koutsoukos, 1980).

Birçok durum için, modern teknoloji içerisinde hidroksiapatit oluşumunda önemli bir nokta; doku içerisine yerleştirilmiş biyomalzemelerin yüzeyinde hidroksiapatitin çekirdeklenmesi ve bunu takiben büyümesinin biyomalzemelerin performansını ve hatta ömrünü belirlemesidir. Kemik dokularının onarımı için kullanılan biyomalzemelerde; kemik ve biyomalzeme arasında direk bağlanmaya neden olan biyomalzeme üzerinde hidroksiapatitin oluşumudur. Diğer yandan yapay kan tankları, yapay kalp vanaları gibi kan ile temas eden biyomalzemelerde hidroksiapatit oluşumundan kaçınılmalıdır. Kemik ve kemik bağlayıcı biyomalzeme arasındaki ara yüzeyler üzerinde yapılan araştırmalar, sulu çözelti içerisinde biyomalzeme yüzeyini kaplayan kemik benzeri bir apatitin oluşturulması için çeşitli tekniklerin geliştirilmesini sağlamıştır (Ito ve Onuma, 2003).

Literatürde hidroksiapatit tozunun hazırlanmasında farklı metotlar kullanılmıştır. Elde edilen hidroksiapatit tozunun morfolojisi, stokiometrisi, kristalinitesi ve kristal boyut dağılımı biyomedikal ve malzeme biliminde önemlidir. Bu özellikler fazın ısıl kararlılığı, mekanik sağlamlığı ve çözünme davranışını etkilediğinden zorunlu olarak biyomalzemenin kalitesini de etkiler. Bu nedenle seçilen metot bu özelliklere göre belirlenir. Biyolojik apatitler non-stokiometriktir. Yüksek spesifik yüzey alanına, küçük partikül boyutuna, homojen boyut dağılımına ve düşük aglomerasyon derecesine sahip yoğun hidroksiapatit seramikleri kemiğin

yerini alacak pratik uygulamalarda tercih edilebilir (Gomez-Morales, vd., 2001, Kong vd., 2002).

Hidroksiapatit çok farklı alanlarda büyük ilgi gören bir bileşendir. Kemik mineraline kimyasal benzerliği ve yapısı ile özellikle biyomalzeme alanında çok önemlidir. Zehirsiz olması ve sert ve yumuşak dokulara yüksek uyumluluğu hidroksiapatiti biyomalzeme olarak üstün kılan özellikleridir. Düşük Ca/P oranına sahip hidroksiapatit yüksek sıcaklıklarda elektriğe duyarlıdır. Ayrıca küçük partikül boyutu ve yapışkan olmadan suyu adsorbe edebilme yeteneği ile toz halindeki katıların kekleşmesini önleme ve katıların akışında düzenleyici olarak önemli ticari uygulamalara sahiptir (Lazic, vd., 2001, Kong vd.). Günümüzde hidroksiapatitin kullanımı değişik alanlarda da araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda hidroksiapatitin, kataliz ve adsorban olarak önemli kullanım alanları belirlenmiştir (Smahi vd., 2003, Badillo-Almaraz ve Ly, 2002).

Bazı ana hidroksiapatit uygulamaları:

1. Ortopedik ve diş metal implantlarının yüzey kaplaması ticari olarak en çok kullanılan metottur. Hidroksiapatitin kaplanması hem implant yüzeyinde kemik dokusu oluşum prosesini ilerletir, hem de fiziksel engelleyici gibi davranarak serbest kalan metal iyonlarını azaltır.
2. Hafif konik parçaların yerleştirilmesi, kemik kusurlarının tamiri, kulak implantı gibi amaçlar için biyoseramiklerin hazırlanması.
3. Kemik fraksiyonlarını iyileştirmek ve/veya iltihaplanmayı önlemek amacıyla biyoaktif moleküllerin adsorpsiyon/desorpsiyon özelliklerine dayanan kontrollü ilaç çözümü için ilaç taşıyıcılar hazırlanması (Lazic, vd. 2001).

3.2 Kalsiyum Fosfat Çözeltilerindeki Dengeler

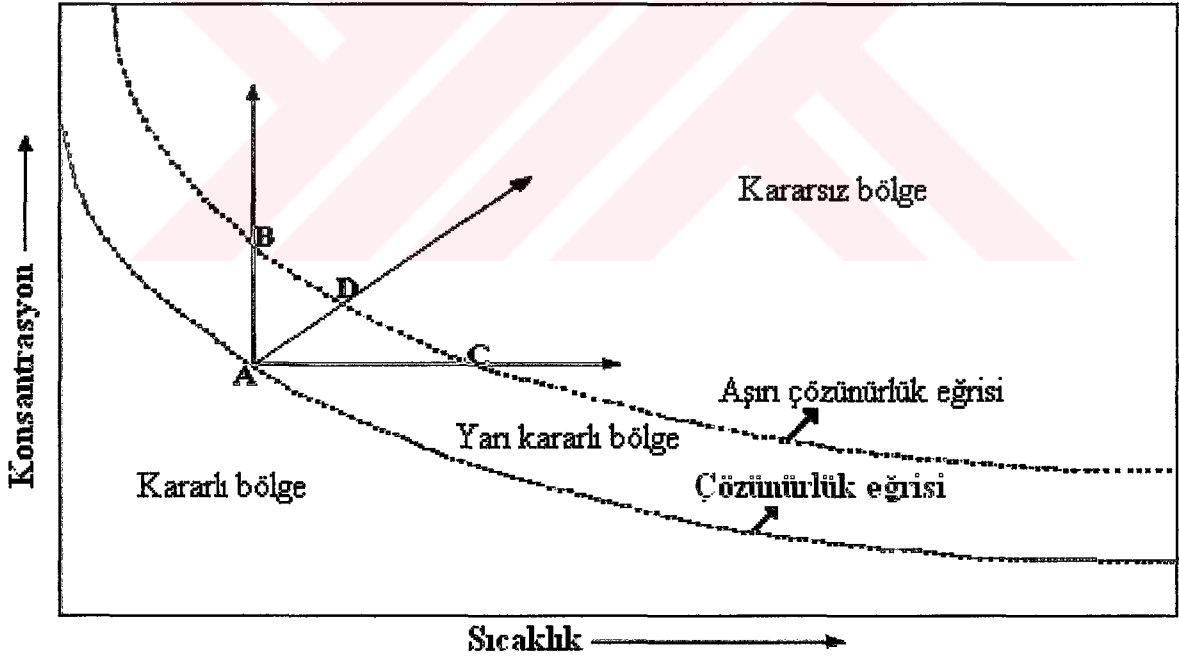
Katı bir madde kendi çözeltisi ile yeterli bir süre temasta bırakılırsa, söz konusu çözelti çözünmüş halde bulunan katıya göre doygun bir duruma erişir. Bu şekilde katı fazı ile dengede bulunan bir çözeltiye doygun çözelti denir.

Çözünürlük, az olmakla beraber her ne kadar tane büyüklüğüne ve basınca bağlı olarak değişse de esas olarak sıcaklığa bağlıdır. Özellikle iki faktörün etkisi önemsenecek kadar azdır. Dolayısıyla mevcut şartlar altında sıcaklıkta herhangi bir değişim olmadığı sürece katı ile sıvı faz arasında bir kütle aktarımı gerçekleşmez. Sıvı fazdan katı faza bir kütle aktarımı

gerçekleşmesi için bir itici güce ihtiyaç vardır. Bu da, çözelti konsantrasyonunun kristal yüzeyinin sınırındaki doymuş çözümden daha derişik olması, yani aşırı doymuş olmasıdır.

Aşırı doymuş çözümler dengede olan bir çözümler olmadığından söz konusu çözümlerin denge durumuna erişmesi ancak kristalizasyon ile mümkündür (Sayan, 1995).

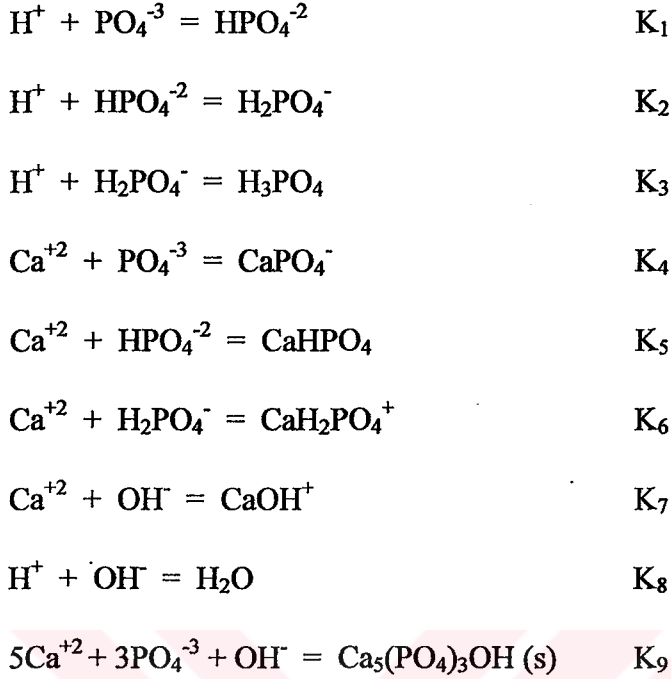
Şekil 3.2’de sıcaklık-çözünürlük özellikleri ters olan az çözünür tuzların çözünürlük diyagramı verilmektedir. A noktasında çözümlen madde kendisini çevreleyen katı faz ile dengededir (doymuş çözümler). Sabit sıcaklıkta konsantrasyon değişimi (AB çizgisi), sabit konsantrasyonda sıcaklık değişimi (AC çizgisi) veya konsantrasyon ve sıcaklık değişimi (AD çizgisi) ile bu denge durumu etkilenir. Çözümlerin tekrar denge durumuna gelmesi için çözümlen maddenin fazlası çökecektir. Bununla birlikte kabuk oluşturan az çözünür tuzların pek çoğunun aşırı doymuş çözümleri sonsuz zaman süresinde kararlıdır. Çözünürlük eğrisi ve aşırı çözünürlük eğrisi arasında kalan bu bölgeye yarı kararlı bölge denir. Bu bölgede kendiliğinden çökme mümkün değildir. Ancak aşırı kristal ilavesi ile aşırı kristal üzerinden kristalin büyümesi gerçekleştirilebilir.



Şekil 3.2 Az çözünür tuzların çözünürlüklerinin sıcaklık ve konsantrasyon ile değişimi [1]

Dengeden eşik bir değerden fazla sapma olursa aşırı çözünürlük eğrisine ulaşılır ve gecikme zamanı gözlenerek veya gözlenmeden kendiliğinden çökme gerçekleşir. Aşırı doymuşluk eğrisi ortamda yabancı partiküllerin bulunması, karıştırma hızı, sıcaklık ve pH gibi pek çok faktöre bağlıdır [1].

Az çözünebilir kalsiyum fosfat tuzlarının çözeltilerinde olması muhtemel dengeler aşağıdaki gibidir (Dalpi, vd., 1993):



Çözeltideki serbest konsantrasyonlar, kütle denklığı denklemlerinden hesaplanır:

$$T_{\text{Ca}} = [\text{Ca}^{+2}] + [\text{CaH}_2\text{PO}_4^+] + [\text{CaHPO}_4] + [\text{CaPO}_4^-] + [\text{CaOH}^+] \quad (3.1)$$

$$T_{\text{P}} = [\text{H}_3\text{PO}_4] + [\text{H}_2\text{PO}_4^-] + [\text{HPO}_4^{-2}] + [\text{PO}_4^{-3}] + [\text{CaH}_2\text{PO}_4^+] + [\text{CaHPO}_4] + [\text{CaPO}_4^-] \quad (3.2)$$

$$T_{\text{M}} = [\text{M}^{+2}] + [\text{MH}_2\text{PO}_4^+] + [\text{MHPO}_4] + [\text{MPO}_4^-] + [\text{MOH}^+] \quad (3.3)$$

Burada T_{Ca} toplam kalsiyum iyonu konsantrasyonunu, T_{P} toplam fosfat iyonu konsantrasyonunu, T_{M} ise çözeltide inhibitör olarak metal bulunması halinde iki değerli metal iyonu konsantrasyonunu ifade etmektedir.

Hidroksiapatit için termodinamik çözünürlük çarpımı, K_{sp} ifadesi aşağıdaki gibidir:

$$K_{\text{sp}} = [\text{Ca}^{+2}]_{\text{eq}}^5 [\text{PO}_4^{-3}]_{\text{eq}}^3 [\text{OH}^-]_{\text{eq}} f_2^5 f_3^3 f_1 \quad (3.4)$$

Burada eq alt simgesi denge halini ifade etmektedir. f_z , z değerli iyonun aktivite katsayısıdır.

Bu ifade şöyle de yazılabilir:

$$K_{\text{sp}} = a_{\text{Ca}(\text{eq})}^5 a_{\text{PO}_4(\text{eq})}^3 a_{\text{OH}(\text{eq})}$$

(3.5) Aktivite ifadesi aşağıdaki denklemlerle verilmektedir:

$$a_i = f_z c_i \quad (3.6)$$

Burada,

a_i : i bileşenin aktivitesi,

f_z : z değerli iyonun aktivite katsayısı,

c_i : i bileşenin molar konsantrasyonu.

Hidroksiapatitin iyonik çarpım (IP) ifadesi ise şöyle verilmektedir:

$$IP = a_{Ca^{+2}(aq)}^5 a_{PO_4^{-3}(aq)}^3 a_{OH^-(aq)} = [Ca^{+2}]_t^5 [PO_4^{-3}]_t^3 [OH^-]_t f_2^5 f_3^3 f_1 \quad (3.7)$$

Burada t alt simgesi, herhangi bir t anını ifade etmektedir.

z değerli iyonların aktivite katsayıları, f_z Debye-Huckel denkleminin genişletilmiş formundan bulunur (Sheehan, 1981):

$$-\log f_z = Az^2 \left[\frac{I^{1/2}}{(1 + I^{1/2})} - 0.3I \right] \quad (3.8)$$

Burada,

I : İyonik kuvvet

f_z : z değerli iyonun aktivite katsayısı

z : İyonun değeri

A : Debye-Huckel parametresi (37°C'de A=0.5230)

İyonik kuvvet I, denklem (3.9)'dan hesaplanabilir:

$$I = \frac{1}{2} \sum_i c_i (z_i)^2 \quad (3.9)$$

Burada,

c_i : i bileşenin konsantrasyonu

z_i : i bileşenin yükü

Aşırı doymun çözeltilerden mineral oluşması için gerekli sürücü güç olan Gibbs serbest enerjisindeki değişim, ΔG aşağıdaki denklemle verilmektedir:

$$\Delta G = -\frac{1}{u} RT \ln \left(\frac{IP}{K_{sp}} \right) \quad (3.10)$$

u : Mineraldeki toplam iyon sayısı

IP : İyonik çarpım

K_{sp} : Termodinamik çözünürlük çarpımı

R : Gaz sabiti=8.314 J/molK

T : Mutlak sıcaklık (K)

Bu denklik HAP minerali için denklem (3.11)'deki gibi ifade edilir:

$$\Delta G = -\frac{1}{9} RT \ln \left(\frac{IP}{K_{sp}} \right) \quad (3.11)$$

Denklem (3.11)'de kullanılan 9 rakamı, HAP'daki iyon sayısını ifade etmektedir.

Çözelti aşırı doyumluğu, Ω aşağıdaki denklemle verilmektedir:

$$\Omega = \frac{IP}{K_{sp}} \quad (3.12)$$

Doygunluk indeksi, SI ifadesi denklem (3.13) ile verilmiştir:

$$SI = \log \Omega = \log \left(\frac{IP}{K_{sp}} \right) \quad (3.13)$$

Doygunluk indeksi, SI değeri eğer negatif ise; sistem doyumluğun altında, sıfır ise; sistem katı ile dengede, pozitif ise; sistem aşırı doyum durumdadır.

Herhangi bir mineral için relatif aşırı doyumluk değeri, σ , denklem (3.14) ile verilmektedir:

$$\sigma = \frac{[IP^{1/v} - (K_{sp})^{1/v}]}{(K_{sp})^{1/v}} = \Omega^{1/v} - 1 \quad (3.14)$$

Burada v, mineraldeki toplam iyon sayısıdır. HAP minerali için bu denklem (3.15)'deki gibi olur:

$$\sigma = \frac{[IP^{1/9} - (K_{sp})^{1/9}]}{(K_{sp})^{1/9}} = \Omega^{1/9} - 1 \quad (3.15)$$

Kristalizasyon hızı relatif aşırı doyumluk değeri ile değişmektedir. Kristalizasyon hızının aşırı doyumlukla nasıl değiştiği denklem (3.16) ile verilmiştir (Koutsopoulos, vd., 2000).

$$R_{HAP} = k_G \sigma^n \quad (3.16)$$

R_{HAP} : HAP kristalizasyon hızı

k_G : Hız sabiti

s : Kristal yüzeyindeki aktif büyüme bölgelerinin sayısının fonksiyonu

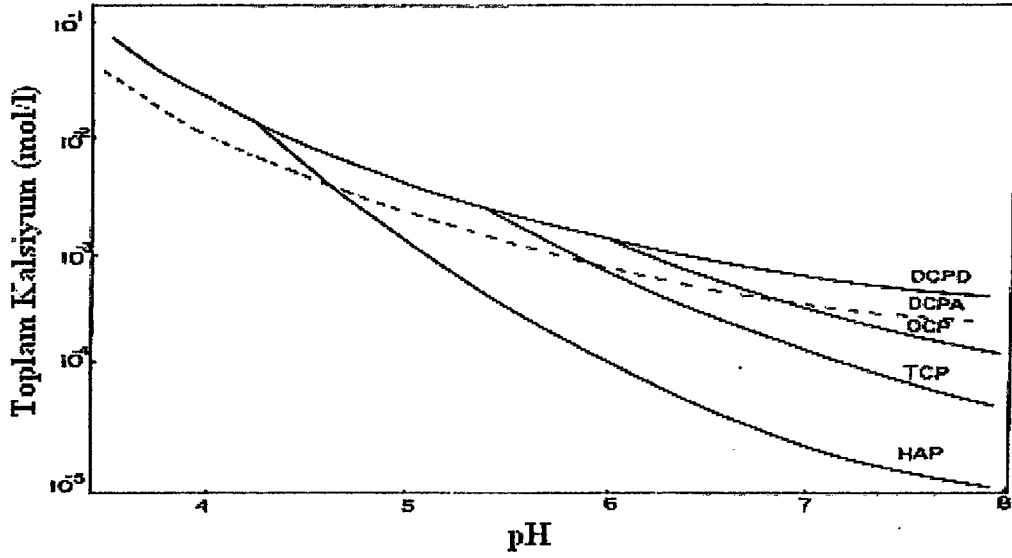
n : Kristalizasyon prosesinin mertebesi

3.3 Çözeltide Hidroksiapatit Kristalinin Oluşum Kinetiği

Atık sudan fosforun geri kazanımı, sudaki fosfat türlerinin katı hale dönüşümü ile gerçekleştirilir. Çözelti aşırı doyumluğuna bağlı olarak kalsiyum fosfatlar termodinamik açıdan kararsız amorf kalsiyum fosfattan başlayarak, dikalsiyum fosfat dihidrat ($CaHPO_4 \cdot 2H_2O$, DCPD), oktakalsiyum fosfat ($Ca_4H(PO_4)_3 \cdot 2,5H_2O$, OCP) ve en kararlı mineral fazı hidroksiapatiti ($Ca_5(PO_4)_3OH$, HAP) oluşturabilir (Amjad, 1990, Klepetsanis, vd., 2000, Liu ve Nancollas, 1997). Oluşan fazlar, suda çözünen bileşiklerin kinetik etkileri ve kalsiyum fosfat tuzu oluşumuna ait kinetikler tüm etkili parametrelerin kontrol altında tutulduğu deneyler yoluyla modellenir. Bu, değişen aşırı doyumluklarda hızla çözünen geçici fazların belirlenmesine izin veren sabit aşırı doyumluk yöntemiyle gerçekleştirilebilir. Nötral pH'a yakın değerlerde hidroksiapatitin gelişimi, yüzey kontrollü mekanizma yoluyla ilerler. Suda çözünen safsızlıklar, aktif büyüme merkezlerinde adsorplanma yoluyla kristalizasyon prosesini geciktirir. Buna bağlı olarak uygun adsorpsiyon prosesinin modellenmesi açısından değişik katkı maddelerinin etkisi değerlendirilebilir.

Sulu çözeltilerde kalsiyum fosfat tuzlarının oluşumu aşırı doyumluğun sağlanmasının ardından gerçekleşir. Aşırı doyumluk çözeltinin kalsiyum ve fosfat içeriğinin ve/veya pH'ın artırılmasıyla meydana gelebilir. Bundan başka sıcaklık artışı da çözelti aşırı doyumluğunun oluşmasına katkıda bulunur. Çünkü kontrollü olarak çözülebilir kalsiyum fosfat tuzları ters çözünlüğe sahiptir. Aşırı doyumluğun gerçekleşmesinin ardından çekirdeklenme meydana gelir. Çekirdekler kritik bir büyüklüğü aştıkları anda büyürler [1].

Çözelti aşırı doymunluğuna bağılı olarak kalsiyum fosfat sistemleri için 4 bölge tanımlanabilir. Bu bölgeler Şekil 3.2’de gösterilmiştir.



Şekil 3.3 37⁰C'deki kalsiyum fosfat fazların çözünürlük izotermi [1]

Son yıllarda aşırı doymuş çözeltilerden çözünürlüğü az olan toprak alkali metal fosfatların çökmesi ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalar genellikle başlangıç reaksiyon çözelti karışımını kontrol etmek amacıyla yapılmasına rağmen bu deneylerden sonuç almak çok zordur. Bunun nedeni çözeltilerde katı fazların şans eseri çekirdek oluşturduğu yabancı parçaların olabileceği ihtimalidir. Bütün bu zorluklardan kaçınmak için durgun ortamdaki iyi karakterize edilmiş aşırı kristalin kristal gelişimini incelemek gerekir. Bu tür çözeltiler günlerce kararlı kalabilir, o zaman da yeni ilave edilen aşırı kristalin gelişmesini incelemek için zamanla konsantrasyonun değişimi izlenmelidir (Koutsoukos, vd.,1980).

Hidroksiapatit için çok düşük aşırı doymunlukta büyüme hızı ölçümleri; itici kuvvetin bir fonksiyonu olan lineer oluşum hızının, aynı aşırı doymunlukta 5 ile 6.5 arasında değişen pH değerlerinde, 7 ile 8.5 arasında değişen pH değerlerinden farklı olduğunu göstermektedir. Bu pH aralıkları içinde pH değeri yaklaşık 7 olan çözeltilerde hidroksiapatitin sıfır yük noktasında olduğu deneysel olarak kanıtlanmıştır. Bu pH değerlerinin üzerinde ve altında hidroksiapatit büyüme kinetiğinde meydana gelen değişimlerin yorumlanabilmesi yüzey yüklenmesinin kristalizasyon üzerindeki etkisinin aydınlatılmasını gerektirebilir. Büyüme hızının benzer bir şekilde pH'a bağımlılığı dikalsiyum fosfat dihidrat oluşumu içinde belirtilmiştir (Ito ve Onuma, 2003).

Nötral ve alkali pH aralıklarında kalsiyum fosfat fazın oluşumu, termodinamik olarak kararlı hidroksiapatitin ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, HAP) oluşumundan önce yarı kararlı amorf fazın oluşumu üzerinde ilerlediği gözlenmiştir. Öncü amorf kalsiyum fosfatın ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, ACP) yarı kararlılık zamanı aşırı doygunluk derecesi, sıcaklık, pH v.b. gibi çalışma şartlarına çok bağlıdır. Ayrıca bazı katkı maddelerinin ilavesi ile de ACP kararlı hale getirebilir (Amjad, 1990).

Çözeltinin pH'ına ve sudaki kalsiyum ve fosfat konsantrasyonuna bağlı olarak bir kaç faz oluşabilir. 100°C 'den düşük sıcaklıklarda oluşabilen kalsiyum fosfat fazları çözünürlük derecelerine göre sırasıyla; dikalsiyum fosfat dihidrat ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, DCPD), ortokalsiyum fosfat ($\text{Ca}_4\text{H}_2(\text{PO}_4)_3 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$, OCP) ve hidroksiapatittir ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, HAP) (Amjad, 1987a).

Kalsiyum fosfat biyoseramikler klinik gibi pratik uygulamalarda su (ve vücut sıvısı içindeki diğer bileşenler) ile temas halinde olduğu için kalsiyum ve fosfat kompozit metaryallerin sulu ortamlarda kararlılığını koruyabilmesi çok önemlidir. Genellikle yüksek sıcaklıklarda sinterleşme ile bazen de su buharının uzaklaştırılması ile elde edilen kalsiyum fosfatlar oda sıcaklığında kararlı yapıdadırlar.

Oda sıcaklığında sulu çözeltilerde kararlı olabilen sadece iki kalsiyum fosfat malzeme vardır. En kararlı yapıyı çözeltinin pH'ı belirler. Çözelti pH değeri 4.2'den küçük ise dikalsiyum fosfat, büyük ise hidroksiapatit en kararlı fazdır (Şekil 3.2). Bu durum termodinamik dengenin karmaşık bir hal almasına neden olmaktadır. Sadece dikalsiyum fosfat ($\text{pH} < 4.2$) veya hidroksiapatit ($\text{pH} > 4.2$) sulu çözeltilerle temasta bulunabilecektir (Groot, vd., 1990).

Şekil 3.2'yi incelediğimizde, sistemin dengede olmasını sağlamanın ne kadar önemli olduğu görülmektedir. Çünkü, bu denge bize çözünebilir termodinamik ürünleri kullanmamıza izin verir. Katı fazların karakterlerini belli etmek için kinetik faktörler, dengedeki çözünürlük verilerini bilmekten daha çok önemlidir. HAP kristalinin kinetik incelenmesi, başka fazlar oluşturabilen doymuş çözeltilerde ve sadece HAP fazı oluşturan düşük doymuş çözeltilerde yapılmıştır.

Reaksiyon sürecinde kristal kafes iyonlarının konsantrasyonunda fark edilir derecede azalma olması kristalin stokiometrisini bulmayı zorlaştırır. Konsantrasyonların azalmasıyla oluşan daha sonra tekrar çözünen farklı fazlara rağmen, her aşamada doymuş çözeltiler durgun ortamda olabilirler.

Çoğu zaman, kararlılığı artırmak için doygunluk artırılır bu da büyük konsantrasyon farkı

oluşması demektir. Fakat bu olay çökme prosesinin mekanizmasında değişim yapar. Diğer problem ise, çökme hızını doğru tespit etmek için, pH ve Eh stat yöntemlerinin yeterli olmamasıdır. Nispeten yüksek doymuş çözeltilerin çöktürülmesi çalışmalarında, çoğu zaman dalgalanma gözlenir. Bu da ilk hızı bulmayı zorlaştırır. Diğer taraftan nispeten düşük doymuş çözeltilerde konsantrasyon değişimi çok az olduğundan, kristalizasyon hızındaki kesin farkları görmek çok zordur (Koutsoukos,1980).

Kristalizasyon proseslerinde ortamdaki eser miktardaki safsızlıkların bile prosesi etkilemesinden dolayı tekrarlanabilir sonuçlar elde etmek zordur. Büyüme hızının ölçülmesi tekrarlanabilirliği yüksek sabit bileşim yaklaşımının kullanımı ile daha iyi mümkün olmaktadır. İlk katı fazın oluşumunun gözlemlendiği ve reaksiyon kinetiğinin incelendiği kristalizasyon proseslerinde bütün çözelti konsantrasyonlarının sabit kalmasını sağlamak, kristal büyüme hızının çok geniş bir aşırı doymuluk aralığında çalışılmasına olanak vermektedir. Bu metot özellikle kristal büyüme mekanizmasının incelenmesinde belirli bir aşırı doymuluk aralığında reaksiyonun derecesi çok değiştiğinden, çok gerekli olmaktadır (Dulas vd.,1991).

3.4 Katkı Maddelerinin HAP Kristalizasyonu Üzerindeki Etkileri

Aşırı doymuluk, çekirdeklenme için itici kuvvettir. Bir çözeltide aşırı doymuluk; sıcaklık değişimi, pH değişimi, çözelti konsantrasyonunun değişimi ile oluşturulabilir.

Sulu çözeltilerin aşırı doymuluğunun değiştirilmesine dayanan geleneksel kristal büyütme metotları ile genellikle kristal yapının morfolojisi, oriyantasyonu, ve boyutlarını kontrol etmekte tutarlı sonuçlar elde edilememektedir. Moleküler seviyede şu ana kadar açıklanamamış olay aşırı doymuş çözeltilerden katı kristale faz transferinin nasıl gerçekleştiğidir (Nyvlt ve Ulrich, 1995).

Diğer yandan bazı moleküllerin kristalizasyon prosesinin kontrolünde büyük rol aldığı bilinmektedir ve bu konuya biyomineralizasyon alanında yapılan çalışmalar ışık tutmaktadır. Biyomineralizasyonda inorganik kristaller organik doku matrisinin kontrolünde oluşmaktadır. Bu kontrol, çözeltide büyüyen kristalin bazı yüzeylerine bağlanma özelliğine sahip ve kristal büyümesini engelleyebilen maddelerle gerçekleştirilmektedir (Westbroek ve De Jong, 1983). Pek çok biyolojik sistemlerde çekirdek oluşum prosesinin kontrolünde, çekirdek molekülleri üzerindeki spesifik bölgelerin varlığının kritik bir rol aldığı düşünülmektedir. Böylece bir grubu kristal yüzeyine bağlanmış ve diğer grubu çözelti içinde bulunan organik makromoleküllerin inorganik fazın özelliklerini etkileyeceği ve kontrollü olarak birikmesini

sağlayacağı düşünülmektedir.

Kristal büyüme hızını yavaşlatmada katkı maddelerinin etkisi büyüme (veya çözünme) bölgelerindeki adsorpsiyona bağlıdır. Adsorplanan moleküller arasında hiçbir yanal etkileşim olmadığını ve inhibitör (engelleyici) moleküllerinin kristal yüzeyler üzerinde aktif büyüme bölgelerindeki adsorpsiyonunun, kristal büyüme hızında düşüşe neden olduğunu kabul edersek; kinetik sonuçlar Langmuir modeli ile açıklanabilir (Spanos ve Koutsoukos, 2001). Katı yüzeyler üzerindeki ideal gaz adsorpsiyonu için geliştirilmiş olan Langmuir modeli, metal iyonlarının ve kristal yüzeylerdeki kristal büyümeyi engelleyici diğer kimyasal bileşiklerin adsorpsiyonunu tanımlamak için de kullanılmaktadır.

Çözeltideki inhibitör moleküllerinin kristallerin adsorpsiyon bölgelerine bağlanma hızı, bunların o bölgelere çarpma hızına bağlıdır. Bu hız, uygun bölgelerin sayısı ile çözeltideki reaktif moleküllerinin konsantrasyonunun çarpımı ile doğru orantılıdır. Dengedeki bu modele bağlı olarak adsorpsiyon ve desorpsiyon hızları birbirine eşittir.

$$k_{ads}(1-\theta)C = k_{des}\theta \quad (3.17)$$

C : Çözeltideki inhibitör konsantrasyonu (mol/l)

k_{ads} : Spesifik adsorpsiyon hız sabiti

k_{des} : Spesifik desorpsiyon hız sabiti

θ : Kristal yüzey üzerinde inhibitör molekülleri tarafından kaplanan aktif büyüme bölgelerin fraksiyonu

İnhibitörsüz kristalizasyon hızını R_0 , inhibitör varlığında hız değerini R_i kabul edersek;

$$R_i = R_0(1-\theta) \text{ olur.} \quad (3.18)$$

(3.17) denkliği kullanılarak aşağıdaki denklem elde edilir.

$$\frac{R_0}{R_0 - R_i} = 1 + \frac{k_{des}}{k_{ads} C_i} \quad (3.19a)$$

Ve ya;

$$\frac{R_0}{R_0 - R_i} = 1 + \frac{1}{k_{aff} C_i} \quad (3.19b)$$

(3.19b) denkliği, bu modelde $R_0/(R_0-R_i)$ ve $1/C_i$ arasında doğrusal bir ilişkinin olduğunu

göstermektedir. k_{ads}/k_{des} değeri doğrunun eğiminden bulunabilir. k_{ads}/k_{des} oranı, 'afinite sabiti' olarak adlandırılabilir, fakat bu bir denge sabiti değildir. k_{ads} değeri büyük veya k_{des} değeri küçük ise, adsorban molekülün substrata olan görünür çekimi yüksek olacaktır.

Hidroksiapatit ile ilgili yapılan çalışmalarda, aşırı doymuş çözeltilerde bulunan katkı maddelerinin (birtakım amino asitler, metaller, homopolimerler, kopolimerler vb.) HAP kristal büyüme hızları üzerindeki etkisi incelenmektedir. Yapılan çalışmalarda inhibitör yokken kristal büyüme hızının, çözelti aşırı doymuşluğunun bir fonksiyonu olduğu ve parabolik bağlılık sergilediği bulunmuştur.

Engelleyici etki, artan inhibitör konsantrasyonuyla artış göstermektedir. Bu, iki durumla ilgili olabilir:

- Çözeltide, inhibitörün kalsiyumla veya fosfatla iyon çiftleri oluşturması ve bu suretle itici gücün (yani kristal oluşumu için gerekli aşırı doymuşluk derecesinin) azalması,
- İnhibitörün adsorpsiyon yoluyla kristal büyüme noktalarını bloke etmesi.

Eğer inhibitör konsantrasyonları çok düşükse ilk durumda bahsedilen iyon çiftlerinin oluşumuna kalsiyum ya da fosfatın katkısı çok az olacaktır, dolayısıyla HAP oluşumu için çözelti aşırı doymuşluğunun derecesinde belirgin bir değişim gerçekleşmeyecektir. Böyle durumlarda inhibitörün engelleyici etkisi, HAP yüzeyinde adsorplanması ve bunun ardından aktif büyüme noktalarını bloke etmesine bağlanabilir (Amjad, 1987b, Koutsopoulos, vd., 2000).

Polimerik katkı maddeleri; kristal yüzeye adsorplanan grup ve kristali kararlı hale getiren grup olmak üzere iki fonksiyonel gruptan oluşmaktadır [2].

Şekil 3.4'te etilen oksit-akrilik asit blok kopolimerlerinin kristal yüzeyine adsorpsiyonu şematik olarak gösterilmektedir.



Şekil 3.4 EO-b-AA kopolimerinin kristal yüzeyinde büyüme basamaklarına tercihli adsorpsiyonu

4. HAP KRİSTALİZASYON DENEYLERİNDE KULLANILAN KONTROL PROGRAMI

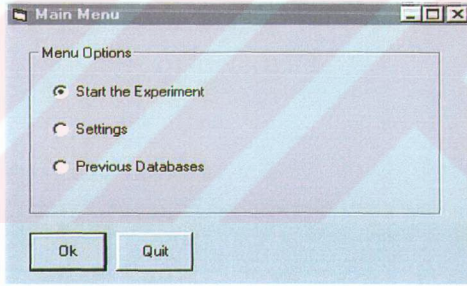
Kristalizasyon deneylerine başlamadan önce sabit bileşim kristalizasyon proseslerini incelemede kullanılacak olan bir bilgisayar programı Visual Basic 6.0 bilgisayar dili kullanılarak yazılmıştır (Balkan, 2001).

Kristalizasyon prosesi boyunca çöken iyonların çözelti bileşimini değiştirmesi nedeniyle çözeltinin pH değeri değişecektir. Bu değerler proses boyunca sabit tutulursa çözelti bileşimi sabit kalır ve böylece kristalizasyon kinetiği kolaylıkla incelenebilir. Bu program ile çözeltinin pH değeri sabit tutularak çözelti bileşiminin değişmemesi sağlanmıştır.

Programın başlangıcında bir giriş ekranı yer almaktadır. Giriş ekranı kapatılarak programa geçiş yapılır.

4.1 Ana Menü Ekranı

Programın ana menüsünde (Şekil 4.1) üç seçenek bulunur:



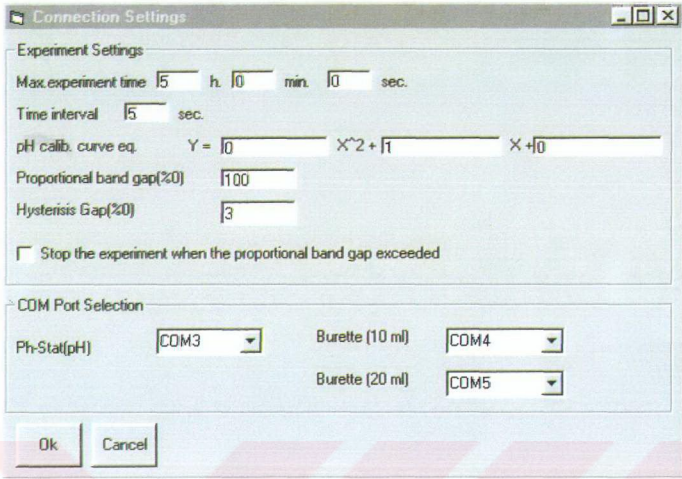
Şekil 4.1 Ana menü ekranı

a) Deneyi Başlat (Start the Experiment):

Bu seçenek ile doğrudan deney ekranına geçiş yapılır.

b) Ayarlar (Settings):

Program ve yapılacak deney ile ilgili değişkenlerin girilebildiği ekran (Şekil 4.2) yer almaktadır. Kullanıcı bu kısımda bilgisayar donanımı veya deneyle ilgili değişiklikleri yapabilmektedir.



Şekil 4.2 Program ayarları

- Maksimum deney süresi (Max. experiment time): Saat:dakika:saniye formatında girilen maksimum deney süresi ile deney süresi belirlenir. Belirlenen süre aşıldığında program deneyi otomatik olarak durdurur.
- Tekrar süresi (Time interval): Bilgisayarın deney cihazlarından kaç saniyede bir değer okuyacağını belirler.
- Kaydetme tekrarı (Plot interval): Ekrana yazılan değer kaç değer ortalamasından oluşturulduğunu belirler. Örneğin tekrar süresi 5 saniye ve kaydetme tekrarı 2 olan bir deneyde veriler ekrana 10 saniyede bir 2 değer ortalaması olarak yazılır.
- Kalsiyum kalibrasyon eğrisi (Calcium calibration curve equation): Çözeltilerin kalsiyum iyon miktarı özel kalsiyum iyon seçici elektrod ile milivolt (mV) olarak ölçülmüştür. Bu değeri konsantrasyon değerine (mg/l) dönüştürmek için; farklı konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanıp deneyin gerçekleştirileceği sıcaklıkta bu çözeltilerin mV değerleri ölçülerek bir kalibrasyon eğrisi oluşturulur.
- Histerisiz aralığı (Hysteresis gap): Kontrol aralığını belirleyerek programa önceden girilen değerden sapmaya göre büretlere aç-kapa kontrolün uygulanmasını sağlar. Optimum bant aralığı ön denemeler sonucunda belirlenmiştir.

- **Titrasyon hızı (Titration speed):** Bu parametre ile büretlerin titrant ekleme hızları ayarlanır. Programın oluşturulması esnasında istenen şartların sağlanabilmesi için ön kristalizasyon deneyleri yapılmış ve büretlerin optimum hız değerleri bulunmuştur. Kullandığımız büretlerin bir tanesi 20 ml'lik diğeri 10 ml'lik kapasiteye sahiptir. Her iki büretinde eşit miktarda titrant eklemesi gerektiğinden 20 ml'lik büretin hızı 10 ml'lik büretin hızının yarısı olarak atanır.
- **Kalsiyum okuma, pH okuma, kontrolün aktif hale getirilmesi:** İstenen değişkenin okunması ve kontrolün devre dışı bırakılıp sadece veri toplanması seçenekleri ilgili işaret kutularının seçilip seçilmemesi ile sağlanabilir.
- **İletişim kapısı seçimi (COM port selection):** Programa bağlı her bir cihazın kapı numaraları belirlenir.

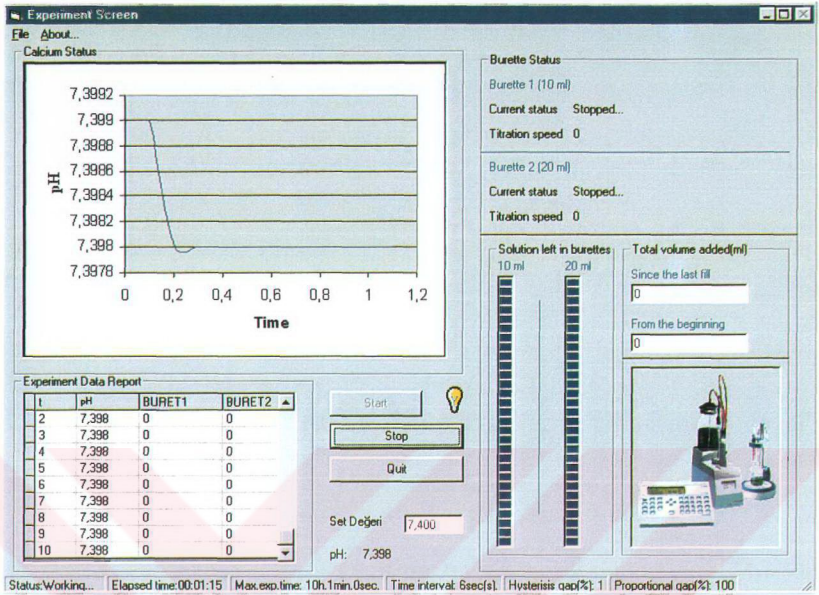
c) **Daha Önceden Yaratılan Veritabanları (Previous Databases):**

Daha önce kaydedilmiş deney verilerinin çağırılması

4.2 Kontrol Programının Çalıştırılması

Deney başlat seçeneği ile deney ekranı yüklenir (Şekil 4.3) ve program daha önce ayarlar ekranında kullanıcı tarafından belirlenmiş olan parametreleri çağırır. İlk olarak istenen iletkenlik veya pH değeri programa girilir. Hazırlık işlemlerinden sonra program kullanıcıdan yaratılacak veritabanı dosyası adını ister ve boş veritabanı dosyasını oluşturur. İkinci olarak kullanıcıdan MSEXcel dosyası ismini ister ve bir MSEXcel dosyası oluşturur.

MSEXcel bağlantılarının tamamlanması ile program deney döngüsüne girer ve deney başlar. Okunan iletkenlik veya pH değerinin önceden girilen değerden sapmasına göre büretlere aç veya kapa komutu gönderilir. Büret hızları her iki büretin eklediği miktarların eşit olması şartıyla set değerinden sapma derecesine bağlı olarak değişmektedir. Bütün değerler MSEXcel'e eşzamanlı olarak yazılır. Deney önceden belirlenen maksimum deney zamanına ulaşınca veya kullanıcı tarafından sonlandırılıncaya kadar devam eder. Deney bitiminde MSEXcel dosyası son haliyle kaydedilir.



Şekil 4.3 Deney ekranı

5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

5.1 Kullanılan Kimyasallar

Kristalizasyon deneyleri sırasında kalsiyum klorür dihidrat ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (J.T. Baker), potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4) (J.T. Baker), potasyum hidroksit (KOH) (J.T. Baker), potasyum klorür (KCl) (J.T. Baker), hidroklorik asit (HCl) (Merck) kullanılmıştır.

Bu çalışmada katkı maddesi olarak, zincir transfer ajanı α -tio polyetilen glikol monometiller varlığında radikal zincir transfer polimerizasyonu ile elde edilmiş etilen glikol-akrilik asit blok kopolimerleri kullanılmıştır (Akyol, vd., 2005). Kopolimerlerde polietilen glikol (PEG) blok uzunluğu farklı molekül ağırlıklarına sahip zincir transfer ajanı kullanılarak sağlanmıştır ($M_n=350, 750$ ve 2000 g/mol). %50'lik çözelti halindeki poliakrilik asit (PAA) ($M_n=5000$) ve polietilen glikol (PEG) ($M_n=2000$) homopolimerleri Aldrich firmasından, polimetakrilat (PMAA) homopolimeri ($M_n=8000$) ve etilen glikol-metakrilik asit kopolimeri Almanya Max-Planck Enstitüsünden sağlanmıştır. Polimer üzerinde kristal biriktirilmesi deneylerinde

Çizelge 5.1 Deneysel çalışmada kullanılan polimerler

Polimer	Özellikleri	Kimyasal Formülü
PAA	$M_n=5000$	$\left[\text{H}_2\text{C} - \underset{\text{COOH}}{\text{CH}} \right]_n$
PMAA	$M_n=8000$	$\left[\text{H}_2\text{C} - \underset{\text{COOH}}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} \right]_n$
PEG	$M_n=2000$	$\text{HO} - \left(\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} \right)_n \text{H}$
EO-b-AA	A	$M_n=3700, \text{EO/AA}=0.17$
	B	$M_n=4200, \text{EO/AA}=0.35$
	C	$M_n=4500, \text{EO/AA}=1.31$
	D	$M_n=3700, \text{EO/AA}=1.93$
		$\left[\text{OCH}_2\text{CH}_2 \right]_n \text{S} - \left[\text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\overset{\text{C}=\text{O}}{\text{CH}}} \right]_x$
EO-b-MAA	E	$M_n=17500, \text{EO/MAA}=8$
		$\left[\text{OCH}_2\text{CH}_2 \right]_n \text{S} - \left[\text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} \right]_x$
VPA-co-4-VIm	$4\text{-VIm/VPA}=4/1$	
	$4\text{-VIm/VPA}=2/1$	
	$4\text{-VIm/VPA}=1/2$	
	$4\text{-VIm/VPA}=1/4$	
		$\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{HO}-\text{P}(=\text{O})-\text{OH}}{\text{CH}} \right]_x \left[\text{CH}_2 - \underset{\text{N} \quad \text{NH}}{\text{CH}} \right]_y$

polivinilfosfonik asit-4-vinilimidazol (VPA-co-4-VIm) kopolimerleri (Bozkurt, vd., 2003) kullanılmıştır.

5.2 HAP Aşı Kristallerinin Elde Edilmesi

Toz halindeki HAP aşı kristalleri eşit hacimde 0.5 mol/l kalsiyum klorür (CaCl_2) ve 0.3 mol/l potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4) çözeltilerinin karıştırılması ile elde edildi. 70°C 'de CaCl_2 çözeltisi içine KH_2PO_4 çözeltisinin yavaş yavaş damlatıldığı reaksiyon boyunca pH 9-9.5 aralığında sabit tutuldu. Çözelti pH'ı 0.1 mol/l potasyum hidroksit (KOH) çözeltisi ile ayarlandı. Ortamdaki CO_2 'i uzaklaştırmak için sistemden sürekli azot gazı geçişi sağlandı. İşlem tamamlandıktan sonra çözelti süzülüp elde edilen kristaller saf su ile yıkandı. Kendi doygun çözeltisi ile 24 saat reflaks edildi. Daha sonra pH=7'ye ayarlanarak 37°C 'de yaşlanmaya bırakıldı. Yaşlanma işleminin tamamlanmasından sonra filtre edilerek 110°C 'de kurutuldu ve oda sıcaklığında desikatörde saklandı (Koutsopoulos, 2002).

5.3 Polielektrolitler Varlığında HAP Kristallerinin Elde Edilmesi

Toz halindeki HAP kristalleri eşit hacimde 0.5 mol/l kalsiyum klorür (CaCl_2) ve 0.3 mol/l potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4) çözeltileri ile birlikte, ppm mertebesinde polimer çözeltisinin karıştırılması ile elde edildi. 70°C 'de içinde belirli miktarda polimer çözeltisi bulunan CaCl_2 çözeltisi içine, içinde belirli miktarda polimer çözeltisi bulunan KH_2PO_4 çözeltisinin yavaş yavaş damlatıldığı reaksiyon boyunca, pH 9-9.5 aralığında sabit tutuldu. Çözelti pH'ı 0.1 mol/l potasyum hidroksit (KOH) çözeltisi ile ayarlandı. Ortamdaki CO_2 'i uzaklaştırmak için sistemden sürekli azot gazı geçişi sağlandı. İşlem tamamlandıktan sonra çözelti süzülüp elde edilen kristaller saf su ile yıkandı. Kendi doygun çözeltisi ile 24 saat reflaks edildi. Daha sonra pH=7'ye ayarlanarak 37°C 'de yaşlanmaya bırakıldı. Yaşlanma işleminin tamamlanmasından sonra filtre edilerek etüvde kurutuldu ve oda sıcaklığında desikatörde saklandı.

5.4 Kristalizasyon Deneyleri

HAP kristallerinin büyüme kinetiğinin incelendiği kristalizasyon deneyleri 500 ml hacimli çift cidarlı bir reaksiyon kabında gerçekleştirilmiştir. Sıcaklık $37\pm 0.2^\circ\text{C}$ 'de sirkülasyonlu su banyosu (Haake F8) yardımı ile sabit tutulmuş, karıştırma manyetik karıştırıcı (Heidolph MR3001 K) ile sağlanmıştır. Karıştırma hızı ~ 550 rpm'de tutulmuştur. Deneylerde kullanılmak üzere haftalık hazırlanan reaksiyon çözeltileri, titrasyon çözeltileri ve polimer

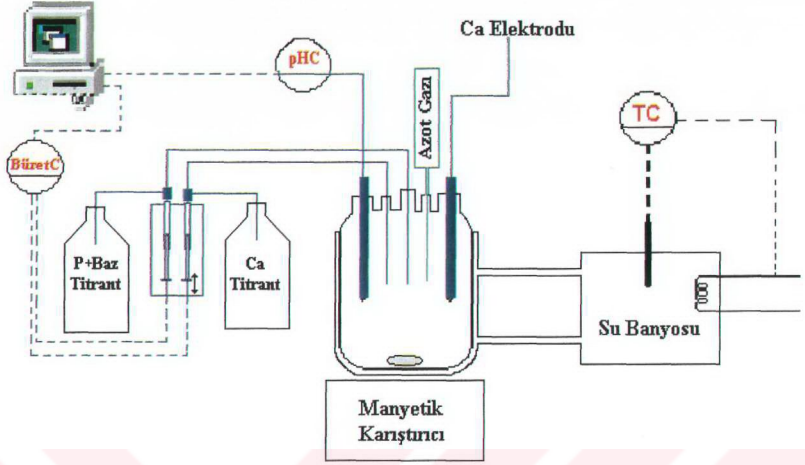
çözeltileri önceden mavi süzgeç kağıdından filtre edilmiştir. Polimer çözeltileri çözünmenin tam olabilmesi için ultrasonik banyo (Bandelin, Sonorex Super RK 255 H) kullanılarak hazırlanmıştır. Çökme deneylerinin gerçekleştiği aşırı doymuş çözelti eşit miktarda CaCl_2 ve KH_2PO_4 çözeltilerinin karıştırılması ile elde edilmiştir. Çözeltinin iyonik kuvvetin istenen değerde olması için çözeltilere KCl ilave edilmiştir. Çözelti pH'ı 0.1 mol/l KOH çözeltisi ile çalışılmak istenen pH değerine ayarlanmıştır. Daha sonra belirli miktarda HAP aşırı kristali (karakterizasyonu önceden yapılmış) çözeltilere ilave edilmiştir. Kristal büyümesi çözeltilere ilave edilen aşırı kristal üzerinden yürümektedir. Polimer etkisinin gözlemlendiği deneylerde aynı yöntem uygulanmış ve polimer çözeltisi KH_2PO_4 çözeltisi ile birlikte reaksiyon kabına ilave edilmiştir. Ortamdaki CO_2 'i uzaklaştırmak için sistemden sürekli azot gazı geçişi sağlanmıştır. Çözelti pH'ının sabitlenmesi için bir süre beklenmiştir. Polimer varlığında ve polimersiz gerçekleştirilen deneylerde çökme deneyinin gözlemlendiği çözeltinin pH'ı, sıcaklığı ve kalsiyum iyon miktarı (Radiometer, pH-Stat Titrator PHM290) sürekli kontrol edilmiştir. Çözeltinin pH değeri pH elektrodu (pH-elektrodu, Metler Toledo InLab413), kalsiyum iyon miktarı ise, referans elektrodun (Radiometer, Ref 201) eşlik ettiği özel kalsiyum iyon seçici elektrod (Radiometer, ISE-K-CA) ile ölçülmüştür.

Sabit bileşim kontrollü kristalizasyon prosesinin gerçekleştirildiği deneylerde, çökmenin gözlemlendiği çözeltilere, reaksiyon süresince çöken serbest iyonların karşılığında bilgisayardan (Pentium 166 MMX, 32 MB Ram) gelen komutlara göre iki otomatik büret (ABU901) ile titrant ilave edilmiştir. Bu işlem geliştirilen yazılım ile sağlanmıştır. İlave edilen titrantların hacminden HAP kristallerinin büyüme hızları hesaplanmıştır.

Titrant konsantrasyonları aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

1. Büret : Toplam kalsiyum (mol/l), $[\text{Ca}]_t = 10x + 2x$
2. Büret : Toplam fosfat (mol/l), $[\text{P}]_t = (3/5)10x + 2y + \text{Baz}$

Burada x ve y sıra ile çökmenin gözlemlendiği çözeltideki toplam kalsiyum konsantrasyonu ve toplam fosfat konsantrasyonudur (Dalpi, vd., 1993).



Şekil 5.1 Deneý düzeneđi



Şekil 5.2 Deneý düzeneđinin fotođrafı

5.5 Elde Edilen HAP Kristallerin Karakterizasyonu

Çözeltide katkı maddesi varlığında ve katkı maddesi olmaksızın gerçekleştirilen kristalizasyon deneylerinde elde edilen kristaller 0.2 µm poliamid membran filtreden süzülüp saf suyla yıkanarak üzerindeki doygun çözelti uzaklaştırılmıştır. Daha sonra etüvde kurutularak karakterizasyon işlemleri için desikatörde saklanmıştır. Ayrıca önceden elde edilen ve kurutulan toz halindeki HAP aşırı kristalleri de karakterizasyon işlemleri için desikatörde saklanmıştır.

5.5.1 Kalitatif faz (mineralojik) analizi (XRD)

- Saf HAP aşırı kristalinin TÜBİTAK'ta, SHIMADZU XRD-6000 cihazı ile Cu X-ışını tüpü ($\lambda=1.5405 \text{ \AA}$) kullanılarak yapılan analizleri sonucunda elde edilen kristalin HAP (hidroksiapatit, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) olduğu doğrulanmıştır.
- Polielektrolitler varlığında elde edilen HAP aşırı kristallerinin Phillips Panalytical X'Pert Pro cihazı ile Cu X-ışını tüpü ($\lambda=1.5405 \text{ \AA}$) kullanılarak yapılan analizleri sonucunda elde edilen kristallerin HAP olduğu doğrulanmıştır.
- Çözeltide katkı maddesi olmadan kristal büyümesinin aşırı kristal üzerinden gerçekleştirildiği kristalizasyon deneyinde elde edilen HAP kristallerinin Sabancı Üniversitesinde yaptırılan X-ışını analizi (Cu X-ışını tüpü, $\lambda=1.5405 \text{ \AA}$) sonucunda elde edilen kristallerin HAP olduğu doğrulanmıştır.

5.5.2 Yüzey alanı ölçümü (BET)

- Toz halindeki HAP aşırı kristallerinin TÜBİTAK'ta, Micromeritics FlowSorb II-2300 cihazı ile yapılan tek noktalı birim yüzey analizleri ile kristallerin spesifik yüzey alanları belirlenmiştir.
- Polielektrolit varlığında elde edilen HAP aşırı kristallerinin ve saf HAP aşırı kristalleri üzerinden büyümenin gerçekleştirildiği kristalizasyon deneyleri sonucunda elde edilen çok az miktardaki (mg olarak) kristallerin spesifik yüzey alanlarının ölçümü Quantachrome Corporation tarafından çok noktalı birim yüzey analizi ile yapılmıştır.

5.5.3 Elektron tarama mikroskobu (SEM)

Kullanılan katkı maddelerinin kristalizasyon prosesine etkilerini gözlemek amacıyla TÜBİTAK'ta tarama elektron mikroskobu (JEOL-FEG-SEM) kullanılmıştır.

5.5.4 Yarı kantitatif elementel analizi (EDS)

Polimer üzerinde HAP kristali biriktirme deneylerinde çözeltinin süzülmesi ile ele geçen numunede kalsiyum ve fosfor elementinin varlığını tespit etmek için analizleri, TÜBİTAK tarafından EDS-Yarı kantitatif elementel analiz sistemi (JEOL-FEG-SEM/INCA-EDS) ile yapılmıştır.

5.5.5 FT-IR Spektrumları

Deneysel çalışmalarda elde edilen kristallerin analizinde, PerkinElmer Spectrum One FT-IR Spektrometre kullanılmış ve elde edilen veriler mevcut yazılım programı kullanılarak grafik hale dönüştürülüp değerlendirilmiştir. Numune ölçümleri için nemleri giderilmiş KBr ve kristal numunesi karıştırılarak peletler hazırlanmıştır. Hazırlanan peletlerin $400-4000\text{ cm}^{-1}$ aralığında yapılarındaki fonksiyonel grupların adsorbans değerleri belirlenmiş ve değerlendirme yapılmıştır.



6. SONUÇLAR

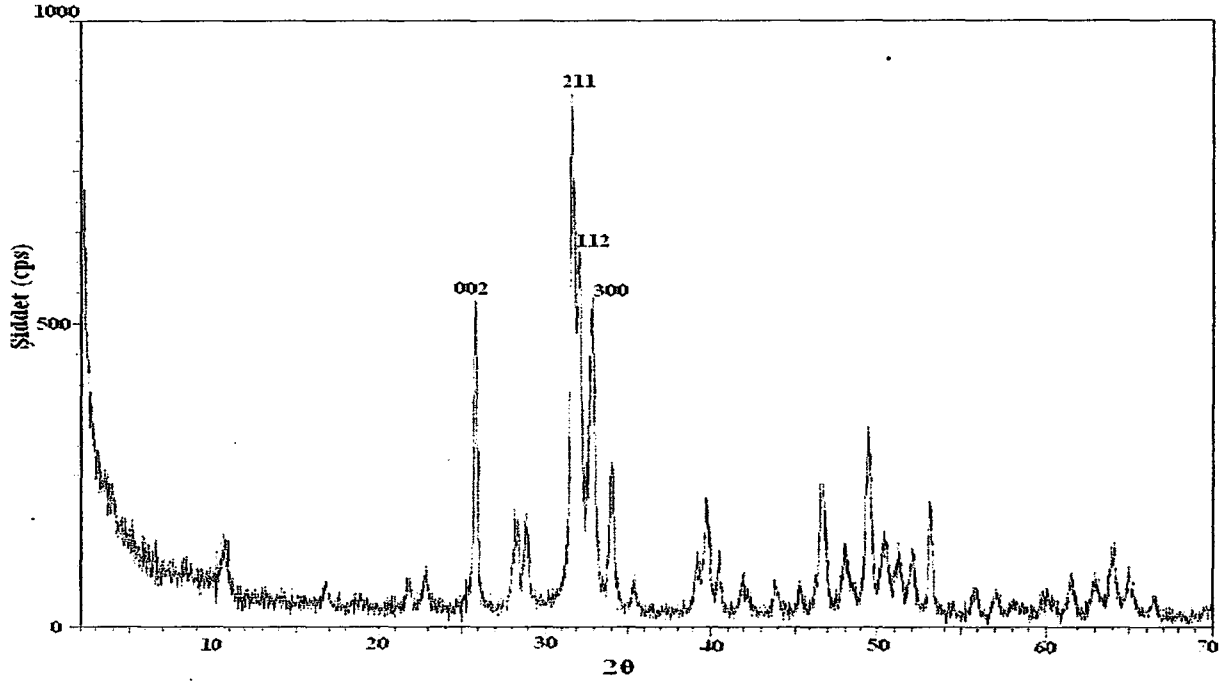
6.1 Saf HAP Aşı Kristallerinin Karakterizasyonu

Kristalizasyon deneylerinde aşı kristal olarak kullanılmak için üretilen kristallerin X-ışınları ve FT-IR analizleri sonucunda HAP ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) kristalleri olduğu doğrulanmıştır. Elde edilen HAP aşı kristallerinin X-ışınları difraktometre sonuçları Çizelge 6.1 ve Şekil 6.1'de verilmektedir. Bu çalışmada referans HAP kristali olarak Sigma marka (No=113K3443) HAP kullanılmıştır.

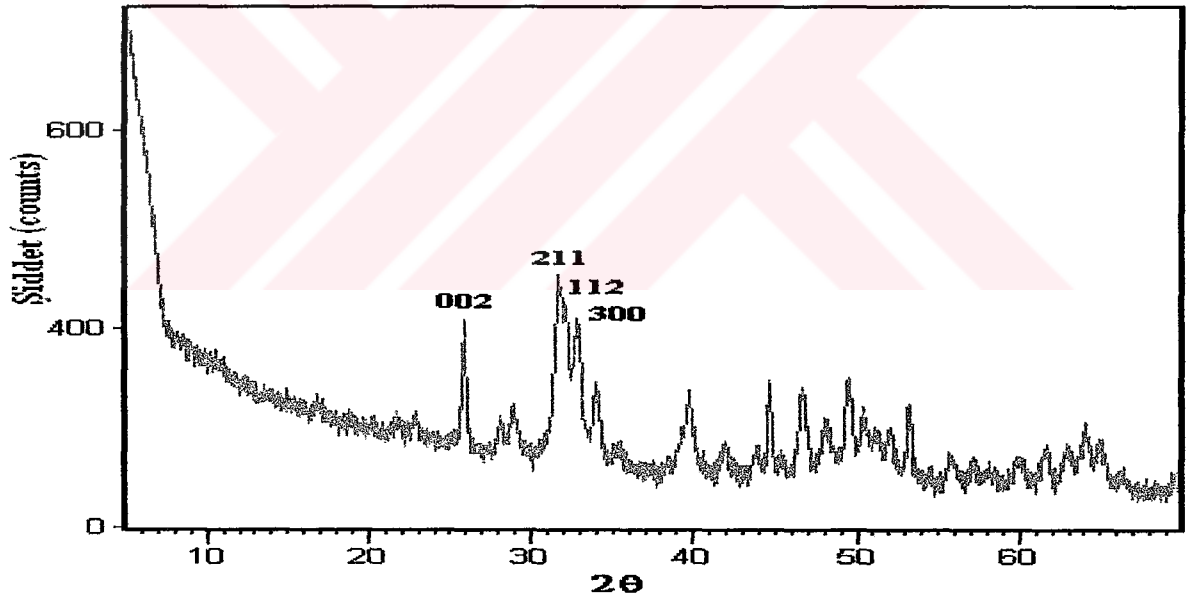
Çizelge 6.1 HAP aşı kristallerinin X-ışını difraktometre değerleri

HAP Aşı Kristali				ASTM (09-0432)			
2 θ	d (Å)	I/II	hkl	2 θ	d (Å)	I/II	hkl
25.846	3.444	50	002	25.879	3.440	40	002
31.891	2.804	100	211	31.773	2.814	100	211
32.843	2.725	60	300	32.902	2.720	60	300
34.017	2.633	27	202	34.048	2.631	25	202
39.752	2.265	23	310	39.818	2.262	20	310
46.650	1.945	29	222	46.711	1.943	30	222
49.440	1.842	35	213	49.468	1.841	40	213
50.387	1.809	14	321	50.493	1.806	20	321
52.015	1.757	11	402	52.100	1.754	16	402
53.171	1.721	21	004	53.143	1.722	20	004

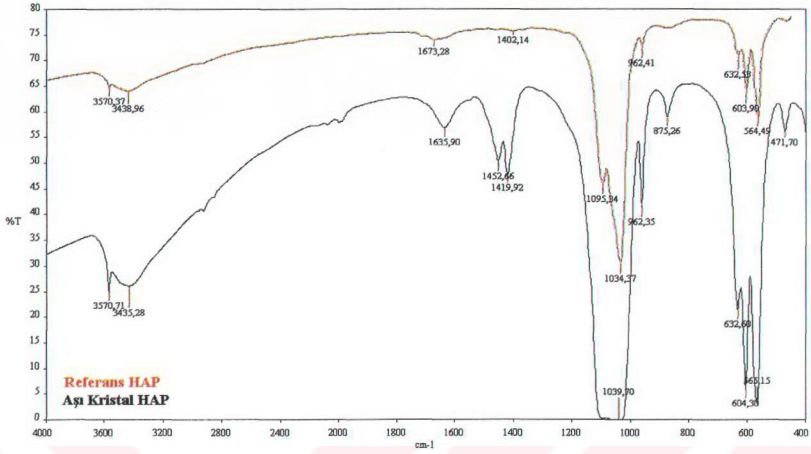
Şekil 6.1'de HAP'ın karakteristik difraksiyon pikleri olan 002, 211, 112, 300 yansımaları (Gomez-Morales, vd., 2001, Spanos ve Koutsoukos, 2001) görülmektedir.



Şekil 6.1 HAP aşı kristallerinin toz X-ışını difraktometre diyagramı



Şekil 6.2 Referans HAP kristalinin toz X-ışını difraktometre diyagramı



Şekil 6.3 HAP aşı kristallerinin ve referans HAP kristallerinin FT-IR spektrumları

Şekil 6.3'te elde edilen HAP aşı kristalleri ile referans alınan HAP kristallerinin FT-IR spektrumlarında her iki numunede de 3400 cm^{-1} civarında su moleküllerinden kaynaklanan geniş bir pik görülmektedir. Yaklaşık 3570 cm^{-1} civarındaki zayıf pik ise HAP kristalindeki O-H grubunu göstermektedir. 1090 cm^{-1} - 1030 cm^{-1} arasında PO_4^{3-} grubunun titreşimi ve 600 - 560 cm^{-1} arasında orta şiddette O-P-O bağının üçlü bir deformasyon titreşimi görülmektedir. 961 cm^{-1} ve 875 cm^{-1} civarındaki zayıf pikler ise HPO_4^{2-} grubunu belirtmektedir. 630 cm^{-1} civarında görülen pik, OH grubuna ait titreşimdir. 1600 cm^{-1} ve 1452 - 1410 cm^{-1} civarında görülen zayıf titreşim CO_3^{2-} gruplarının varlığını gösterir. Bu ortamdaki CO_2^{2-} 'nin tam olarak uzaklaştırılmadığını belirtmektedir (Gomez-Morales, vd., 2001, Koutsopoulos, 2002).

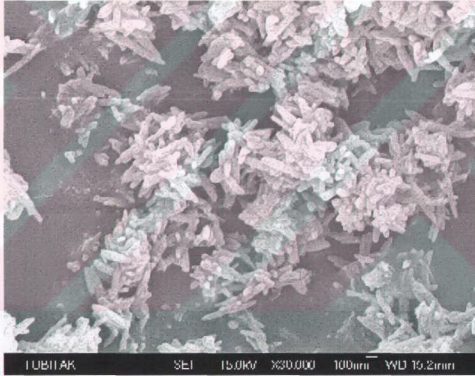
Çöktürme işleminde elde edilen kristallerin kristalinitesinin iyi olması kristallerin yüzey alanları ile ilgilidir. Daha düşük yüzey alanlarında daha yüksek kristalinite gözlenmiştir. Kristallerin elde edilmesindeki bütün aşamalar (çöktürme işlemi süresi, reflaks süresi ve yaşlanma işlemi süresi) kristallerin yüzey alanları üzerinde etkilidir. Fakat bunlardan yaşlanma işlemi süresi yüzey alanına etki eden en önemli parametredir. Yaşlanma işlemi sırasında kristallerin çözünmesi ve tekrar kristal oluşturması gözlenebilir. En küçük kristaller daha büyük bir kristalinin büyümesi yönünde gözden kaybolabilir ve böylece elde edilen kristallerin sayısında ve yüzeylerinin pürüzlülüğünde azalmaya neden olur. Bu da kristal yüzey alanının küçülmesi demektir (Koutsopoulos, 2002).

Aynı şartlarda elde edilen toz halindeki HAP aşı kristallerinin tek noktalı birim yüzey analizi ile kristallerin spesifik yüzey alanları belirlenmiş ve Çizelge 6.2’de verilmiştir.

Çizelge 6.2 HAP aşı kristallerinin spesifik yüzey alanları

	Spesifik Yüzey Alanı (m ² /g)	% Standart Sapma
I. Numune:	33	±2
II. Numune:	35.07	±0.01

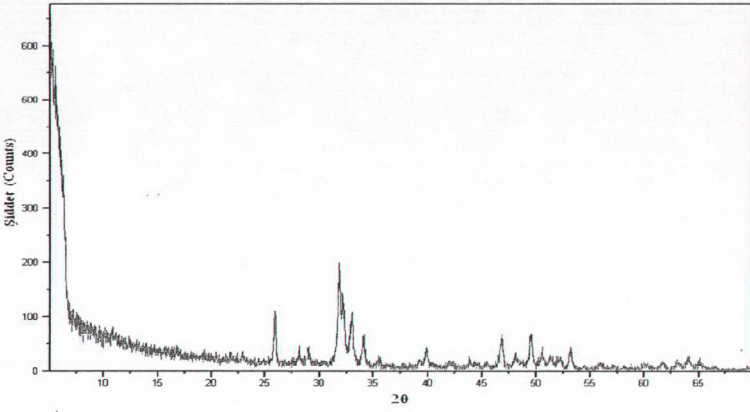
Şekil 6.4’te HAP aşı kristallerinin SEM fotoğrafı incelendiğinde elde edilen aşı kristallerin çubuk şeklinde nanometre boyutunda olduğu görülmektedir. SEM fotoğraflarından kristallerin boyu 191 nm, eni 52 nm olarak bulunmuştur.



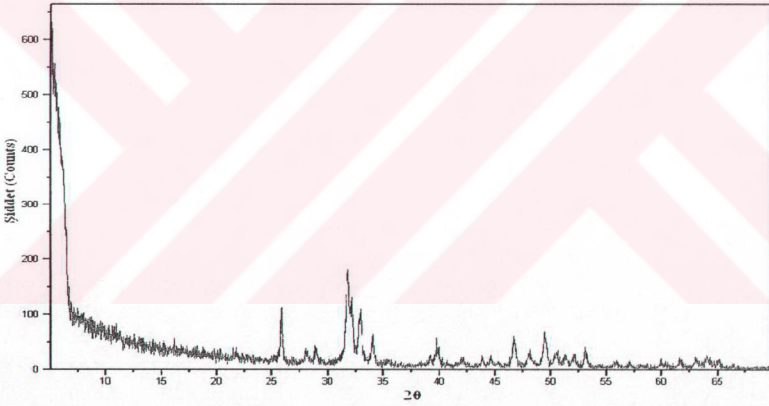
Şekil 6.4 HAP aşı kristallerinin SEM fotoğrafı

6.2 Polielektrolitler Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin Karakterizasyonu

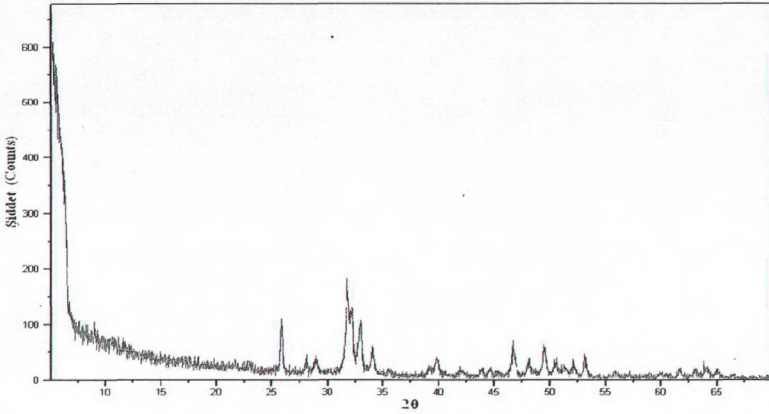
PAA, PMAA homopolimerleri ve EO-b-AA kopolimerleri varlığında elde edilen kristallerin X-ışınları ve FT-IR analizleri sonucunda HAP ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) kristalleri olduğu doğrulanmıştır. Elde edilen kristallerin difraktometre değerleri ve kristal kafes sabitleri Çizelge 6.3 ve Çizelge 6.4’te verilmiştir.



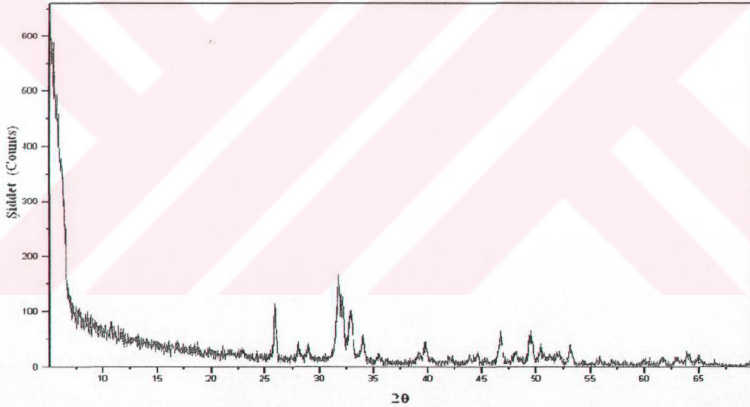
Şekil 6.5 PAA varlığında elde edilen kristallerin toz X-ışını difraktometre diyagramı



Şekil 6.6 PMAA varlığında elde edilen kristallerin toz X-ışını difraktometre diyagramı



Şekil 6.7 Polimer B varlığında elde edilen kristallerin toz X-ışını difraktometre diyagramı



Şekil 6.8 Polimer D varlığında elde edilen kristallerin toz X-ışını difraktometre diyagramı

Çizelge 6.4'te polimer B ve D varlığında elde edilen HAP kristallerinin a, b ve c değerlerinin ASTM ve referans değerlerine yakın değerler olduğu görülmektedir. Bu sonuç polimer varlığının elde edilen kristallerin yapısını değiştirmedeğini göstermektedir. Değerler arasındaki küçük farklar yığın kristal içinde θ açılarının ötelenmelerinden kaynaklanabilir.

Çizelge 6.3 Polielektrolitler varlığında elde edilen kristallerin X-ışını difraktometre değerleri

Polimer	hkl	d (Å)	I/II
PAA	002	3.444	55
	211	2.809	100
	112	2.781	66
	300	2.711	54
PMAA	002	3.444	57
	211	2.815	100
	112	2.781	68
	300	2.718	55
B	002	3.447	55
	211	2.819	100
	112	2.778	75
	300	2.714	55
D	002	3.444	55
	211	2.820	100
	112	2.782	71
	300	2.730	57

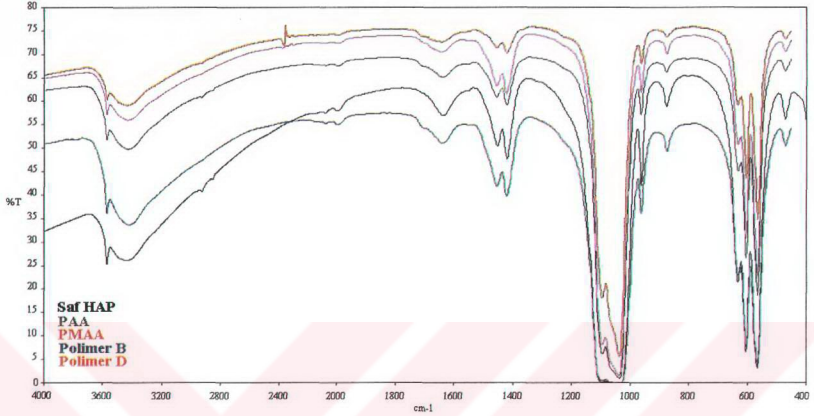
Çizelge 6.4 Polielektrolitler varlığında elde edilen kristallerin kafes sabitleri

Polimer	a (Å)	b (Å)	c (Å)
ASTM (09-0432)	9.4180	9.4180	6.8840
Referans HAP*	9.4232	9.4232	6.8833
PAA	9.3940	9.3940	6.8967
PMAA	9.3979	9.3979	6.8997
B	9.4190	9.4190	6.8720
D	9.4598	9.4598	6.8865

*Referans HAP Sigma marka No=113K3443

Şekil 6.9'da saf olarak elde edilen HAP kristali ve polielektrolitler varlığında elde edilen HAP kristallerinin FT-IR grafiklerine bakıldığında polimer B ile elde edilen kristallerin saf HAP kristalleri ile aynı pikleri verdiği görülmektedir. Polimer D varlığında 870 cm^{-1} civarında görülen HPO_4^{2-} grubuna ait pik daha geniş ve küçüktür. Polimer D etilen oksit oranı en yüksek polimerdir. PEG yapısının Ca^{+2} iyonlarına yüksek çekim ilgisinden dolayı katıda Ca/P oranı artmış ve böylece 870 cm^{-1} civarında görülen pik küçülmüştür.

Koutsoukos (1980) stronsiyumun HAP kristalizasyonuna etkisini incelediği çalışmasında kristalde Ca/P oranının artmasının 870 cm^{-1} civarında görülen pikin azalmasına neden olduğunu tespit etmiştir.



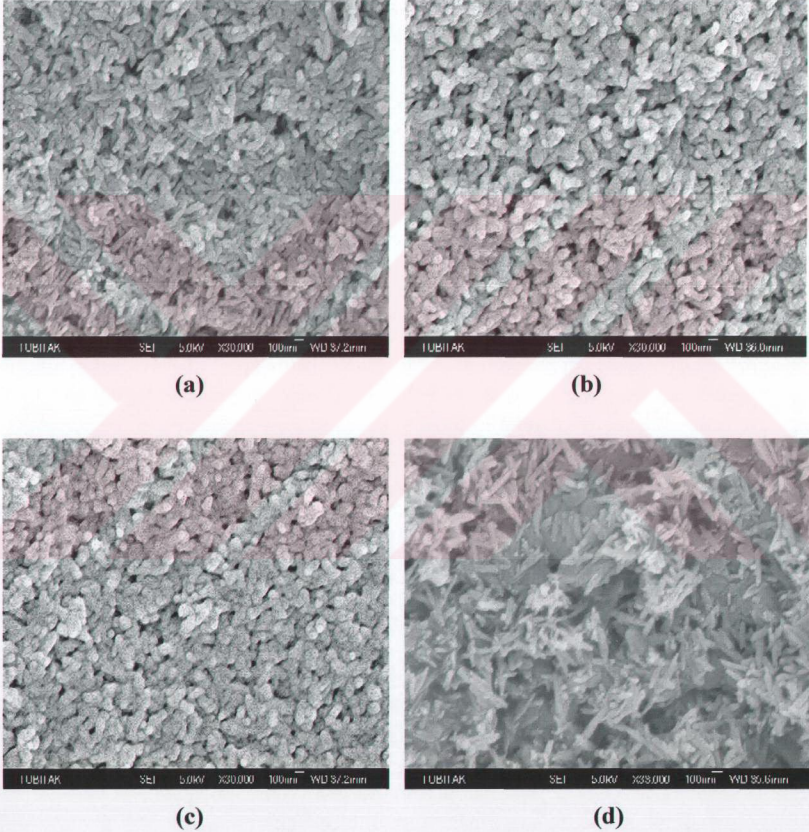
Şekil 6.9 Polielektrolitler varlığında elde edilen kristallerin FT-IR spektrumları

Saf HAP kristallerinin ve Polimer D varlığında elde edilen kristallerin spesifik yüzey alanları ölçüm sonuçları Çizelge 6.5'te verilmiştir. Polimer varlığında elde edilen kristallerin spesifik yüzey alanı, saf HAP kristallerinin spesifik yüzey alanından daha büyük bulunmuştur (Ek 3, 4, 5 polielektrolitlerle elde edilen kristallerin spesifik yüzey alan analizleri verilmiştir. Saf HAP kristallerinin ve polimer D ile elde edilen kristallerin spesifik yüzey alan ölçümü TÜBİTAK'a yaptırılmıştır).

Çizelge 6.5 Elde edilen HAP kristallerinin spesifik yüzey alanları

	Spesifik Yüzey Alanı (m^2/g)
Saf HAP kristali	35.07
PAA varlığında	50.60
PMAA varlığında	54.06
Polimer B varlığında	58.22
Polimer D varlığında	48.06

Kristallerin SEM fotoğraflarına (Şekil 6.10) baktığımızda polielektrolitlerin kristal yapıyı değiştirmediği gözlenmiştir. PAA, PMAA ve akrilik asit oranı yüksek blok kopolimer (B) varlığında elde edilen kristallerin boyları saf HAP kristalinin (Şekil 6.4) boyundan daha küçük bulunmuştur. Etilen glikol oranı yüksek kopolimerde (D) ise kristal boyu büyümüştür. Bu durum, etilen glikol yapısının kalsiyum iyonları ile kompleks oluşturmaya karşı eğiliminden kaynaklanabilir (Liu, vd., 1997).



Şekil 6.10 Polielektrolit varlığında elde edilen HAP kristallerinin SEM fotoğrafları
a) PAA homopolimeri varlığında b) PMAA homopolimeri varlığında c) Polimer B varlığında
d) Polimer D varlığında

Elektron tarama mikroskobu kullanılarak yapılan çalışmada SEM fotoğraflarından kristallerin boyutları hesaplanmış ve sonuçlar Çizelge 6.6'da verilmiştir.

Çizelge 6.6 Polielektrolitler varlığında elde edilen kristallerin boyut analizi

Polimer	Boy (L) (nm)	En (W) (nm)	L/W
Saf HAP	191	52	3.67
PAA	156	51	3.06
PMAA	184	74	2.47
B	133	78	1.71
D	223	46	4.85

*Boyutlar SEM fotoğraflarından farklı bölgelerden alınan en az 30 kristal örneğinin ortalamasıdır.

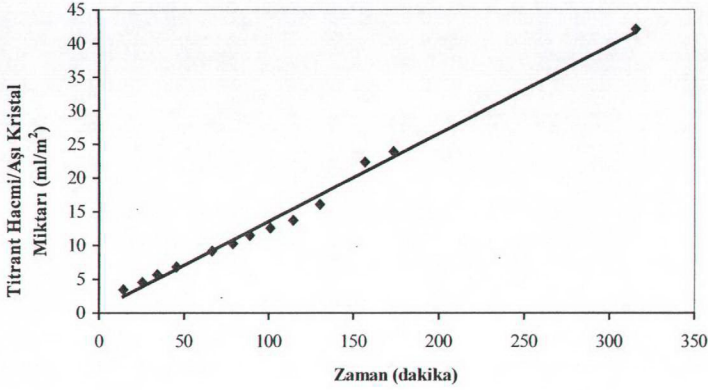
Yüksek boyut oranına (L/W) sahip nano boyutta HAP üretimi için pek çok çalışma yapılmaktadır. Bu tip nano boyutlu HAP'ler biyomedikal alanda öncelikli bir öneme sahiptir. Çünkü bunlar vücutta biyolojik olarak bozulabilen polimerlerle karıştırılarak üstün mekanik özelliklere sahip kompozitlerin üretiminde kullanılabilirler (Kothapalli, vd. 2004).

Kothapalli ve arkadaşları (2004) farklı şartlarda gerçekleştirmiş oldukları çalışmalarında sabit sıcaklıkta kristallerin boyut oranının artan reaktan konsantrasyonu ile arttığını, sabit reaktan konsantrasyonunda kristal boyunun, eninin ve boyut oranının sıcaklıkla arttığını bulmuşlardır. 70°C'de en yüksek boyut oranını [Ca]=0.5 mol/l konsantrasyonunda yaptıkları çalışmalarında L=132 nm, W=40 nm, L/W=3.3 olarak bulmuşlardır.

6.3 Kristalizasyon Deneylerinin Sonuçları

6.3.1 Kristalizasyon deneylerinde HAP kristallerinin büyüme hızının hesaplanması

Kristal büyümesinin aşırı kristal üzerinden gerçekleştirildiği kristalizasyon deneylerinde çökmenin gözlemlendiği çözeltiye zamanla eklenen titrant hacminden HAP kristallerinin büyüme hızları hesaplanmıştır. Deneyler esnasında eklenen titrant hacimleri kaydedilmiş ve ilave edilen hacimlerin zamanla değişim grafikleri çizilmiştir (Şekil 6.11). Kristalizasyon deneylerinde aşırı kristali üzerinde büyüyen HAP kristallerinin büyüme hızı, çizilen grafiklerden bulunan eğim değerleri kullanılarak denklem (6.1) ile hesaplanmıştır (Reddy, ve Hoch, 2000).



Şekil 6.11 Çözeltide katkı maddesi olmadan gerçekleştirilen kristalizasyon deneyinde elde edilen değerler

$$R_{\text{HAP}} = \left(\frac{(dV/dt) C_{\text{titrant}}}{m_{\text{ası kristal}} SA_{\text{ası kristal}} 5} \right) \quad (6.1)$$

R_{HAP} : HAP kristalizasyon hızı (mol/m²·dak)

dV/dt : Reaksiyon çözeltisine dakikada ilave edilen titrant hacmi (ml/dak)

C_{titrant} : Titrant konsantrasyonu (mol/ml)

$m_{\text{ası kristal}}$: Çözeltiye katılan aşı kristal miktarı (g)

$SA_{\text{ası kristal}}$: Çözeltiye katılan aşı kristalin spesifik yüzey alanı (m²/g)

Denklem 6.1'deki 5 sayısı, HAP yapısında bulunan kalsiyum atomlarının sayısını ifade etmektedir.

6.3.2 Çözeltide katkı maddesi olmadan gerçekleştirilen HAP kristalizasyon deneyi

DeneySEL çalışmada ilk olarak pH=7.4 ve 37°C'de, kalsiyum/fosfat oranı (Ca/P) 1.67 olan eşit hacimli CaCl₂ ve KH₂PO₄ çözeltileri ile katkı maddesi olmaksızın HAP kristalizasyonu gerçekleştirilmiştir. Kristalizasyon reaksiyonunun gerçekleştirildiği çözeltiye belirli miktarda karakterizasyonu yapılmış saf HAP aşı kristali ilave edilmiş ve kristal büyümesi aşı kristal üzerinde gerçekleştirilmiştir. 300 dakika sonunda elde edilen kristaller süzülüp kurutulmuş ve

karakterizasyon deneyleri için saklanmıştır.

Kristalizasyon deneylerinde çözelti bileşimi sabit tutulmuştur. Bunun tespiti deney süresince çözeltinin kalsiyum iyon miktarının referans elektrodun eşlik ettiği özel kalsiyum iyon seçici elektrod ile milivolt (mV) olarak ölçülerek sağlanmıştır. Ayrıca atomik absorpsiyon spektrometresi (PerkinElmer AAnalyst 200) ile de test edilmiştir. Çeşitli zamanlarda çözeltiden numune alınıp süzülmüş ve atomik absorpsiyon spektrometresinde konsantrasyonları ölçülmüştür. Çizelge 6.7'de çözeltide katkı maddesi olmadan gerçekleştirilen kristalizasyon deneyinin, eş zamanlı olarak kalsiyum iyon seçici elektrodu ve atomik absorpsiyonu ile ölçülen değerleri verilmektedir.

Çizelge 6.7 Çözelti konsantrasyonunun zamanla değişimi ($T_{Ca}=5 \times 10^{-4}$ mol/l, pH=7.4, T=37°C)

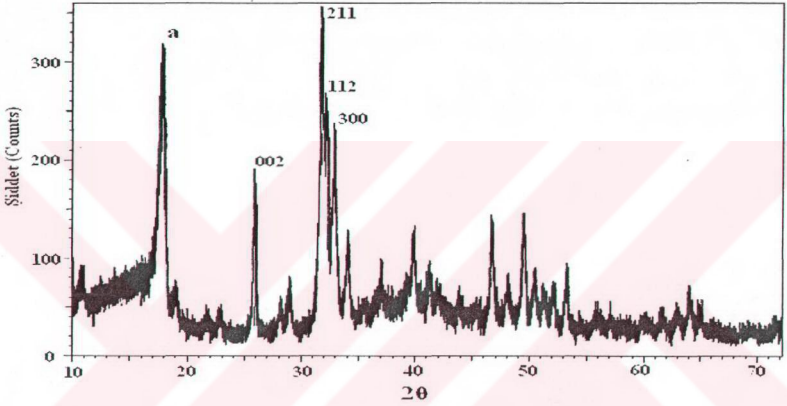
Zaman (dakika)	Kalsiyum Seçici Elektrod ile	Atomik Absorpsiyon Spektrometresi
	Ölçülen Sonuçlar	ile Ölçülen Sonuçlar
	mV	(mol/l) $\times 10^4$
0	77	4.93
31	77	5.08
61	77.2	4.94
90	77.2	5.02
120	77	5
150	77.1	5
240	77.3	4.94
270	77.3	5.06

Kristal büyümesinin spesifik yüzey alanı $33 \text{ m}^2/\text{g}$ olan aşu kristal üzerinden gerçekleştirildiği bu denemede 300 dakika sonunda elde edilen kristallerin spesifik yüzey alanı $26.92 \text{ m}^2/\text{g}$ olarak bulunmuştur (Ek 1). Kristal yüzey alanı %18.42 kadar azalmıştır. Bu da bize aşu kristal yüzeyi üzerinde kristal büyümesinin gerçekleştiğini göstermektedir.

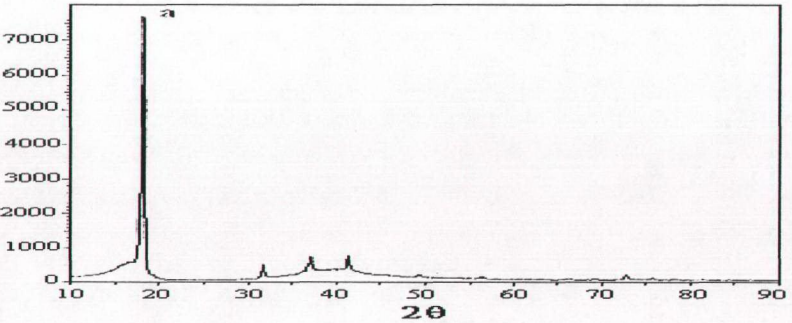
Şekil 6.12'de kristallerin spesifik yüzey alanlarında meydana gelen azalma hesaba katılmıştır. HAP aşu kristalleri üzerinde büyüyen HAP kristallerinin büyüme hızı, Şekil 6.11'deki doğrunun eğim değeri ile denklem (6.1)'den hesaplanmış ve $15.44 \times 10^{-8} \text{ mol}/\text{m}^2 \text{ dak}$ bulunmuştur.

Çözeltide katkı maddesi olmaksızın gerçekleştirilen deneyde 300 dakika sonunda elde edilen kristallerin X-ışınları ve FT-IR analizleri sonucunda HAP kristalleri olduğu doğrulanmıştır (Şekil 6.12, Şekil 6.14). Kristal miktarı çok az (mg olarak olduğundan X-ışını difraktometre diyagramı alınırken PVC ile özel numune kabı hazırlanmıştır. Şekil 6.13'teki şiddetli (a) piki PVC'ye aittir (Şekil 6.13).

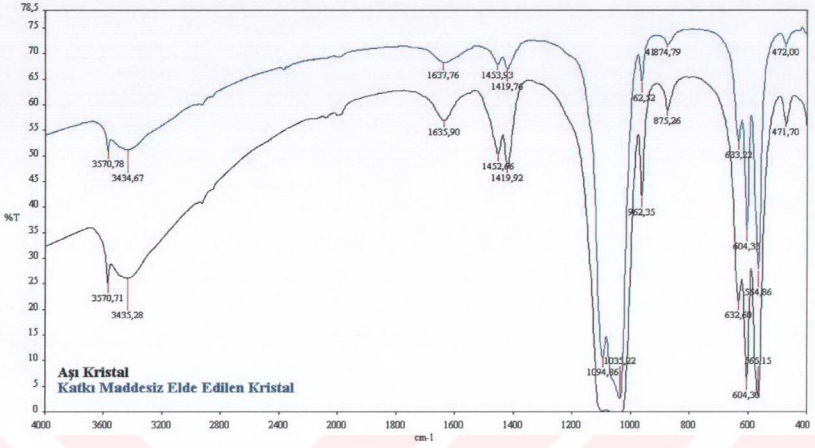
Şekil 6.12'de HAP'ın karakteristik difraksiyon pikleri olan 002, 211, 112, 300 yansımaları görülmektedir. Kafes sabitleri $a=9.4320 \text{ \AA}$, $b=9.4320 \text{ \AA}$, $c=6.8810 \text{ \AA}$ olarak elde edilmiştir.



Şekil 6.12 Çözeltide katkı maddesi olmadan elde edilen HAP kristallerinin toz X-ışını difraktometre diyagramı

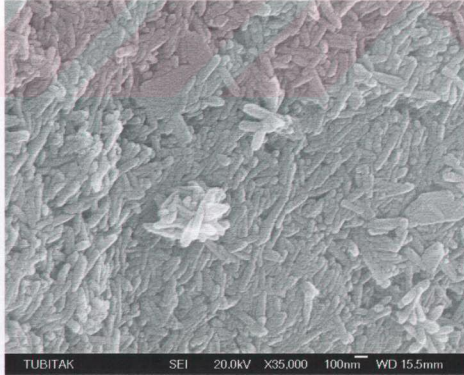


Şekil 6.13 Numune kabı hazırlamada kullanılan PVC için toz X-ışını difraktometre diyagramı



Şekil 6.14 Çözeltide katkı maddesi olmadan elde edilen HAP kristallerin ve HAP aşu kristallerinin FT-IR spektrumları

Şekil 6.15'te HAP kristallerinin SEM fotoğrafı incelendiğinde elde edilen kristallerin nanometre boyutunda olduğu görülmektedir. SEM fotoğraflarından kristallerin boyu 293 nm, eni 65 nm olarak bulunmuştur.



Şekil 6.15 Çözeltide katkı maddesi olmadan 300 dakika sonunda elde edilen HAP kristallerinin SEM fotoğrafı

6.3.3 HAP kristalizasyonuna aşırı doygunluğun etkisi

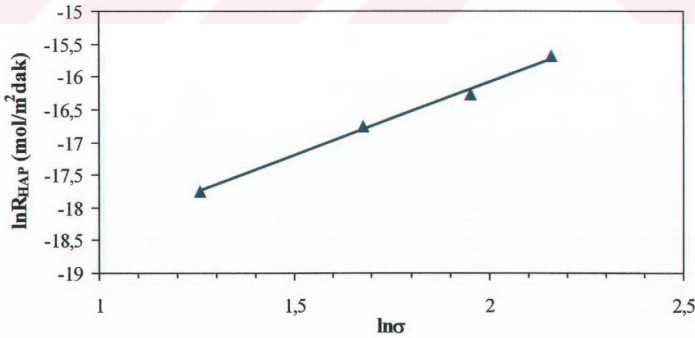
Sulu sistemlerle ilgili çalışmalarda çeşitli hesaplamaların yapılmasında kullanılan uygulaması kolay, kimyasal denge modelleme sistemi programı (MINEQL) kullanılarak farklı konsantrasyonlardaki kalsiyum fosfat çözeltilerinin dengeleri incelenmiştir. İlgili deneysel şartlardaki çözeltilerin Gibbs serbest enerji değişimi, çözelti aşırı doygunluğu, doygunluk indeksi ve relatif aşırı doygunluk değerleri hesaplanmış ve sonuçlar Çizelge 6.8’de verilmiştir.

Çizelge 6.8 Farklı konsantrasyonlardaki kalsiyum fosfat çözeltilerinin MINEQL programı ile incelenmesi ($T_{Ca}/T_P=1.67$, $T_{KCl}=5.5 \times 10^{-3}$ mol/l, pH=7.4, $T=37^\circ\text{C}$)

$T_{Ca} \times 10^4$ (mol/l)	$R_{HAP} \times 10^8$ (mol/m ² dak)	ΔG (kJ/mol)	SI	Ω	σ
5	15.44	-5.85	8.86	7.27×10^8	8.65
4	8.52	-5.38	8.15	1.43×10^8	7.05
3	5.23	-4.77	7.23	1.68×10^7	5.35
2	1.95	-3.89	5.89	7.82×10^5	3.52

Bulunan aşırı doygunluk değerleri ile HAP kristalizasyonu için denklem (3.16) kullanılarak kristalizasyon prosesinin mertebesi bulunur.

$R_{HAP}=k\sigma^n$ denkleminin logaritması alınıp $\ln R_{HAP}$ ile $\ln \sigma$ arasında grafik çizilirse (Şekil 6.16), çıkan eğrinin eğimi bize n değerini verir.



Şekil 6.16 Relatif aşırı doygunluğun HAP kristalizasyonuna etkisi

Doğrunun eğiminden $n=2.23 \pm 2$ bulunur.

$n=2 \pm 0.2$ olduğu zaman HAP aşısı kristalleri üzerinde büyüyen HAP kristallerinin spiral büyüme mekanizmalarının yüzey difüzyon kontrollü gerçekleştiği düşünülmektedir (Koutsopoulos ve Dalas, 2000a).

6.3.4 Çözeltide katkı maddesi varlığında gerçekleştirilen kristalizasyon deneyleri

Polielektrolitlerin HAP kristallerinin büyüme kinetiğine etkisinin incelendiği kristalizasyon deneyleri bölüm 6.3.2'de anlatıldığı gibi gerçekleştirilmiştir. Katkı maddesi olarak ppm mertebesinde polimer çözeltileri, KH_2PO_4 çözeltisi ile beraber reaksiyon kabına ilave edilmiştir. Çöken serbest iyonların karşılığında titrant ilave edilerek çözelti bileşiminin sabit tutulduğu bu deneylerde, çözelti bileşiminin değişmemesi için ikinci bürete de ($\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{Baz}$) polimer çözeltisi eklenmiştir.

Kristalizasyon deneylerinde HAP kristal büyümesi, yaklaşık $33 \text{ m}^2/\text{g}$ ve $35.07 \text{ m}^2/\text{g}$ spesifik yüzey alana sahip saf HAP aşısı kristalleri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Kristalizasyonun yaklaşık $33 \text{ m}^2/\text{g}$ spesifik yüzey alana sahip saf HAP aşısı kristalleri üzerinde gerçekleştirildiği deneyde, çözeltide 2.5 mg/l polimer D varlığında 300 dakika sonunda elde edilen kristallerin spesifik yüzey alanı yaklaşık $33 \text{ m}^2/\text{g}$ olarak bulunmuştur (Ek 2). Bu da bize HAP aşısı kristalleri üzerinde alanda bir değişikliğe neden olacak kadar kristal büyümesinin gerçekleşmediğini göstermektedir.

6.3.4.1 Homopolimerlerin HAP kristalizasyonuna etkisi

PAA ve PMAA homopolimerleri varlığında gerçekleştirilen, HAP aşısı kristali üzerinde kristal büyümesi deneylerinde elde edilen hız değerleri Çizelge 6.9'da verilmiştir.

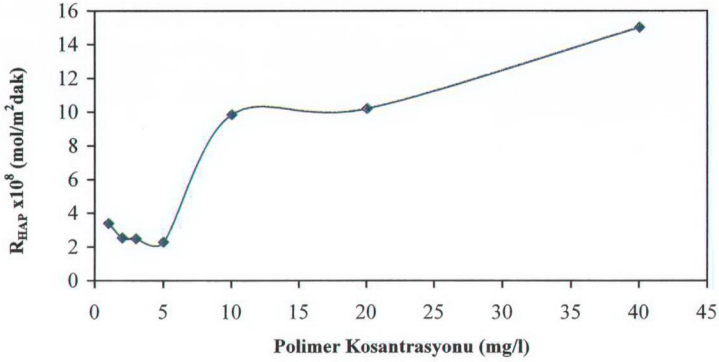
Çizelge 6.9 Akrilik asit ve metakrilik asit homopolimerlerinin HAP kristalizasyonuna etkisi

Polimer	Polimer Konsantrasyonu (mg/l)	$R_{HAP} \times 10^8$ (mol/m ² ·dak)	Hız Değerinde Azalma (%)
Katkı maddesi olmadan	---	15.44	---
PAA	1	3.39	78
	2	2.52	84
	3	2.48	84
	5	2.27	85
	10	9.84	36
	20	10.20	34
	40	15.03	27
PMAA	1	12.43	19
	3	10.40	33
	5	6.99	55
	7.5	5.41	65
	10	8.03	48
	20	9.79	37

6.3.4.1.1 PAA homopolimerlerinin HAP kristalizasyonuna etkisi

Molekül ağırlığı 5000 olan PAA homopolimeri ile farklı konsantrasyonlarda yapılan deneylerde 5 mg/l'ye kadar PAA homopolimerinin kristal büyüme hızını oldukça yavaşlattığı görülmüştür. Çözeltide 1 mg/l PAA homopolimeri varlığında hız değerinde %78 azalma görülmüştür. Amjad (1989a), PAA homopolimerinin dikalsiyum fosfat dihidrat kristalinin büyüme hızına etkisini incelediği çalışmasında, homopolimerin 0.01 ppm'de kristalizasyon hızını %60 azalttığını bulmuştur.

Polimer konsantrasyonu 1 mg/l'den 5 mg/l'ye arttırıldığında kristal büyüme hızı 3.39×10^{-8} mol/m²·dak'dan 2.27×10^{-8} mol/m²·dak'ya düşmüştür. Şekil 6.17'den de görüldüğü gibi 5 mg/l'den daha yüksek konsantrasyon değerlerinde PAA homopolimerinin kristal oluşumunu engelleyici etkisi artan konsantrasyon ile azalmıştır. Çözeltide 40 mg/l polimer varlığında elde edilen büyüme hızı (15.03×10^{-8} mol/m²·dak), çözeltide polimer olmadan elde edilen büyüme hızına (15.44×10^{-8} mol/m²·dak) yakındır.



Şekil 6.17 PAA homopolimer konsantrasyonunun HAP kristal büyüme hızına etkisi

Bu sonuçlara göre HAP kristalizasyonunda molekül ağırlığı 5000 olan PAA homopolimerinin düşük konsantrasyon değerlerinde oldukça etkili bir engelleyici olduğu, fakat belirli bir konsantrasyon değerinin üstünde engelleyici etkisinin olmadığı söylenebilir. Kato ve arkadaşları (1997) PAA (Mn=450000) varlığında gerçekleştirdikleri HAP kristalizasyon deneylerinde ([Ca]=10 mM, [P]=6 mM), polimer konsantrasyonunun artmasıyla çekirdek oluşumun hızının ve büyüme hızının arttığını gözlemişlerdir. Bunun nedenini ise, polimer zincirine tersinmez olarak kalsiyum iyonunun bağlanması ve bu bağlanmanın HAP'ın çekirdeklenmesi ve kristalizasyonu için uygun yüzey sağlaması olarak açıklamışlardır.

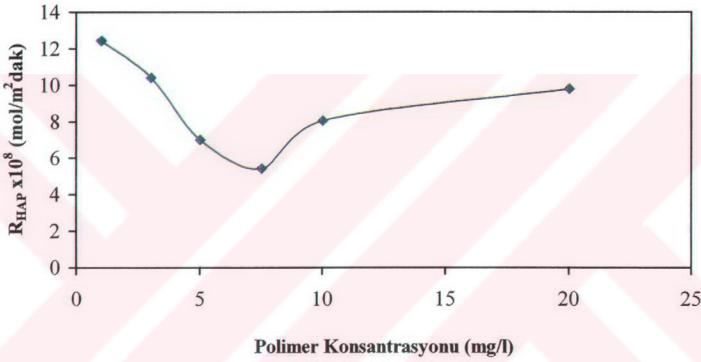
Garcia-Ramos ve Carmona (1982) yapmış oldukları çalışmalarında poliglutamik asit ve PAA'nın HAP oluşumunda hızlandırıcı etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu araştırmacılara göre kristal yüzeyine adsorpsiyon, katkı maddelerinin kristalizasyonu geciktirici etkisini açıklamakta fakat kristalizasyon hızının artışını açıklamada yetersiz kalmaktadır. Bazı polimerik katkı maddelerinin HAP kristalizasyonunda hızlandırıcı etki yapması polimerik maddeler ile kristal çekirdeklerinin birleşmesi olarak açıklanmıştır.

Polimerin varlığının kristal büyüme hızını yavaşlatması, polimerin kristal yüzeyine adsorbe olması ile açıklanmaktadır (Amjad, 1987b, Koutsopoulos, vd., 2000). Kristal yüzeyinin katkı maddesi ile kaplanması belirli bir değere kadar mümkün olabilmektedir. Bu değerden sonraki konsantrasyon artışlarında yüzeye adsorbe olma mümkün olamayacak ve kristalizasyon normal seyirinde devam edecektir. Ebrahimpour ve arkadaşları (1993) HAP kristali üzerine HSA'nın (serum) adsorpsiyonu çalışmalarında, gaz adsorpsiyonu ölçümlerinden kristal

yzeyinin ancak %60'nın kaplanabileceğini bulmuşlardır.

6.3.4.1.2 PMAA homopolimerlerinin HAP kristalizasyonuna etkisi

Molekül ağırlığı 8000 olan PMAA homopolimeri ile farklı konsantrasyonlarda yapılan deneylerde PAA homopolimerine benzer şekilde 7.5 mg/l'ye kadar PMAA homopolimerinin kristal büyüme hızını yavaşlattığı görülmüştür. Çözeltide 1 mg/l PMAA homopolimeri varlığında hız değerinde %19 azalma görülmüştür. Polimer konsantrasyonu 1 mg/l'den 7.5 mg/l'ye arttırıldığında kristal büyüme hızı 12.43×10^{-8} mol/m²dak'dan 5.41×10^{-8} mol/m²dak'ya düşmüştür.



Şekil 6.18 PMAA homopolimer konsantrasyonunun HAP kristal büyüme hızına etkisi

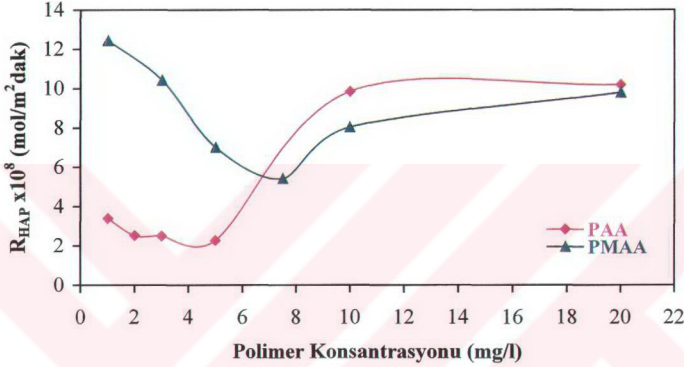
Şekil 6.18'de görüldüğü gibi PMAA homopolimerinin kristal oluşumunu engelleyici etkisi 7.5 mg/l'den daha yüksek konsantrasyon değerlerinde artan konsantrasyon ile azalmıştır.

6.3.4.1.3 PAA ve PMAA homopolimerlerinin HAP kristalizasyonuna etkisinin karşılaştırılması

Çizelge 6.5'te görüldüğü gibi çözeltide katkı maddesi olmadan elde edilen HAP kristal büyüme hızı 15.44×10^{-8} mol/m²dak'dır. Çözeltide 1 mg/l PAA homopolimeri varlığında kristal büyüme hızı %78 azalmıştır. Kelepetsanis ve arkadaşları (2000), $T_{Ca}=120$ ppm, 60°C ve pH=5.5'de, 10 ppm PAA ($M_n=2000$) varlığında HAP kristallerinin oluşum hızının %92 azaldığını bulmuşlardır.

1 mg/l PMAA homopolimeri varlığında yaptığımız çalışmada hız %19 azalmıştır. Bu azalma

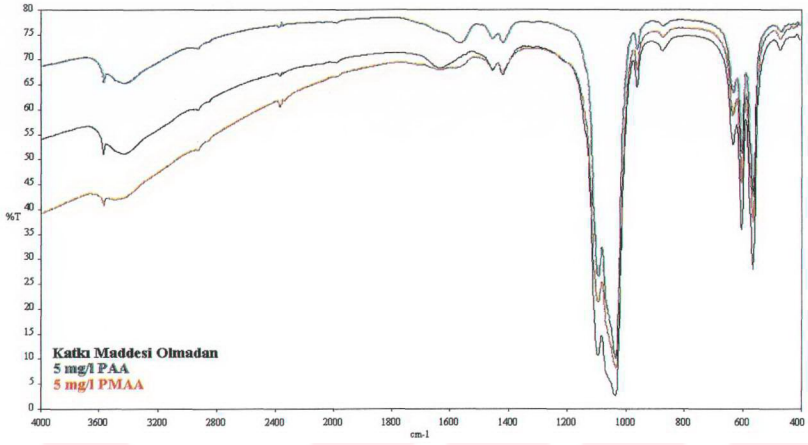
5 mg/l PAA homopolimeri varlığında %85, 5 mg/l PMAA homopolimeri varlığında %55 olmuştur. Bu sonuçlardan PAA homopolimerinin PMAA homopolimerinden daha etkili bir engelleyici olduğu görülmektedir. Daha önce yapılan kalsiyum sülfat dihidrat kristalizasyonu ile ilgili çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Öner, vd., 1998). Metakrilik asitteki metil grubunun yüzeye teması azalttığı ve böylece negatif yük yoğunluğunun azaldığı düşünülmektedir.



Şekil 6.19 PAA ve PMAA homopolimerlerinin HAP kristal büyüme hızına etkisinin karşılaştırılması

Yüksek konsantrasyonlarda ise (20 mg/l) büyüme hızları PAA ve PMAA homopolimeri için çok yakın değerlerdedir (Şekil 6.19).

Şekil 6.20'de FT-IR spektrumlarında görüldüğü gibi katkı maddesiz ve homopolimerler varlığında elde edilen kristallerin yapısında bir değişiklik görülmemektedir. Bu bize homopolimerlerin kristal yapısına girmediklerini ve sadece yüzeye adsorpsiyonla kristalizasyon hızını etkilediklerini göstermektedir.



Şekil 6.20 Kristalizasyon deneylerinde homopolimer varlığında ve katkı maddesi olmadan elde edilen kristallerin FT-IR spektrumları

6.3.4.2 Blok kopolimerlerin HAP kristalizasyonuna etkisi

Blok kopolimerlerin HAP kristalizasyonuna etkisinin incelendiği bu deneylerde, katkı maddesi olarak farklı konsantrasyonlarda EO-b-AA ve EO-b-MAA kopolimerleri kullanılmıştır. Kullanılan kopolimerlerin HAP kristallerinin büyüme hızını etkilediği bulunmuştur. Sonuçlar Çizelge 6.10'da verilmiştir. EO-b-AA blok kopolimerlerinin hepsinin 5 mg/l konsantrasyon değerinde HAP kristalizasyon hızını en az %60 azalttığı bulunmuştur. EO-b-MAA kopolimeri aynı konsantrasyon değerinde kristalizasyon hızını %36 azaltabilmiştir.

Koutsopoulos ve Dalas (2000a) fizyolojik pH seviyelerinde 37°C'de aşırı doygun kalsiyum fosfat çözeltilerinde HAP kristalizasyonuna amino asitlerin etkisini sabit bileşim metodunu kullanarak inceledikleri çalışmalarında, 4-hidroksiprolin, trosin ve serinin (yan gruplar içeren amino asitler) HAP kristalizasyon hızını azalttığını bulmuşlardır. Yapısında serbest hidroksil grubu içeren trosinin HAP yüzeyi için daha güçlü bir adsorpsiyon ilgisine sahip olduğunu ve kristalizasyon prosesinde 4-hidroksiprolin ve serinden daha etkili engelleyici olduğunu belirtmişlerdir.

Çizelge 6.10 Blok kopolimerlerin HAP kristalinin büyüme hızına etkisi

Polimer	Polimer Konsantrasyonu (mg/l)	$R_{HAP} \times 10^8$ (mol/m ² dak.)	Hız Değerinde Azalma (%)
EO-b-AA EO/AA=0.17, $M_n=3700$ A	3	5.41	65
	5	5.17	67
	10	13.24	14
	20	14.11	9
EO-b-AA EO/AA=0.35, $M_n=4200$ B	1	8.16	47
	3	5.71	63
	5	4.06	74
	10	2.58	83
	15	4.02	74
	20	6.72	56
EO-b-AA EO/AA=1.31, $M_n=4500$ C	3	3.64	76
	5	3.12	80
	10	13.64	12
	20	15.29	01
EO-b-AA EO/AA=1.93, $M_n=3700$ D	0.5	8.57	44
	2	5.14	67
	3	4.14	73
	5	2.65	83
	10	2.52	84
	15	9.20	40
	20	14.69	05
EO-b-MAA EO/MAA=8, $M_n=17500$ E	3	10.39	33
	5	9.93	36
	10	7.18	54

Koutsopoulos ve Dalas (2000b), $T_{Ca}=5 \times 10^{-4}$ mol/l, 37°C ve $\text{pH}=7.4$ 'te başka bir amino asit olan lisinin 0.81×10^{-4} - 10.91×10^{-4} mol/l arasında değişen konsantrasyonlarında yaptıkları çalışmalarında, artan lisin konsantrasyonu ile HAP kristalizasyon hızının azaldığını bulmuşlardır. 0.81×10^{-4} mol/l lisin varlığında kristalizasyon hızını 10.51×10^{-8} mol/m²dak, 10.91×10^{-4} mol/l lisin varlığında 7.35×10^{-8} mol/m²dak bulmuşlardır. Bu çalışmada 0.011×10^{-4} mol/l polimer C varlığında kristalizasyon hızı 3.12×10^{-8} mol/m²dak bulunmuştur.

Çizelge 6.11'den de görüleceği gibi 3 mg/l polimer varlığında HAP kristalizasyonunda PAA ve EO-b-AA kopolimerleri PMAA ve EO-b-MAA kopolimerlerinden çok daha iyi engelleyicidirler. 5 mg/l polimer konsantrasyonuna kadar bu durumun değişmediği

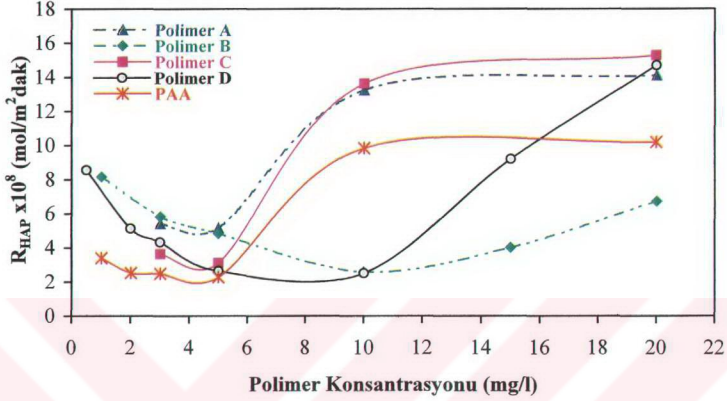
bulunmuştur. Polimerlerle yapılan konsantrasyon değişimi çalışmalarında belli bir eşik konsantrasyonuna kadar polimerlerin kristalizasyonu yavaşlattığı bulunmuş, bu konsantrasyon üzerinde ise bu etki gözlenmemiştir. Bu durumun kristal yüzeyine katkı maddesinin adsorpsiyonunun belirli bir değere kadar mümkün olabilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çizelge 6.11 Polimer yapısının HAP kristalizasyonuna etkisi

Polimer	EO/AA	EO/MAA	M_n	Polimer Konsantrasyonu (mg/l)	$R_{HAP} \times 10^8$ (mol/m ² dak.)
Katkı madesi olmadan	---	---	---	---	15.44
PAA	---	---	5000	3	2.48
PMAA	---	---	8000	3	10.40
PEG	---	---	2000	5	17.84
A	0.17	---	3700	3	5.41
B	0.35	---	4200	3	5.71
C	1.31	---	4500	3	3.64
D	1.93	---	3700	3	4.14
E	---	8	17500	3	10.39

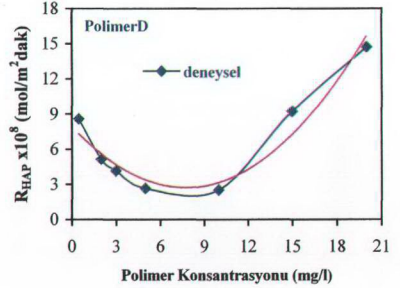
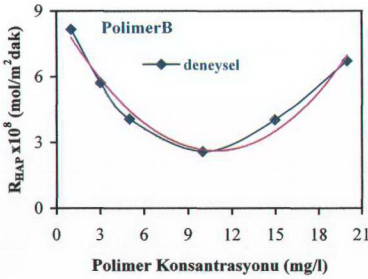
HAP kristalizasyonda EO-b-AA kopolimerlerinin yaklaşık 5 mg/l'ye kadar artan konsantrasyonla etkisinin arttığı gözlenmiştir. 5 mg/l PEG varlığında HAP kristalizasyon hızında artış gözlenmiştir (Çizelge 6.11). Hızdaki bu artış etilen glikol yapısının kalsiyum iyonları ile kompleks oluşturmaya karşı eğiliminden kaynaklanabilir (Liu, Q. vd., 1997, Ito ve Onuma, 2003). Fakat polimerlerin EO/AA oranlarının kristalizasyona etkisi tam olarak tespit edilememiştir. Şekil 6.21'de görüldüğü gibi, polimer C ve polimer A, PAA ile benzer bir etki göstermiştir. Kristalizasyon hızı belli bir konsantrasyon değerine kadar azalmış, bu değerden sonra konsantrasyon artışı ile artmış ve daha sonra hemen hemen sabit kalmıştır. PAA, polimer A ve polimer C'nin konsantrasyonu 10 mg/l ile 20 mg/l arasında olduğu zaman kristalizasyon hızları hemen hemen sabittir. Molekül ağırlığı ve akrilat oranı yüksek olan polimer B'de ise belli bir konsantrasyon değerinden sonraki konsantrasyon artışlarında daha yavaş bir hız artışı gözlenmiştir. Amjad (1989b) kalsiyum fosfat oluşumuna PAA etkisini incelediği çalışmasında, azalan molekül ağırlığı ile kristalizasyonu engelleme etkinliğinin arttığını, ~2100'da maksimum etkinin gözlemlendiğini ve 2100'den sonra artan molekül ağırlığı ile beraber etkinin azaldığını bulmuştur.

Paschalakis ve arkadaşları (1993) makromoleküllerin varlığında HAP büyüme hızının artan makromolekül konsantrasyonu ile azaldığını bir eşik konsantrasyon değerinin üzerinde hızın sabit kaldığını bulmuşlardır.



Şekil 6.21 Polimerin EO/AA oranının HAP kristalizasyonuna etkisi

HAP kristalizasyon hızı ile polimer konsantrasyonu arasında bir bağıntı kurabilmek için Curve Expert 1.3 programı kullanılmıştır. Hesaplamalar sonucunda hızın konsantrasyonla değişimi ikinci dereceden polinom ile ifade edilmiştir (Şekil 6.22, Çizelge 6.12).



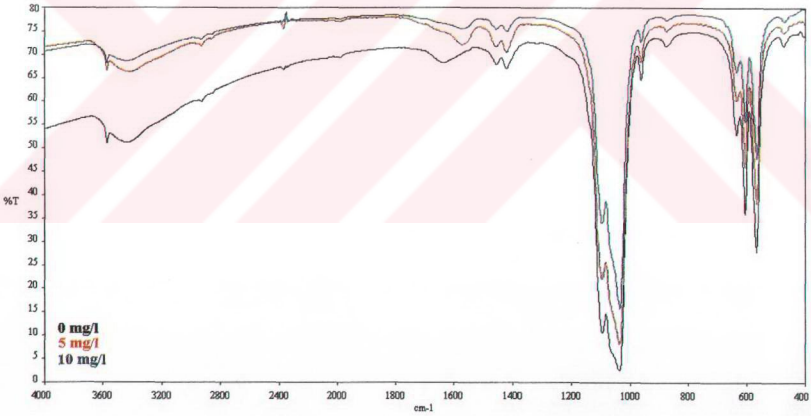
Şekil 6.22 HAP kristalizasyon hızının polimer konsantrasyonu ile değişiminin incelenmesi

Çizelge 6.12 HAP kristalizasyon hızının polimer konsantrasyonu ile değişiminin ikinci dereceden polinom ile ifadesi

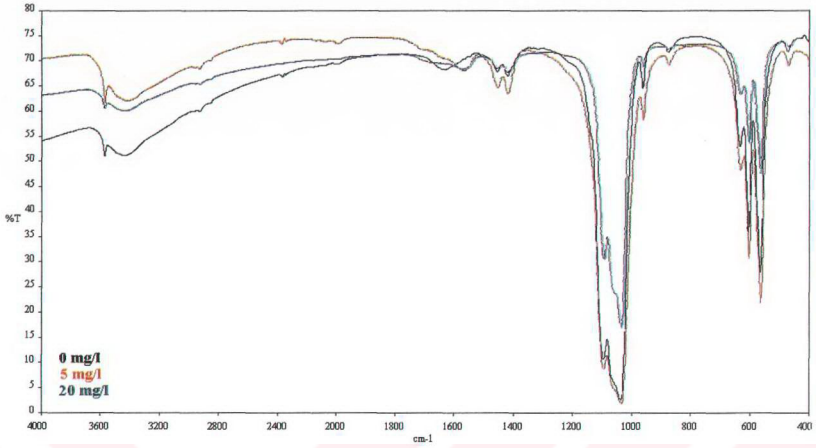
Polimer	Denklem	R ²
PAA	$y=-0.008X^2+0.636X+1.464$	0.95
PMAA	$y=0.055X^2-1.257X+13.170$	0.87
A	$y=-0.058X^2-1.934X-1.093$	0.96
B	$y=0.053X^2-1.148X+8.874$	0.98
C	$y=-0.071X^2+2.430X-4.648$	0.96
D	$y=0.086X^2-1.343X+7.942$	0.97

Kristalizasyon hızının polimer konsantrasyonu ile değişiminin ikinci dereceden polinom ile ifadesinde blok kopolimer homopolimerlerden daha yüksek uyum göstermiştir.

Farklı konsantrasyonlarda polimer varlığında gerçekleştirilen kristalizasyon deneylerinde elde edilen kristallerin FT-IR spektrumları Şekil 6.23, 6.24 ve 6.25'te verilmiştir.

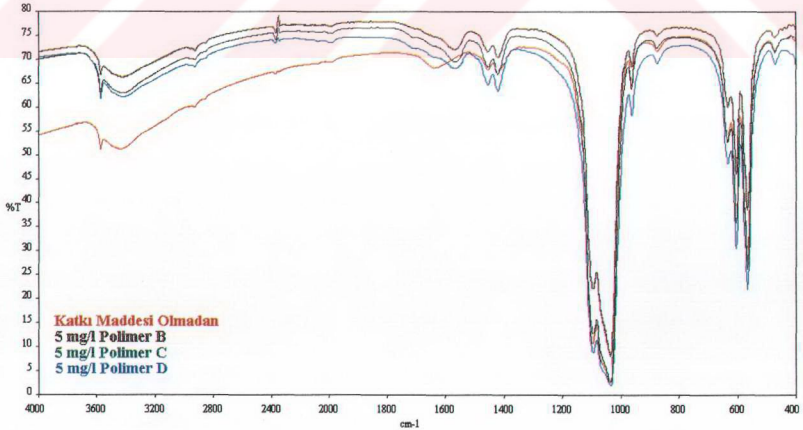


Şekil 6.23 Polimer B varlığında elde edilen kristallerin FT-IR spektrumları



Şekil 6.24 Polimer D varlığında elde edilen kristallerin FT-IR spektrumları

870 cm^{-1} civarında görülen HPO_4^{2-} grubuna ait pik 20 mg/l polimer D varlığında küçülmüştür. Polimer D katkı maddesi olarak kullanılan kopolimerler içinde etilen oksit oranı en yüksek kopolimerdir. PEG yapısının Ca^{+2} iyonlarına yüksek çekim ilgisinden dolayı artan konsantrasyonun ile daha çok kalsiyum iyonunun çökmesine ve Ca/P oranının artmasına neden olmuş ve 870 cm^{-1} civarında görülen pik küçülmüştür.



Şekil 6.25 Blok kopolimerler varlığında elde edilen kristallerin FT-IR spektrumları

6.3.4.3 Elektron Tarama Mikroskobu sonuçları ve kristal boyut analizi

Katkı maddelerinin çok az miktarı bile çekirdek oluşumunu, kristalin yapısını, şeklini ve büyüklüğünü etkileyebilir. Organik makromoleküllerin mikro yapının kontrolünde anahtar görevi gördüğü çekirdeklenmeyi azalttığı ve büyümeyi engellediği düşünülmektedir (Stupp, ve Ciegler, 1992).

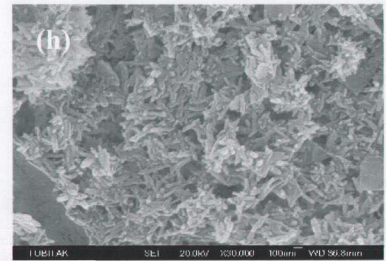
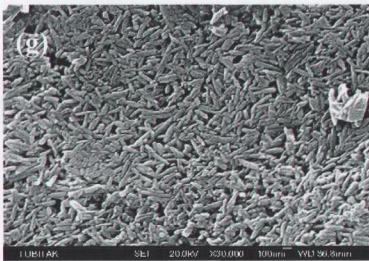
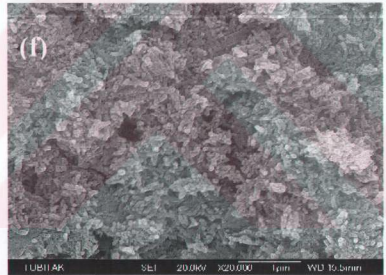
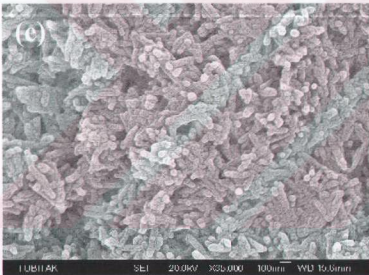
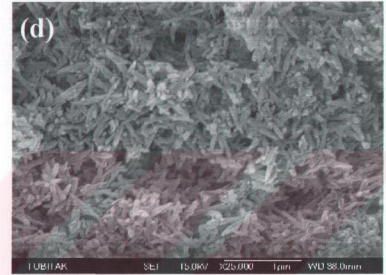
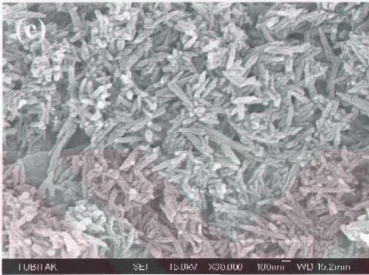
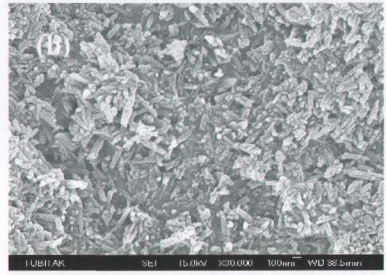
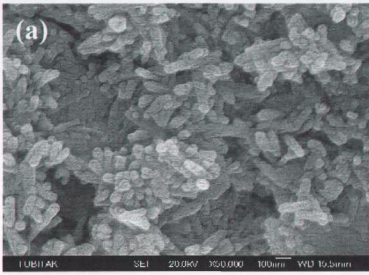
Şekil 6.26'da SEM fotoğraflarında polimer yapısının ve konsantrasyonunun aşu kristal üzerinde büyüyen HAP kristallerinin yapısını değiştirmedeği kristal boyutunu etkilediği görülmektedir.

Elektron tarama mikroskobu (SEM) kullanılarak yapılan çalışmada kristallerin boyutları hesaplanmıştır. Çizelge 6.13'ten görüldüğü gibi PAA ve blok kopolimerler varlığında oluşan kristallerin boyunda ve eninde önemli bir azalma olmuştur. PMAA varlığında ise kristal boyunda çok az bir azalma olurken, eninde hiçbir değişiklik olmamıştır. PAA konsantrasyonu 40 mg/l'ye arttırılırsa kristalizasyon hızında olduğu gibi kristallerin boyunda da artış görülmüştür.

Çizelge 6.13 Kristalizasyon deneylerinde HAP aşu kristali üzerinde elde edilen kristallerin boyut analizi

Polimer	Boy (L) (nm)	En (W) (nm)	L/W
Katkı maddesi olmadan	293	65	4.51
PAA (3 mg/l)	191	58	3.29
PAA (40 mg/l)	201	58	3.47
PMAA (3 mg/l)	274	65	4.22
A (3 mg/l)	228	58	3.93
D (3 mg/l)	200	58	3.45
D (5 mg/l)	193	52	3.71
D (10 mg/l)	191	52	3.67

*Boyutlar SEM fotoğraflarından farklı bölgelerden alınan en az 30 kristal örneğinin ortalamasıdır



Şekil 6.26 Kristalizasyon deneylerinde HAP aşısı kristali üzerinde elde edilen kristallerin SEM fotoğrafları a) 3 mg/l PAA b) 40 mg/l PAA c) 3 mg/l PMAA d) 3 mg/l Polimer A e,f) 3 mg/l Polimer D g) 5 mg/l Polimer D h) 10 mg/l Polimer D

Çizelge 6.13'te kristallerin boyut oranlarına (L/W) baktığımızda, polimer yapısının kristal boyutunu etkilediğini, fakat polimer konsantrasyonunun çok fazla etkilemediğini görüyoruz. Katkı maddesi olmadan elde edilen kristallerin boyut oranı 4.51 iken, 3 mg/l PAA varlığında 3.29, 40 mg/l PAA varlığında 3.47, 3 mg/l PMAA varlığında 4.22 bulunmuştur. Bu sonuca göre HAP kristalizasyonunda 3 mg/l konsantrasyonda PAA homopolimerinin en etkili, PMAA homopolimerinin ise en etkisiz polimer olduğunu söyleyebiliriz.

Saf HAP aşısı kristallerin boyut analizi TÜBİTAK'ta ve Malvern Instruments Ltd.'de (Ek 11a, 11b) yaptırılmış ve kristallerin ortalama boyu 123.1 nm olarak bulunmuştur.

Saf HAP aşısı kristallerin ortalama boyu Malvern 3000 HSA Zetasizer cihazı kullanılarak %0.02'lik sodyum pirofosfat çözeltisi ile yaklaşık 308 nm civarında bulunmuştur. Tanecik dağılımı çok iyi sağlanamadığı için dağılım aralığı çok geniş olmuş ve başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Aynı deneme 20 dakika ultrasonik karıştırma işleminden sonra 0.45 µm'lik membran filtreden (Millipore) süzülerek denenmiştir. Fakat yine kristaller iyi dağıtılamamış ve TÜBİTAK'ta bulunan sonuca uygun sonuç elde edilememiştir. Ultrasonik karıştırma ile kristallerin kırılabilmesi, filtre işlemi ile varsa büyük kristallerin hesaba katılmayacağı düşünüldükten sonra kristal boyut analizi, SEM fotoğraflarında farklı bölgelerden farklı büyüklüklerdeki en az 30 adet kristalin boy ve eni ölçülerek yapılmıştır. Bu şekilde ölçüm sonucunda saf HAP aşısı kristallerin boyu 191 nm bulunmuş ve bütün ölçümler bu şekilde yapılarak birbirleri ile karşılaştırılmıştır.

Polimer D varlığında elde edilen HAP aşısı kristallerinin TÜBİTAK'ta yaptırılan boyut analizi (Ek 12) sonucunda kristallerin ortalama boyu 125.5 nm bulunmuştur.

6.4 Kinetik Sonuçların Langmuir Adsorpsiyon Modeli ile Açıklanması

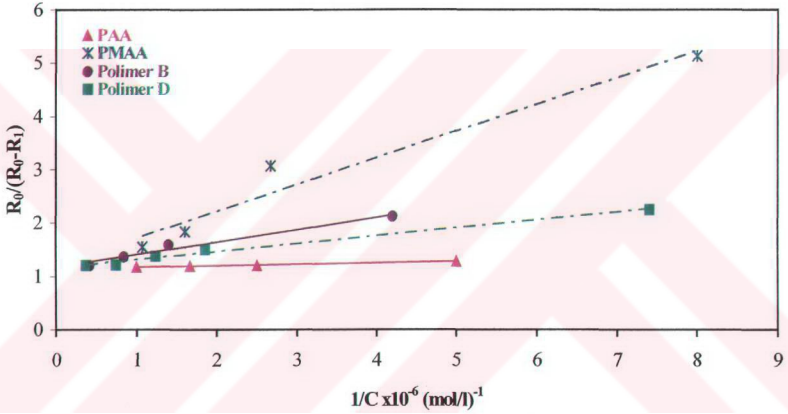
HAP kristalizasyonuna katkı maddelerinin etkisi pek çok araştırmacı tarafından çalışılmıştır. Araştırmacılar inhibitörün kristalizasyonu engelleyici etkisini kristal yüzeyindeki aktif büyüme bölgelerine adsorpsiyonu olarak açıklamışlar ve kinetik sonuçların Langmuir adsorpsiyon modeline uygunluğunu göstererek bunu doğrulamışlardır (Kanzaki, vd., 2000, Tsotos ve Nancollas, 1999, Aoba ve Moreno 1985).

Koutsopoulos ve arkadaşları (2000) 37°C ve pH=7.4'te aşırı doymuş kalsiyum fosfat çözeltilerinde HAP kristalizasyonuna demir tuzlarının etkisini sabit bileşim metodunu kullanarak inceledikleri çalışmalarında, 13×10^{-6} - 26.04×10^{-5} (mol/l) arasında değişen konsantrasyonlarda demir komplekslerinin varlığında HAP kristalizasyon hızının %12'den

%60'a kadar azaldığını bulmuşlardır. Bu etkinin inhibitörün kristal yüzeyindeki aktif büyüme bölgelerine adsorpsiyonundan kaynaklandığını, kinetik sonuçların Langmuir adsorpsiyon izotermine uygulugunu göstererek doğrulamışlardır.

Polimerlerin kristalin aktif büyüme bölgelerine adsorpsiyonu ile kristalizasyonu engellediğini ifade eden denklem (3.19) kullanılarak düşük polimer konsantrasyonlarında $R_0/(R_0-R_i)$ ile $1/C_i$ arasında grafik çizilirse aralarında lineer bir bağıntı olduğu görülür (Şekil 6.27).

$$\frac{R_0}{R_0 - R_i} = 1 + \frac{1}{k_{\text{aff}}} \frac{1}{C_i} \quad (3.19)$$



Şekil 6.27 Langmuir adsorpsiyon modeline göre HAP kristalizasyonuna polimer konsantrasyonunun etkisi

Katkı maddesi olarak kullanılan polimerler için Şekil 6.28'deki doğruların eğimlerinden hesaplanan afinite sabitleri ve farklı katkı maddelerine ait afinite sabitleri Çizelge 6.14'te verilmiştir. En yüksek değer PAA için 36.50×10^6 (l/mol) olarak bulunmuştur. Bu sonuç PAA homopolimerinin düşük konsantrasyonlarda, PMAA homopolimerinden ve blok kopolimerlerden daha etkili bir engelleyici olduğunu göstermektedir. Etkinlik sırası; PAA>Polimer D>Polimer B>PMAA şeklindedir.

Çizelge 6.14 HAP kristalizasyonu için hesaplanan afinite sabitleri (k_{aff})

Polimer	$k_{aff} \times 10^{-6}$ (l/mol)
PAA	36.50
PMAA	1.99
D	6.71
B	4.31
Zn	30.2 ^c
Hidroksietilen-1,1-difosfonik asit	2.08 ^a
Sodyum pirofosfat	0.20 ^b
Sitrik asit	0.02 ^b
Fitik asit	0.084 ^a
Aspartik asit	0.004 ^c
Glutamik asit	0.003 ^c

(^a Koutsoukos, vd., 1981, ^b Dalpi, vd., 1993, ^c Koutsopoulos ve Dalas, 2000c)

6.5 Vinilfosfonik Asit-4-Vinilimidazol Kopolimeri Üzerinde HAP Kristali Biriktirilmesi

Bu deneylerde pH=7.4 ve 37°C'de polimer üzerinde HAP kristali birikmesi sağlanmıştır. Burada amaçlanan inorganik-organik kompozit malzemenin biyomimetik yaklaşım ile hazırlanmasıdır. Kompozit malzeme hazırlanmasında genel yaklaşım iki farklı malzemenin karıştırılmasıdır. Burada ise yerinde büyütme (in-situ growth) yöntemiyle kompozit malzeme elde edilmeye çalışılmıştır.

Aşı kristal olarak çözeltiyeye vinilfosfonik asit ve vinilimidazol oranları farklı vinilfosfonik asit-4-vinilimidazol (VPA-co-4-VIm) kopolimerleri (Bozkurt, vd., 2003) ilave edilmiş ve bu polimerler üzerinde HAP kristalinin birikme hızı incelenmiştir. 300 dakika sonunda çözeltiler süzölmüş ve elde edilen numuneler kurutularak karakterizasyon deneyleri için saklanmıştır.

Zamanla eklenen titrant hacminden kristalizasyon hızı hesaplanmıştır (Çizelge 6.15). Polimerin yapısındaki fosfat oranı arttıkça HAP kristalinin oluşum hızı da artmaktadır. Şekil 6.28'de görüldüğü gibi bu artış lineerdendir.

Dalas ve arkadaşları (1991) polimer üzerinde HAP kristali biriktirmesi çalışmalarında polimer üzerinde HAP birikme hızının polimerin artan fosfor içeriği doğru orantılı olarak arttığını bulmuşlardır. P=O bağının negatif ucu ile Ca⁺² iyonlarının etkileşerek Ca-O-P gibi

oluşumlarla çekirdeklenme için aktif bölgeleri oluşturduğunu düşünmüşlerdir.

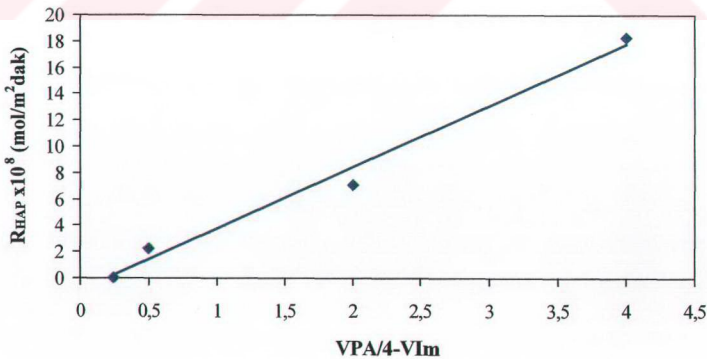
Çizelge 6.15 Vinilfosfonik asit-4-vinilimidazol kopolimerinin 4-VIm/VPA oranının HAP kristallerinin oluşumuna etkisi

4-VIm/VPA	Çözeltideki Polimer Miktarı (mg/l)	$R_{HAP} \times 10^8$ (mol/m ² ·dak)
4/1	40	----
2/1	40	2.23
1/2	40	7.10
1/2	120	26.07
1/4	40	18.32

Kopolimerlerin ortalama spesifik yüzey alanları 9.09 m²/g'dır (Ek 6).

Çizelge 6.15'te görüldüğü gibi 4-VIm/VPA=1/4 oranında saf HAP aşırı kristallerinin üzerinde HAP biriktirilmesi deneyinde elde edilen hız değerinden (15.44x10⁻⁸ mol/m²·dak) daha yüksek hız değeri elde edilmiştir.

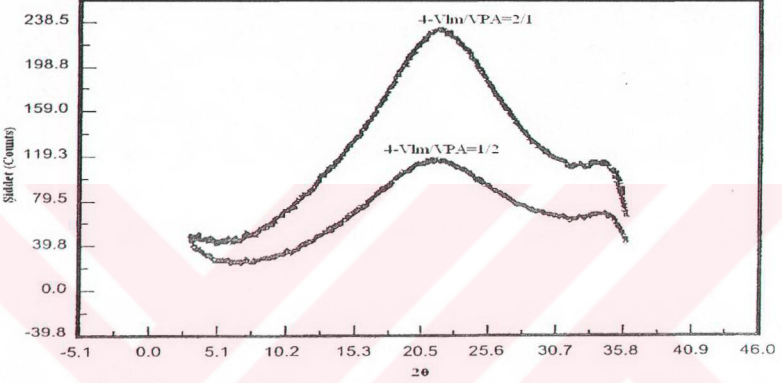
Spanos ve Koutsoukos (2001), T_{Ca}=5x10⁻⁴ mol/l, 37°C ve pH=7.4'de karboksilat vinil klorit-vinil asetat kopolimeri üzerinde HAP biriktirilmesi deneylerinde 0.013 dm³ çözelti içinde 30 mg kopolimer kullanmışlar ve HAP birikme hızını 7.4x10⁻⁸ mol/m²·dak bulmuşlardır.



Şekil 6.28 Kristalizasyon hızının VPA/4-VIm oranı ile değişimi (polimer miktarı=40mg/l)

Karboksil ve fosfat gibi iyonlaşabilen yan grupları içeren organik matrisler HAP yapısındaki kalsiyum iyonu için yüksek çekim ilgisine sahiptir. Bu nedenle bu grupları içeren polimerlerin HAP kristalizasyonunu arttırması beklenir (Kato, vd., 1997).

Şekil 6.29'da 2/1 ve 1/2 oranındaki VPA-co-4-VIm kopolimerlerinin geniş açılı X-ışını diyagramında $2\theta=20^\circ$ civarında görülen geniş pik polimer zincirlerinin amorf yapıda olduğunu göstermektedir (Bozkurt, vd., 2003).

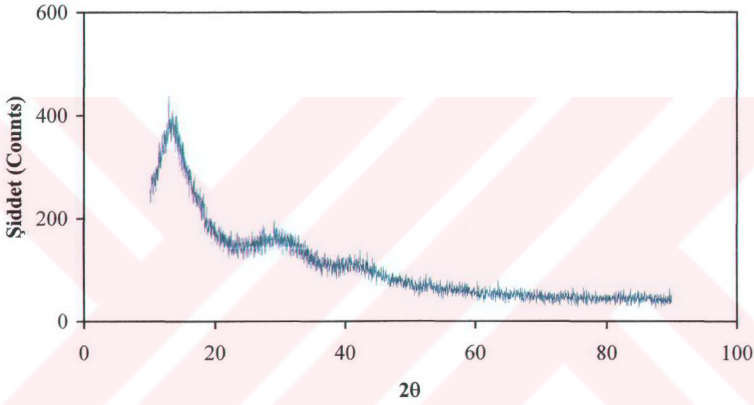


Şekil 6.29 VPA-co-4-VIm kopolimerlerinin WAXS diyagramları (Bozkurt, vd., 2003)

Şekil 6.30'da 40 mg/l VPA-co-4-VIm (4-VIm/VPA=1/2) kopolimeri üzerinde HAP kristali biriktirilmesi deneyinde elde edilen numunenin toz X-ışını difraktometre diyagramı görülmektedir. Bu diyagramda üç pik görülmüştür (Çizelge 6.16) Amorf polimer üzerinde görülen bu piklerin polimer üzerinde HAP birikmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

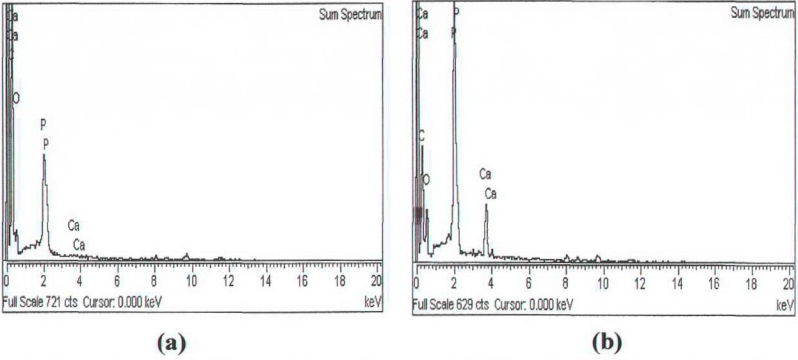
Çizelge 6.16 40 mg/l VPA-co-4-VIm (4-VIm/VPA=1/2) kopolimeri üzerinde HAP kristali biriktirilmesi deneyi için toz X-ışını difraktometre değerleri

2θ	d (Å)	I (counts)
13.324	6.6397	613
29.818	2.9939	291
41.525	2.1729	203

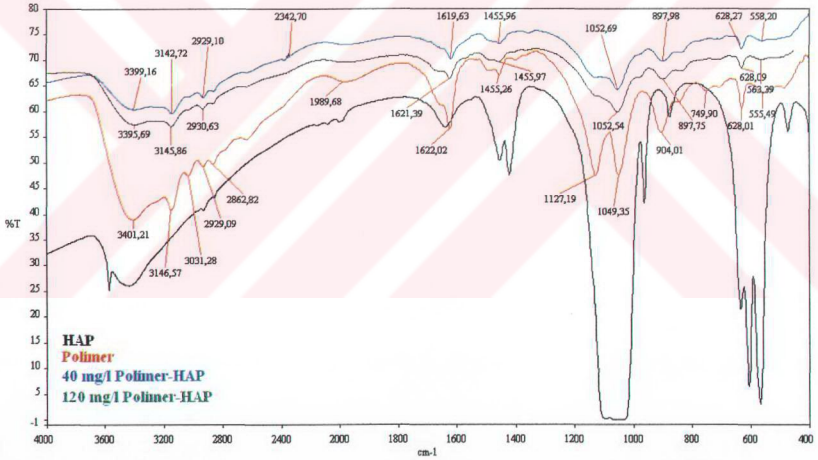


Şekil 6.30 40 mg/l VPA-co-4-VIm (4-VIm/VPA=1/2) kopolimeri üzerinde HAP kristali biriktirilmesi deneyi için toz X-ışını difraktometre diyagramı

Polimer üzerinde HAP kristal birikmesinin olup olmadığı yarı kantitatif elemental analizi ile tespit edilmiştir. 40 mg/l polimer üzerinde HAP biriktirilmesi deneylerinin EDS diyagramları Şekil 6.31'de verilmiştir. 4-VIm/VPA=4/1 olan polimerle gerçekleştirilen deneyde elde edilen kristallerin analizi (Şekil 6.31a) sonucunda numunede Ca elementine rastlanamamıştır. 4-VIm/VPA=1/2 olan polimerle gerçekleştirilen deneyde elde edilen kristallerin analizi (Şekil 6.31b) sonucunda numunede %2.05 oranında Ca elementine rastlanmıştır. Bu sonuçlar polimerin üzerinde HAP kristalinin oluştuğunu göstermektedir. Çizelge 6.10'dan da görüldüğü gibi 1/2 oranındaki polimer (40 mg/l) ile gerçekleştirilen kristalizasyon deneyinde, çok düşük de olsa kristal oluşumu tespit edilmiştir.



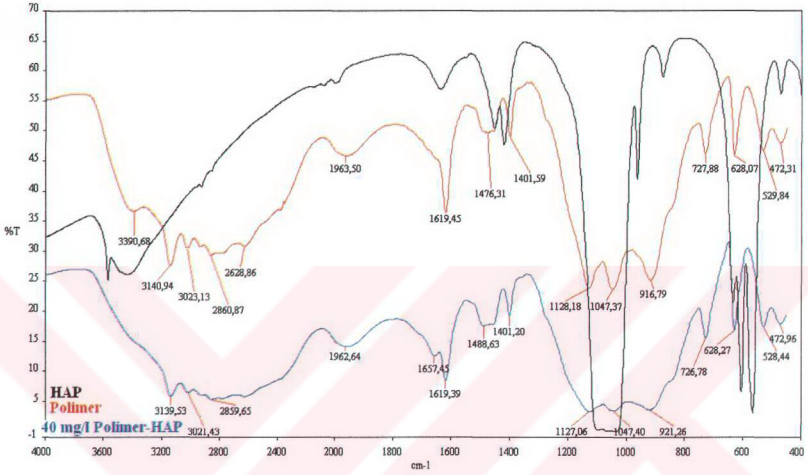
Şekil 6.31 VPA-co-4-VIm kopolimerleri üzerinde HAP kristali biriktirilmesi deneylerinin EDS diyagramları a) 4-VIm/VPA=4/1 b) 4-VIm/VPA=1/2



Şekil 6.32 VPA-co-4-VIm (4-VIm/VPA=1/2) kopolimeri ile bu polimer üzerinde büyütilen HAP kristallerinin FT-IR spektrumları

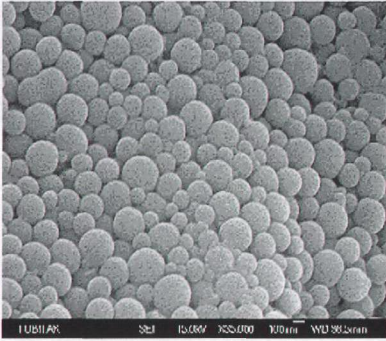
Şekil 6.32 ve 6.33'te FT-IR spektrumlarında VPA-co-4-VIm kopolimerinde $900\text{-}1130\text{ cm}^{-1}$ arasında P-O-H, P=O, ve HPO_3^- gruplarından kaynaklanan pikler kristal biriktirme deneyleri sonucunda elde edilen polimer-HAP yapısında genişlemiştir. Bu genişleme, kopolimerdeki fosfor grupları ile HAP yapısındaki fosfor gruplarının üst üste gelmesi sonucu olmaktadır.

Kopolimerde 1620 cm^{-1} civarında görülen ($\text{H-Im}^+\text{-H}$) piki yüksek asit içerikli kopolimerde daha şiddetlidir. Kopolimerin imidazol oranı arttıkça pikin şiddeti azalmaktadır. Polimer-HAP oluşumunda da bu pikin şiddeti azalmıştır.

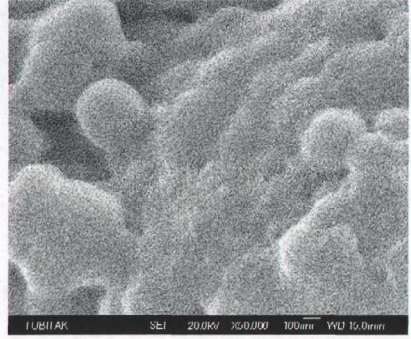


Şekil 6.33 VPA-co-4-VIm (4-VIm/VPA=1/4) kopolimeri ile bu polimer üzerinde büyütülen HAP kristallerinin FT-IR spektrumları

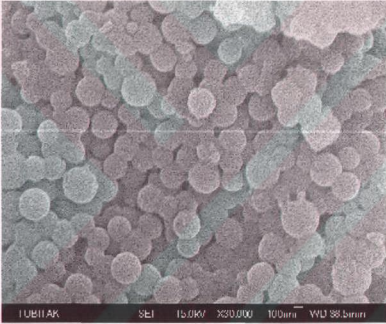
VPA-co-4-VIm (4-VIm/VPA=1/2) kopolimeri ve bu kopolimer üzerinde HAP kristal büyütme deneylerinde elde edilen SEM fotoğrafları Şekil 6.34'te verilmiştir. Kopolimerin yapısı oldukça düzgün küreler şeklindedir (Şekil 6.34a). Fakat kristal biriktirme deneylerinin sonucunda elde edilen numunelerde küreler üzerinde yer yer küçük birikmeler olduğu ve kürelerin birleştiği görülmüştür.



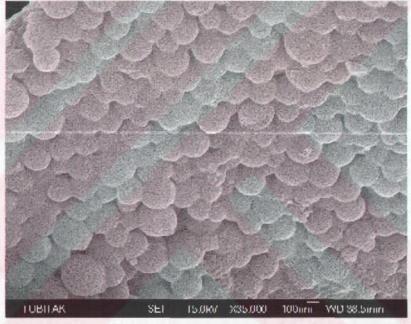
(a)



(b)



(c)



(d)

Şekil 6.34 VPA-co-4-VIm (4-VIm/VPA=1/2) kopolimeri (4-VIm/VPA=1/2) ve bu kopolimer üzerinde HAP kristali biriktirilmesi deneyleri için SEM fotoğrafları a) VPA-co-4-VIm kopolimeri b) 40 mg/l VPA-co-4-VIm kopolimeri üzerinde HAP kristali biriktirilmesi c, d) 120 mg/l VPA-co-4-VIm üzerinde HAP kristali biriktirilmesi

7. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Polielektrolitler varlığında elde edilen HAP aşısı kristallerinin morfolojisinde değişiklik olmamış fakat kristal boyutları değişmiştir.

SEM fotoğrafları ile yapılan boyut analiz sonuçlarına göre PAA homopolimer varlığında elde edilen aşısı kristallerin boy ve eninde saf olarak elde edilen HAP aşısı kristallerine göre küçülme olmuştur.

En küçük kristal boyut oranı (L/W) ve kristal boyu (L) akrilik asit oranı yüksek kopolimer B'de elde edilmiştir. Fakat kristal eni (W) bu polimer varlığında büyümüştür.

Etilen oksit oranı yüksek kopolimerde (D) ise kristal boyu büyümüş, kristal eni küçülmüştür. En küçük kristal en (W) değeri bu polimerle elde edilmiştir.

PMAA homopolimerinde kristal boyunda çok az bir küçülme gözlenirken, kristal eninde büyüme olmuştur.

Polimer varlığında elde edilen aşısı kristallerin spesifik yüzey alanı saf HAP aşısı kristallerinin spesifik yüzey alanından daha büyük bulunmuştur.

Blok kopolimerde etilen oksit ve akrilik asit oranı değiştirilerek istenilen yüzey alanı, boyut oranı ve boyutta kristaller elde edilebilir.

Homopolimerlerin HAP kristalizasyonun hızına etkisinin incelendiği deneylerde kristalizasyon hızını engellemede PAA homopolimerinin PMAA homopolimerinden daha etkili olduğu, PEG homopolimerinin ise HAP kristalizasyonunu arttırdığı gözlenmiştir.

Farklı konsantrasyonlarda homopolimerlerle ve kopolimerlerle gerçekleştirilen deneyler sonucunda polimerlerin düşük konsantrasyon değerlerinde kristalizasyon hızını azalttığı, belirli bir konsantrasyon değerinin üstünde engelleyici etkilerinin olmadığı gözlenmiştir.

EO/AA oranı ve molekül ağırlıkları farklı EO-b-AA blok kopolimerlerinin HAP kristalizasyon hızına etkisi farklılıklar göstermiştir. EO/AA oranının kristalizasyon hızına tam olarak tespit edilememiştir.

Polimersiz ve polimer varlığında gerçekleştirilen kristalizasyon hızının incelendiği deneylerde, elde edilen kristallerin SEM fotoğrafları ile boyut analizleri yapılmıştır. Polimerler varlığında kristallerin boyunun küçüldüğü bulunmuştur. PMAA varlığında kristallerin eninde bir değişiklik olmamış, diğer polimerlerle elde edilen kristallerin eninde

küçülme olmuştur.

Polimer yapısı kristal boyutunu etkilemekte, fakat polimer konsantrasyonu çok fazla etkilememektedir.

Polimerlerin kristalin aktif büyüme bölgelerine adsorpsiyonu ile kristalizasyonu engellediği düşünülerek, kristalizasyon hızının polimer konsantrasyonu ile değişimi Langmuir adsorpsiyon modeli ile açıklanmıştır.

Langmuir adsorpsiyon modelinden hesaplanan afinite sabitlerine göre polimerleri HAP kristalizasyonuna etkisi bakımından sıralarsak; PAA homopolimerleri>EO-b-AA kopolimerleri>PMAA homopolimerleri şeklinde verebiliriz.

Kristalizasyon deneylerine farklı molekül ağırlığına sahip blok kopolimerlerle devam edilerek, molekül ağırlığının HAP kristal büyüme hızına etkisi incelenebilir.

İnorganik-organik kompozit malzeme hazırlanmasına yönelik yapılan ön çalışmada, VPA-co-4-VIm kopolimerleri üzerinde HAP kristalleri biriktirilmesi gerçekleştirilmiştir. Polimerin artan fosfor içeriği ile HAP birikme hızının arttığı bulunmuştur. Bundan sonraki çalışmalarda fosfor içeriği yüksek polimerle kompozit malzeme hazırlanmasına devam edilmesi önerilmektedir.

Polimer üzerinde HAP biriktirilmesi çalışmaları sonucunda elde edilen kompozit malzemenin mekaniksel özellikleri test edilebilir.

Kompozit malzeme üretimine yönelik çalışma daha büyük ölçekli gerçekleştirilebilir.

KAYNAKLAR

Akyol, E., Bozkurt, A. ve Öner, M., "The Effects of Polyelectrolytes on the Inhibition and Aggregation of Calcium Crystallization", *Progress in Polymer Science* (gönderildi).

Andres-Verges, M., Fernandez-Gonzalez, C. ve Martinez-Gallego, M., (2000), "A New Route for the Synthesis of Calcium-Deficient Hydroxyapatites with Low Ca/P Ratio: Both Spectroscopic and Electric Characterization", *J. Mater. Res.*, 15(11): 2526-2532.

Amjad, Z., (1990), "Influence of Polyelectrolytes on the Precipitation of Amorphous Calcium Phosphate", *Colloids and Surfaces*, 48: 95-106.

Amjad, Z., (1989a), "Constant-Composition Study of Dicalcium Phosphate Dihydrate Crystal Growth in the Presence of Poly(acrylic acids)", *Langmuir*, 5: 1222-1225.

Amjad, Z., (1989b), "Effect of Precipitation Inhibitors on Calcium Phosphate Scale Formation", *Can. J. Chem.*, 67: 850-856.

Amjad, Z., (1987a), "The Inhibition of Dicalcium Phosphate Dihydrate Crystal Growth by Polycarboxylic Acids", *Journal of Colloid and Interface Science*, 117(1): 98-103.

Amjad, Z., (1987b), "The Influence of Polyphosphates, Phosphonates, and Poly(carboxylic acids) on the Crystal Growth of Hydroxyapatite", *Langmuir*, 3(6): 1063-1069.

Aoba, T. ve Moreno, E.C., (1985), "Adsorption of Phosphoserine onto Hydroxyapatite and Its Inhibitory Activity on Crystal Growth", *Journal of Colloid and Interface Science*, 106(1): 110-121.

Badillo-Almaraz, V.E. ve Ly, J., (2003), "Calcium Sorption on Hydroxyapatite in Aqueous Solutions: Reversible and Nonreversible Components", *J. Colloid and Interface Science*, 258(1): 27-32.

Balkan, M., (2001), *Sabit Bileşim Kontrollü Kristalizasyon Prosesleri*, Lisans Bitirme Tezi, YTÜ.

Bigi, A., Foresti, M., Gandolfi, M., Gazzano, M. ve Roveri, N., (1995), "Inhibiting Effect of Zinc on Hydroxylapatite Crystallization", *Journal of Inorganic Biochemistry*, 58: 49-58.

Bozkurt, A., Meyer, W.H., Gutmann, J. ve Wegner, G., (2003), "Proton Conducting Copolymers on the Basis of Vinylphosphonic Acid and 4-Vinylimidazole", *Solid State Ionics*, 164: 169-176.

Dalas, E., Kallitsis, J.K. ve Koutsoukos, P.G., (1991), "Crystallization of Hydroxyapatite on Polymers", *Langmuir*, 7(8):1822-1826.

Dalpi, M., Karayianni, E. ve Koutsoukos, P.G., (1993), "Inhibition of Hydroxyapatite Formation in Aqueous Solutions by Zinc and 1,2-Dihydroxy-1,2-bis(dihydroxyphosphonyl)ethane", *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, 89(6): 965-969.

Ebrahimpour, A., Johnsson, M., Richardson, C.F. ve Nancollas, G.H., (1993), "The Characterization of Hydroxyapatite Preparations", *J. Colloid and Interface Science*, 159: 158-163.

Garcia-Ramos, J.V. ve Carmona, P., (1982), "The Effect of Some Homopolymers on the Crystallization Calcium Phosphates", *Journal of Crystal Growth*, 57: 336-342.

- Gomez-Morales, J., Torrent-Burgues, J., Boix, T., Fraile, J. ve Rodriguez-Clemente, R., (2001), "Precipitation of Stoichiometric Hydroxyapatite by a Continuous Method", *Cryst. Res. Technol.*, 36(1): 15-26.
- Groot, K. De, Klein, C.P.A.T., Wolke, J.G.C. ve Blicck-Hogervorst, J.M.A. De, (1990), "Chemistry of Calcium Phosphate Bioceramics", *CRC Handbook of Bioactive Ceramics*, Vol. II, CRC Pres, Boston.
- Irisawa, T., (2003), "Theory of Crystal Growth from Vapor and Solution", *Crystal Growth Technology*, William Andrew Publishing, 25-54.
- Ito, A. ve Onuma, K., (2003), "Growth of Hydroxyapatite Crystals", *Crystal Growth Technology*, William Andrew Publishing, 525-553.
- Kanzaki, N., Onuma, K., Treboux, G., Tsutsumi, S. ve Ito, A., (2000), "Inhibitory Effect of Magnesium and Zinc on Crystallization Kinetics of Hydroxyapatite (0001) face", *J. Phys. Chem.*, 104: 4189-4194.
- Kato, K., Eika, Y. ve Ikada, Y., (1997), "In Situ Hydroxyapatite Crystallization for the Formation of Hydroxyapatite/Polymer Composites", *Journal of Materials Science*, 32: 5533-5543.
- Klepetsanis, P.G., Koutsoukos, P.G., ve Amjad, Z., (2000), "Calcium Carbonate and Calcium Phosphate Scale Formation and Inhibition at Elevated Temperature, *Advances in Crystal Growth Inhibition Technologies*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 139-149.
- Kong, L.B., Ma, J. ve Boey, F., (2002), "Nanosized Hydroxyapatite Powders Derived from Coprecipitation Process", *J. Materials Science*, 37: 1131-1134.
- Kothapalli, C., Wei, M., Vasiliev, A. ve Shaw, M.T., (2004), "Influence of Temperature and Concentration on the Sintering Behavior and Mechanical Properties of Hydroxyapatite", *Acta Materialia*, 52: 5655-5663.
- Koutsopoulos, S., (2002), "Synthesis and Characterization of Hydroxyapatite Crystals: A Review Study on The Analytical Methods", *Wiley Periodicals, Inc.* 600-612.
- Koutsopoulos, S. ve Dalas, E., (2000a), "Hydroxyapatite Crystallization in the Presence of Serine, Tyrosine and Hydroxyproline Amino Acids with Polar Side Groups", *Journal of Crystal Growth*, 216: 443-449.
- Koutsopoulos, S. ve Dalas, E., (2000b), "The Crystallization of Hydroxyapatite in the Presence of Lysine", *Journal of Colloid and Interface Science*, 231:207-212.
- Koutsopoulos, S. ve Dalas, E., (2000c), "The Effect of Acidic Amino Acids on Hydroxyapatite Crystallization", *Journal of Crystal Growth*, 217:410-415.
- Koutsopoulos, S., Pierri, E., Dalas, E., Tzavellas, N. ve Klouras, N., (2000), "Effect Ferricinium Salts on the Crystal Growth of Hydroxyapatite in Aqueous Solution", *Journal of Crystal Growth*, 218: 353-358.
- Koutsoukos, P.G., Amjad, Z. ve Nancollas, G.H., (1981), "The Influence of Phytate and Phosphonate on the Crystal Growth of Fluorapatite and Hydroxyapatite", *Journal of Colloid and Interface Science*, 83(2): 599-605.
- Koutsoukos, P.G., (1980), *Kinetics of Precipitation of Hydroxyapatite from Aqueous Solutions*, Doktora Tezi, State University of New York.

- Koutsoukos, P.G., Amjad, Z., Tomson, M.B. ve Nancollas, G.H., (1980), "Crystallization of Calcium Phosphates. A Constant Composition Study", *J. of the American Chemical Society*, 102(5): 1553-1557.
- Lazic, S., Zec, S., Miljevic, N. ve Milonjic, S., (2001), "The Effect of Temperature on the Properties Hydroxyapatite Precipitated from Calcium Hydroxide and Phosphoric Acid", *Thermochimica Acta*, 374: 13-22.
- Lazic, S., Katanic-Popovic, S., Zec, S. ve Miljevic, N., (1996), "Properties of Hydroxyapatite Crystallized from High Temperature Alkaline Solutions", *Journal of Crystal Growth*, 165: 124-128.
- Liu, Q., Wijn, J.R. ve Blitterswijk, C.A., (1997), "Nano-Apatite/Polymer Composites: Mechanical and Physicochemical characteristics", *Biomaterials*, 188199: 1263-1270.
- Liu, Y. ve Nancollas, G.H., (1997), "Crystallization and Colloidal Stability of Calcium Phosphate Phases", *J. Phys. Chem. B.*, 101:3464-3468.
- Lopez-Macipe, A., Gomez-Morales, J. ve Rodriguez-Clemente, R., (1998), "Nanosized Hydroxyapatite Precipitation from Homogeneous Calcium/Citrate/Phosphate Solutions Using Microwave and Conventional Heating", *Advanced Materials*, 10(1): 49-53.
- MINEQL+ Chemical Equilibrium Modeling System Ver. 4.0
- Mullin, J.W., (1993), *Crystallization*, Butterworth-Heinemann, Oxford.
- Nyvt, J., ve Ulrich, J., (1995), *Admixtures in Crystallization*, VCH Weinheim, New York.
- Öner, M., Doğan, Ö.ve Öner, G., "The Influence of Polyelectrolytes Architecture on Calcium Sulfate Dihydrate Growth Retardation", *Journal of Crystal Growth*, 186: 427-437, 1998.
- Paschalakis, P., Vynios, D.H., Tsiganos, C.P., Dalas, E., Maniatis, C. ve Koutsoukos, P.G., (1993), "Effect of Proteoglycans on Hydroxyapatite Growth in Vitro: the Role of Hyaluronan", *Biochimica et Biophysica Acta*, 1158:129-136.
- Reddy, M.M. ve Hoch, A.R., (2000), "Calcite Crystal Growth Rate Inhibition By Aquatic Humic Substances", *Advances in Crystal Growth Inhibition Technologies*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 107-121.
- Saenz, A., Montero, M.L. ve Castano, V.M., (2002), "Silica-Hydroxyapatite Nanometric Composites Grown at Boiling Water Temperature", *Surface Review and Letters*, 9(5-6), 1799-1802.
- Sayan, P., (1995), *Polielektrolitlerin Borik Asit Kristalizasyonu Üzerine Etkisi*, Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İTÜ.
- Sheehan, M. E., (1981), *The Kinetics of Crystal Growth of Calcium Oxalate*, PH.D. Thesis, State University of New York.
- Smahi, A., Solhy, A., El Badaoui, H., Amoukal, A., Tikad, A., Maizi, M. ve Sebti, S., (2003), "Potassium Fluoride Doped Fluorapatite and Hydroxyapatite as New Catalysts in Organic Synthesis", *Applied Catalysis*, 250(1): 151-159.
- Spanos, N. ve Koutsoukos, P.G., (2001), "Hydroxyapatite Precipitation on a Carboxylated Vinyl Chloride-Vinyl Acetate Copolymer", *J. Materials Science*, 36: 573-578.

Stupp, S.I. ve Ciegler, G.W., (1992), "Organoapatites: Materials for Artificial Bone. I.Synthesis and Microstructure", J. Biomedical Materials Research, 26: 169-183.

Tanahashi, M., Yao, T., Kokubo, T., Minoda, M., Miyamoto, T., Nakamura, T. ve Yamamuro, T., (1995), "Apatite Coated on Organic Polymers by Biomimetic Process: Improvement in its Adhesion to Substrate by Glow-discharge Treatment", Journal of Biomedical Materials Research, 29, 349-357.

Taş, C.A., (2000), "Synthesis of Biomimetic Ca-Hydroxyapatite Powders at 37°C in Synthetic Body Fluids", Biomaterials, 21: 1429-1438.

Tsortos, A. ve Nancollas, G.H., (1999), " The Adsorption of Polyelectrolytes on Hydroxyapatite Crystals", Journal of Colloid and Interface Science, 209: 109-115.

Westbroek, P. ve De Jong, E.W., (1983), Biomineralization and Biological Metal Accumulation, D. Reidel Publishing Company, London.

[1] <http://www.nhm.ac.uk/mineralogy/phos/Nordwijkerhout/Koutsoukos.pdf>

[2] <http://www.mpip-mainz.mpg.de/documents/forschungsprojekte/c9.pdf>



EKLER

- Ek 1 Kristalizasyon DeneYlerinde Katkı Maddesiz Elde Edilen Kristallerin Spesifik Yüzey Alan Analizi
- Ek 2 Kristalizasyon DeneYlerinde Polimer Varlığında Elde Edilen Kristallerin Spesifik Yüzey Alan Analizi
- Ek 3 PAA Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin Spesifik Yüzey Alan Analizi
- Ek 4 PMAA Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin Spesifik Yüzey Alan Analizi
- Ek 5 Polimer B Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin Spesifik Yüzey Alan Analizi
- Ek 6 VPA-co-4-VIm (4-VIm/VPA=1/2) Kopolimerinin Spesifik Yüzey Alan Analizi
- Ek 7 Saf HAP Aşı Kristallerinin Farklı Bölgelerden Farklı Büyütmelerde SEM Fotoğrafları
- Ek 8a PAA Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin Farklı Bölgelerden Farklı Büyütmelerde SEM Fotoğrafları
- Ek 8b PMAA Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin Farklı Bölgelerden Farklı Büyütmelerde SEM Fotoğrafları
- Ek 8c Polimer B Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin Farklı Bölgelerden Farklı Büyütmelerde SEM Fotoğrafları
- Ek 8d Polimer D Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin Farklı Bölgelerden Farklı Büyütmelerde SEM Fotoğrafları
- Ek 9 Saf HAP Aşı Kristali Üzerinden Kristal Büyütmesinin Gerçekleştirildiği Kristalizasyon DeneYlerinde Katkı Maddesi Olmadan Elde Edilen HAP Kristallerinin SEM Fotoğrafları
- Ek 10a Saf HAP Aşı Kristali Üzerinden Kristal Büyütmesinin Gerçekleştirildiği Kristalizasyon DeneYlerinde 3 mg/l PAA Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP Kristallerinin SEM Fotoğrafları
- Ek 10b Saf HAP Aşı Kristali Üzerinden Kristal Büyütmesinin Gerçekleştirildiği Kristalizasyon DeneYlerinde 3 mg/l PMAA Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP Kristallerinin SEM Fotoğrafları
- Ek 10c Saf HAP Aşı Kristali Üzerinden Kristal Büyütmesinin Gerçekleştirildiği Kristalizasyon DeneYlerinde 3 mg/l Polimer A Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP Kristallerinin SEM Fotoğrafları
- Ek 10d Saf HAP Aşı Kristali Üzerinden Kristal Büyütmesinin Gerçekleştirildiği Kristalizasyon DeneYlerinde 3 mg/l Polimer D Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP Kristallerinin SEM Fotoğrafları
- Ek 10e Saf HAP Aşı Kristali Üzerinden Kristal Büyütmesinin Gerçekleştirildiği Kristalizasyon DeneYlerinde 5 mg/l Polimer D Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP Kristallerinin SEM Fotoğrafları
- Ek 10f Saf HAP Aşı Kristali Üzerinden Kristal Büyütmesinin Gerçekleştirildiği

Kristalizasyon Deneylerinde 10 mg/l Polimer D Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP Kristallerinin SEM Fotoğrafları

- Ek 11a Saf HAP Aşı Kristallerinin TÜBİTAK'ta Yapılan Boyut Analiz Sonucu
- Ek 11b Saf HAP Aşı Kristallerinin Malvern Instruments Ltd. Tarafından Yapılan Boyut Analiz Sonucu
- Ek 12 Polimer D Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin TÜBİTAK'ta Yapılan Boyut Analiz Sonucu
- Ek 13 Kristalizasyon Deneyine Ait Verilerin Bilgisayar Çıktısı



Ek 1 Kristalizasyon Deneylerinde Katkı Maddesiz Elde Edilen Kristallerin Spesifik Yüzey Alan Analizi

Kristalizasyon deneylerinde 33 ± 2 m²/g yüzey alanına sahip HAP aşu kristalleri üzerinde elde edilen nano boyutunda HAP kristallerinin spesifik yüzey alan ölçümleri Quantachrome Corporation tarafından yapılmıştır.

Numunenin ağırlığı (W)=0.0219 g

Kullanılan gaz=Nitrojen

P/P ₀	Hacim (cc/g)	1/[W((P ₀ /P)-1)]
4.9856 x10 ⁻²	3.7819	11.10
7.7215 x10 ⁻²	4.6256	14.47
1.0243 x10 ⁻¹	5.2392	17.43
1.2737 x10 ⁻¹	5.8044	20.12
1.5265 x10 ⁻¹	6.1622	23.39
1.7762 x10 ⁻¹	6.4934	26.61
2.0232 x10 ⁻¹	6.9394	29.24
2.2759 x10 ⁻¹	7.2409	32.56
2.5267 x10 ⁻¹	7.4821	36.15
2.7765 x10 ⁻¹	7.6942	39.97
3.0293 x10 ⁻¹	8.1968	42.42

Alan= 26.92 m²/g

Eğim= 124.8

Y eksenini kesim noktası= 4.551

Korelasyon katsayısı=0.999343

Ek 2 Kristalizasyon Deneylerinde Polimer Varlığında Elde Edilen Kristallerin Spesifik Yüzey Alan Analizi

Kristalizasyon deneylerinde 33 ± 2 m²/g yüzey alanına sahip HAP aşu kristalleri üzerinde 2.5 mg/l polimer D varlığında elde edilen nano boyutunda HAP kristallerinin spesifik yüzey alan ölçümleri Quantachrome Corporation tarafından yapılmıştır.

Numunenin ağırlığı (W)=0.0336 g

Kullanılan gaz=Nitrojen

P/P ₀	Hacim (cc/g)	1/[W((P ₀ /P)-1)]
5.2443×10^{-2}	5.1399	86.16
7.7106×10^{-2}	5.9304	11.27
1.0204×10^{-1}	6.6253	13.72
1.2727×10^{-1}	7.1994	16.21
1.5219×10^{-1}	7.7043	18.64
1.7728×10^{-1}	8.2149	20.99
2.0245×10^{-1}	8.6082	23.59
2.2711×10^{-1}	9.0672	25.93
2.5240×10^{-1}	9.4637	28.54
2.7751×10^{-1}	9.7910	31.39
3.0350×10^{-1}	10.1217	34.45

Alan= 33.4 m²/g

Eğim= 101

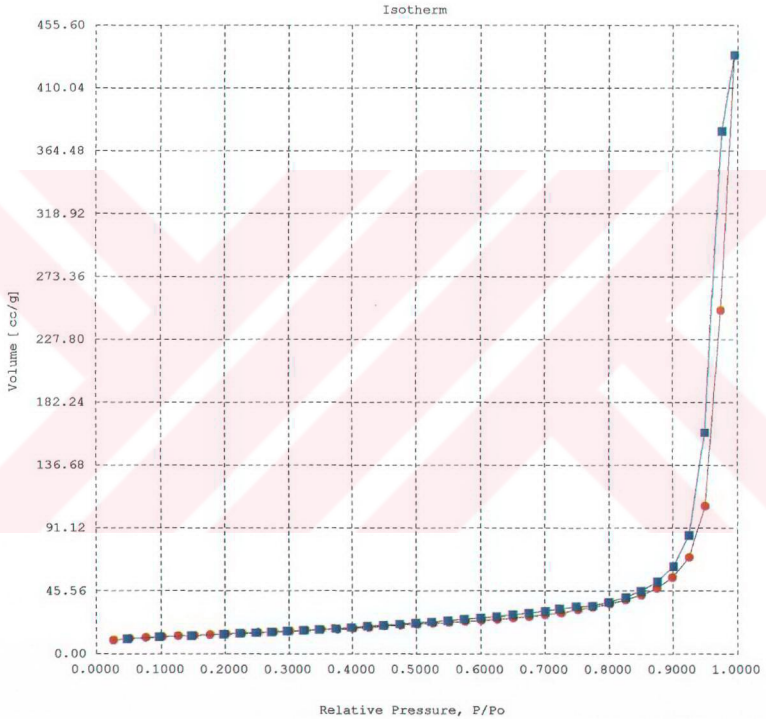
Y eksenini kesim noktası= 3.3

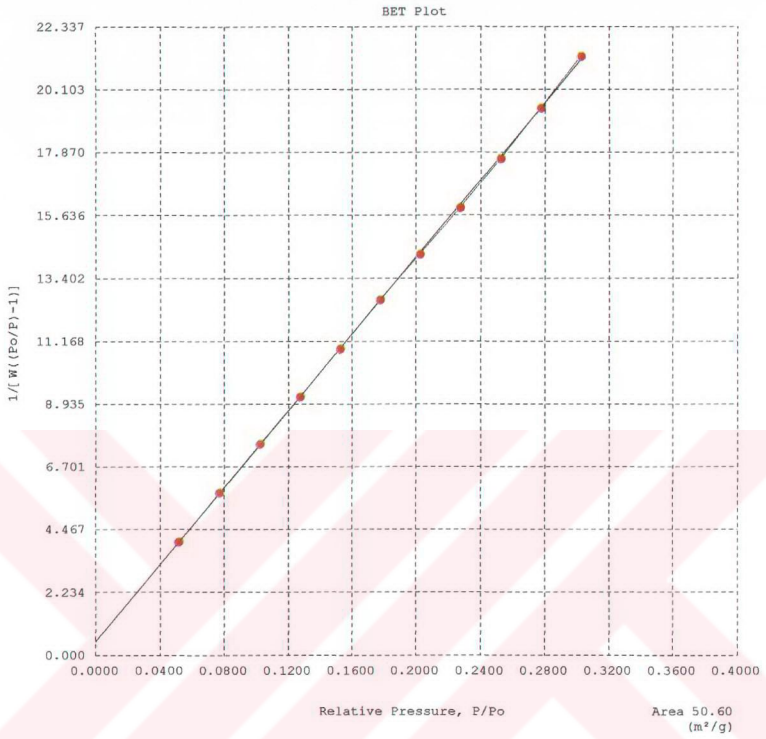
Korelasyon katsayısı=0.999628

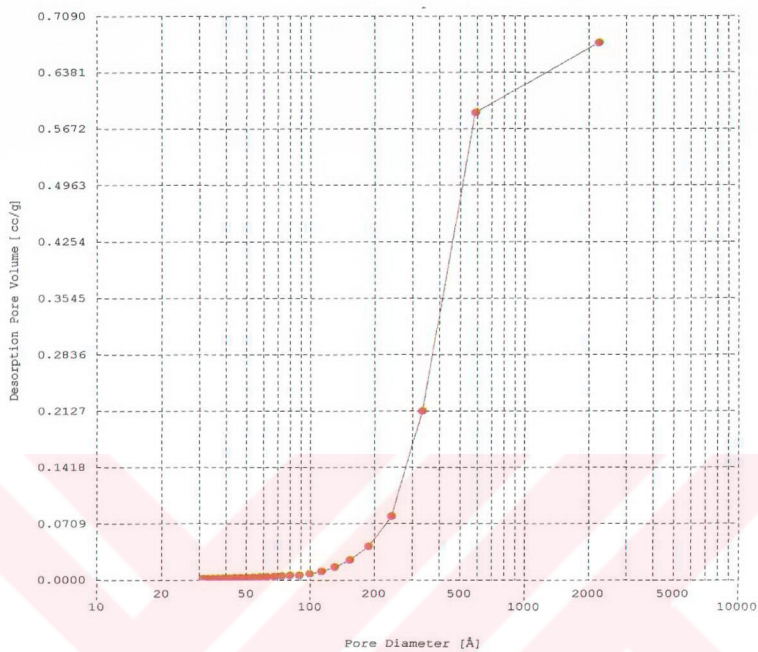
Ek 3 PAA Varlığında Elde Edilen HAP Aşırı Kristallerinin Spesifik Yüzey Alan Analizi

Quantachrome Instruments
 Quantachrome Autosorb Automated Gas Sorption System Report
 Autosorb 1 for Windows 1.50

File name:	C:\My Documents\Jeff Stuff\April Atomika\A5412016.raw		
Sample ID:	#1	Description:	Yildiz c/o Atomika
Comments:			
Operator:	TH	Sample weight:	0.0614 g
Analysis gas:	Nitrogen	X sect. area:	16.2 Å ² /molec
Adsorbate (DRP):	Nitrogen	Bath Temp.:	77.40
Outgas Temp:	40.0 °C	Outgas Time:	24.0 hrs
P/Po tolerance:	0	Equil. time:	3
Station #:	6	PC sw. version:	1.50
		Non-ideality:	6.58e-05
		Analysis Time:	808.3 min
		End of run:	04/13/2005 04:30





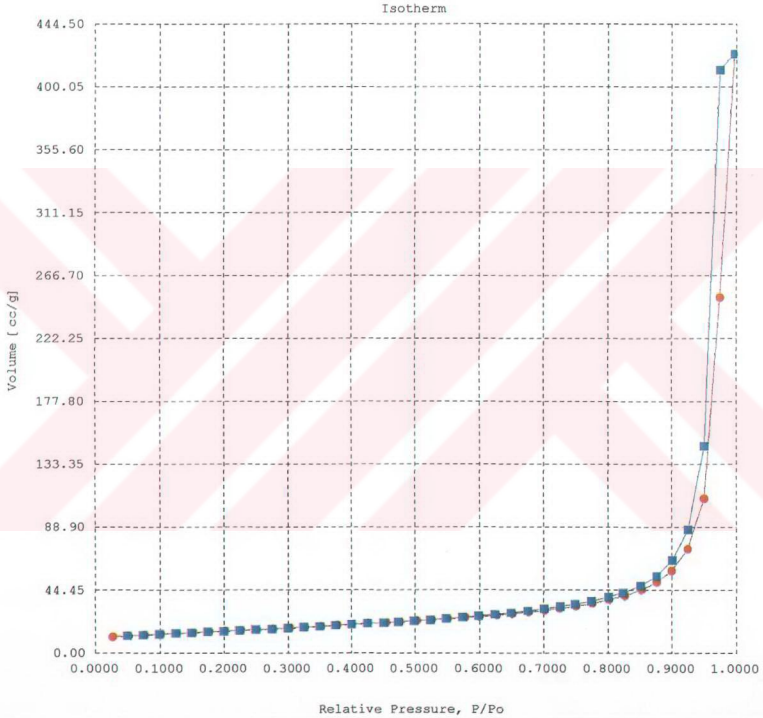


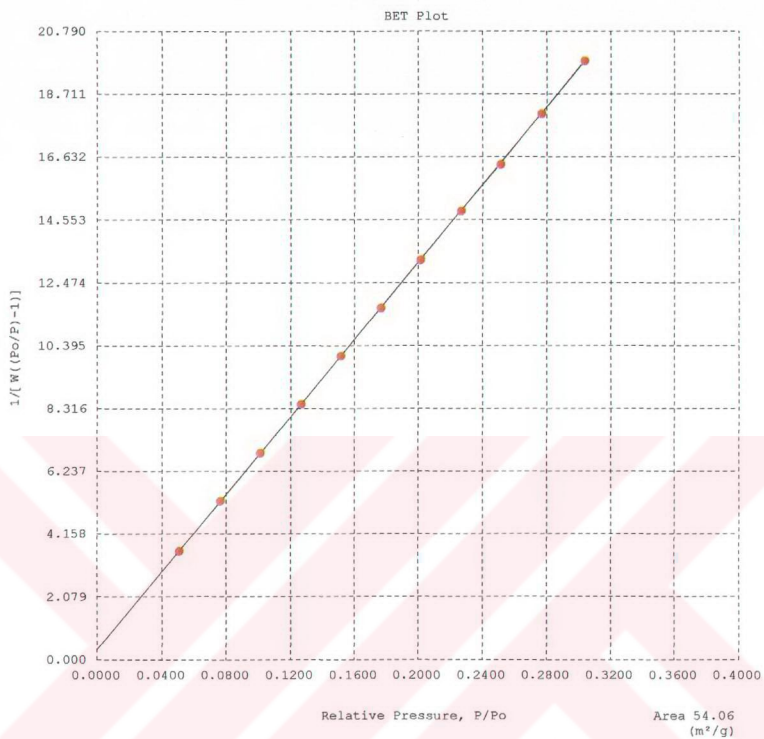
Total pore volume = $6.670E-01$ cc/g for
 pores smaller than 3663.2 Å (Diameter),
 at $P/P_0 = 0.99478$

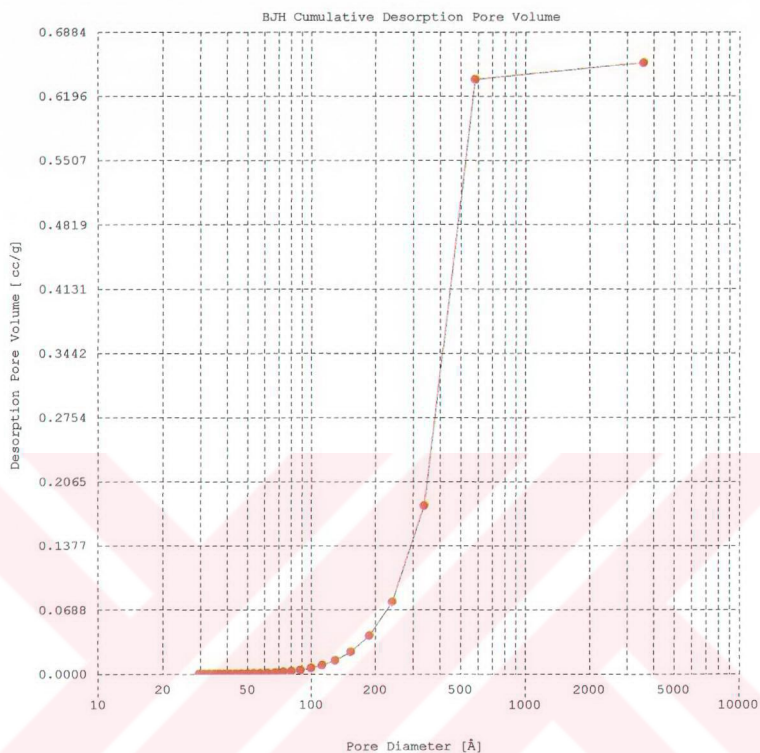
Ek 4 PMAA Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin Spesifik Yüzey Alan Analizi

Quantachrome Instruments
 Quantachrome Autosorb Automated Gas Sorption System Report
 Autosorb 1 for Windows 1.50

File name:	C:\My Documents\Jeff Stuff\April Atomika\A5415011.raw		
Sample ID:	#2	Description:	Yildiz c/o Atomika
Comments:			
Operator:	TH	Sample weight:	0.0813 g
Analysis gas:	Nitrogen	X sect. area:	16.2 Å ² /molec
Adsorbate (DRP):	Nitrogen	Bath Temp.:	77.40
Outgas Temp:	40.0 °C	Outgas Time:	24.0 hrs
P/Po tolerance:	0	Equil. time:	3
Station #:	1	PC sw. version:	1.50
	A ●	D ■	





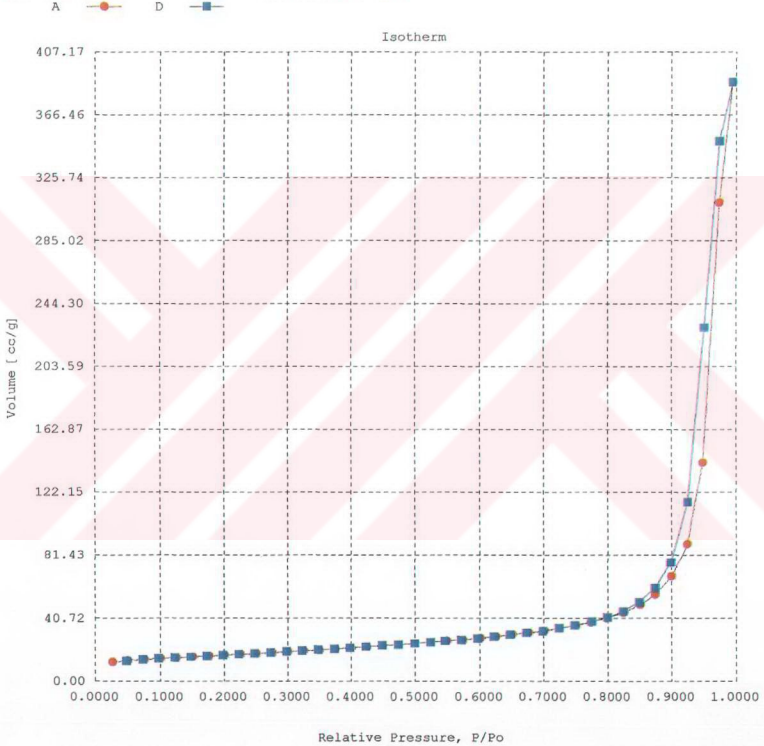


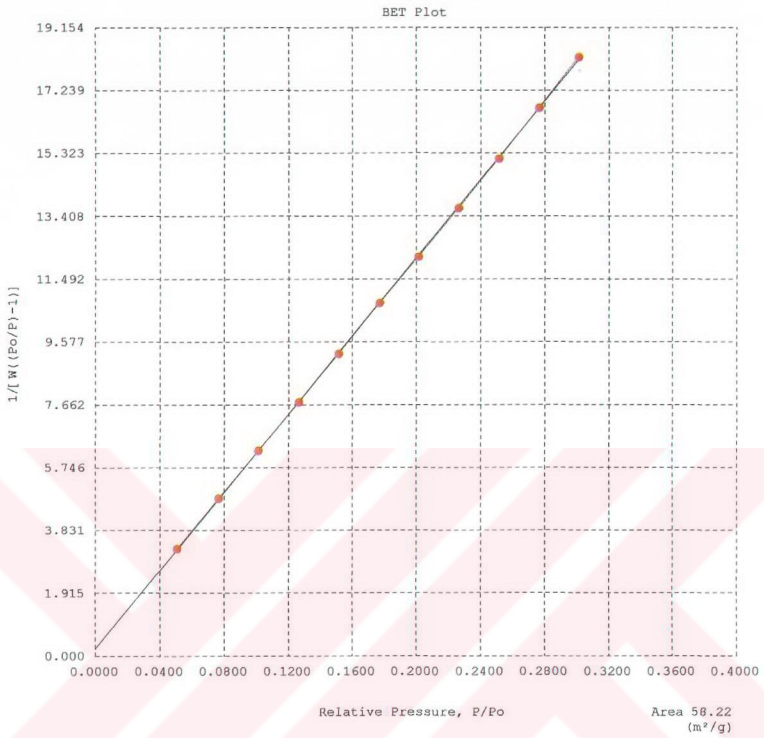
Total pore volume = 6.508E-01 cc/g for
 pores smaller than 6363.0 Å (Diameter),
 at $P/P_0 = 0.99700$

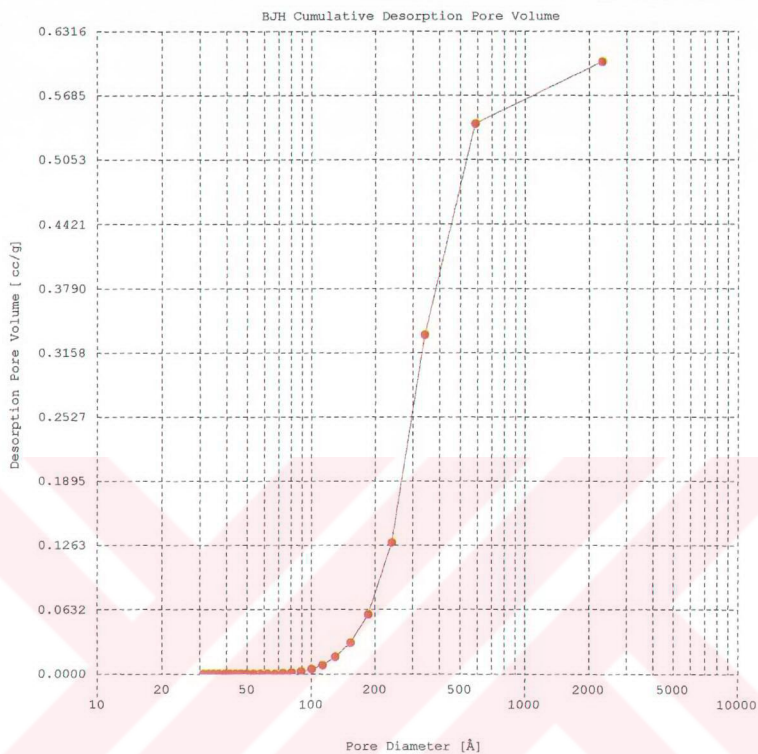
Ek 5 Polimer B Varlığında Elde Edilen HAP Aşırı Kristallerinin Spesifik Yüzey Alan Analizi

Quantachrome Instruments
Quantachrome Autosorb Automated Gas Sorption System Report
Autosorb 1 for Windows 1.50

File name:	C:\My Documents\Jeff Stuff\April Atomika\A5415012.raw		
Sample ID:	#3	Description:	Yildiz c/o Atomika
Comments:			
Operator:	TH	Sample weight:	0.0863 g
Analysis gas:	Nitrogen	X sect. area:	16.2 Å ² /molec
Adsorbate (DRP):	Nitrogen	Bath Temp.:	77.40
Outgas Temp:	40.0 °C	Outgas Time:	24.0 hrs
P/Po tolerance:	0	Equil. time:	3
Station #:	2	PC sw. version:	1.50
		Non-ideality:	6.58e-05
		Analysis Time:	1314.2 min
		End of run:	04/16/2005 12:04







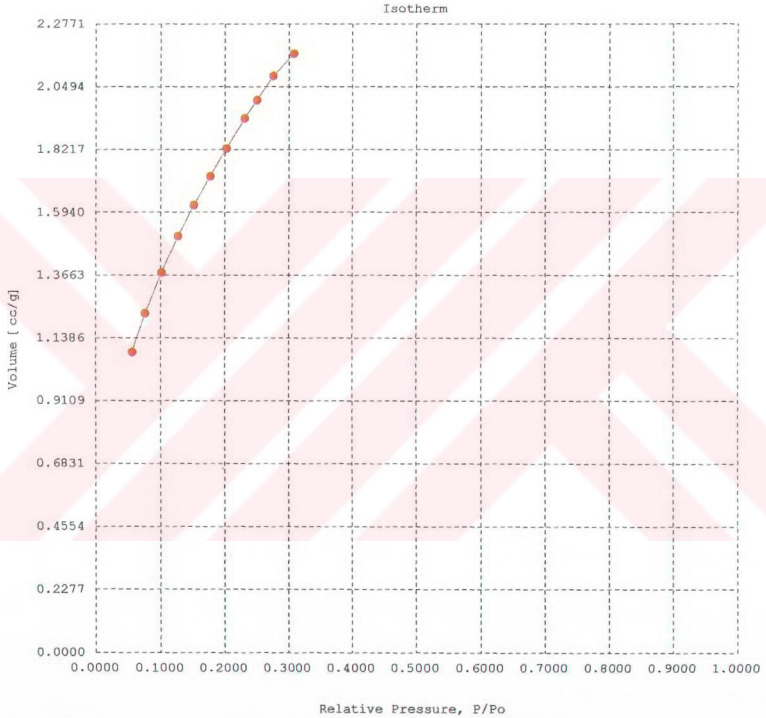
Total pore volume = 5.961E-01 cc/g for
 pores smaller than 3832.3 Å (Diameter),
 at P/Po = 0.99501

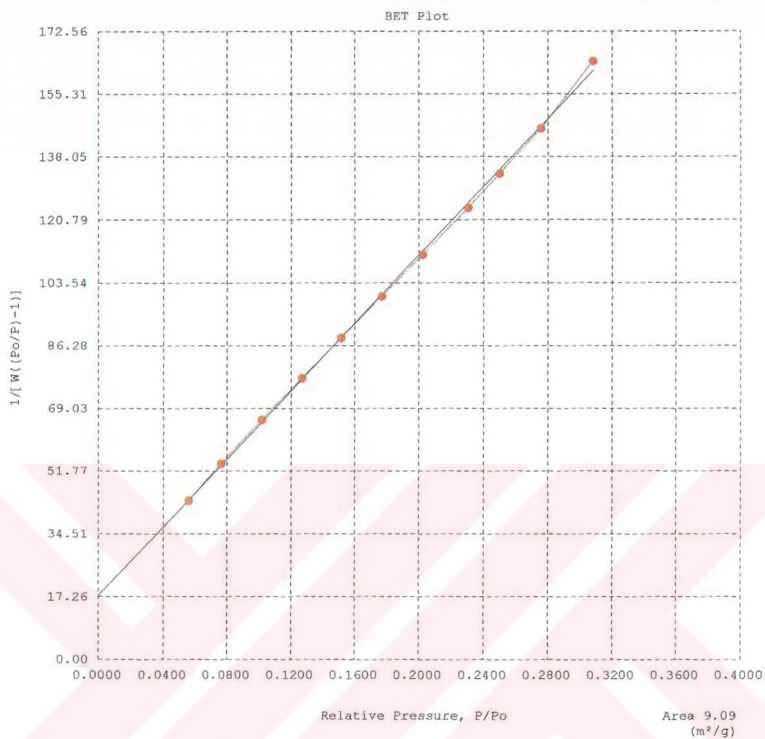
Ek 6 VPA-co-4-VIm (4-VIm/VPA=1/2) Kopolimerinin Spesifik Yüzeysel Alan Analizi

Quantachrome Instruments
 Quantachrome Autosorb Automated Gas Sorption System Report
 Autosorb 1 for Windows 1.50

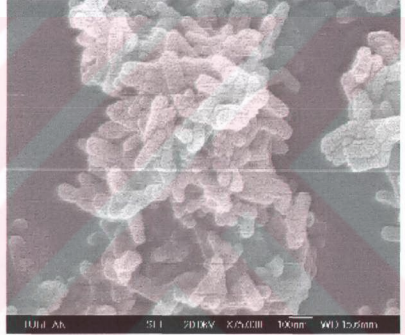
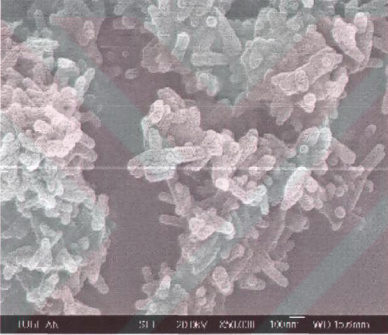
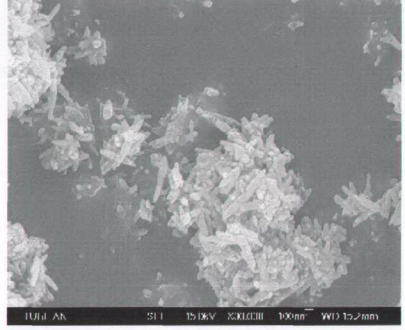
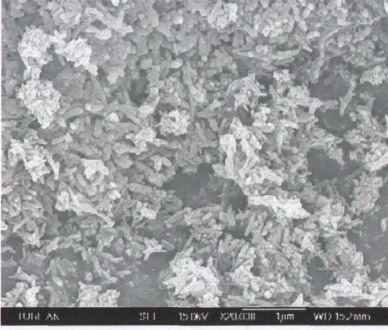
File name:	C:\My Documents\Jeff Stuff\April Atomika\Atomika 4 042205.raw		
Sample ID:	4	Description:	Yildiz c/o Atomika
Comment:			
Operator:	TH	Sample weight:	0.007 g
Analysis gas:	Krypton	X sect. area:	20.5 Å ² /molec
Adsorbate (DRP):	Krypton	Bath Temp.:	77.30
Outgas Temp:	40.0 °C	Outgas Time:	24.0 hrs
P/Po tolerance:	0	Equil. time:	4
Station #:	1	PC sw. version:	1.50
		Non-ideality:	3e-05
		Analysis Time:	68.6 min
		End of run:	04/22/2005 09:52
		TempComp:	Off

A ●—

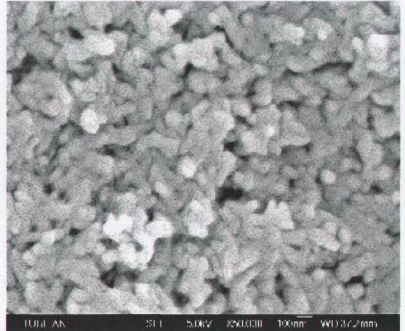
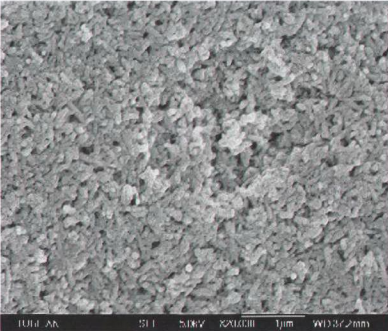




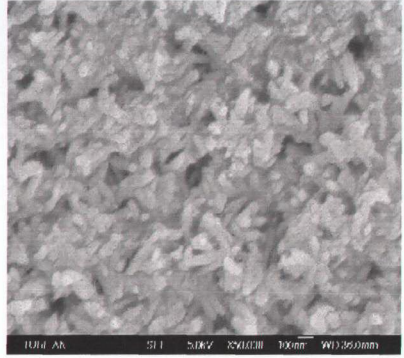
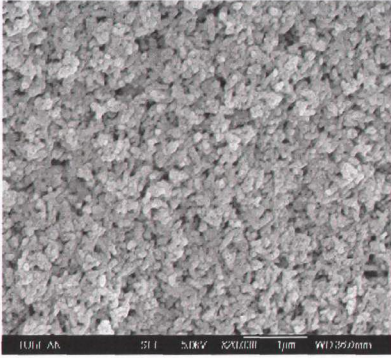
Ek 7 Saf HAP Aşı Kristallerinin Farklı Bölgelerden Farklı Büyütmelerde SEM Fotoğrafları



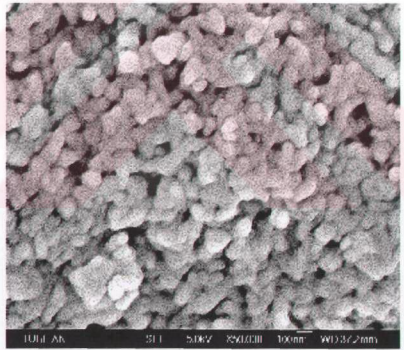
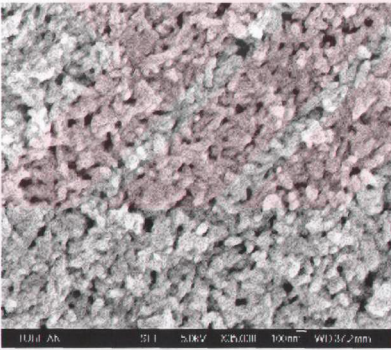
Ek 8a PAA Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin Farklı Bölgelerden Farklı Büyütmelerde SEM Fotoğrafları



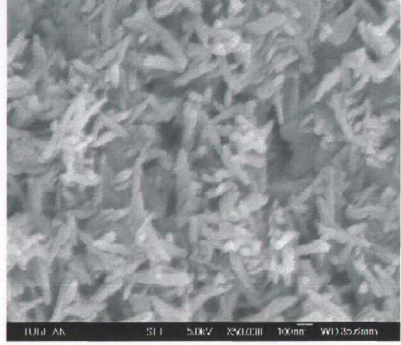
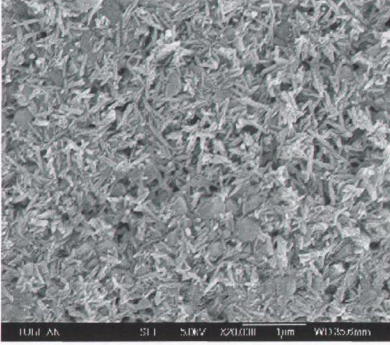
Ek 8b PMAA Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin Farklı Bölgelerden Farklı Büyütmelerde SEM Fotoğrafları



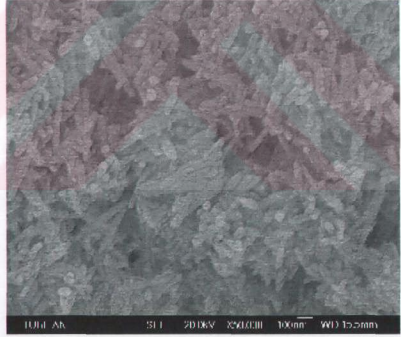
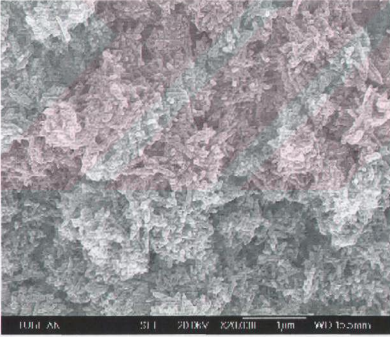
Ek 8c Polimer B Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin Farklı Bölgelerden Farklı Büyütmelerde SEM Fotoğrafları



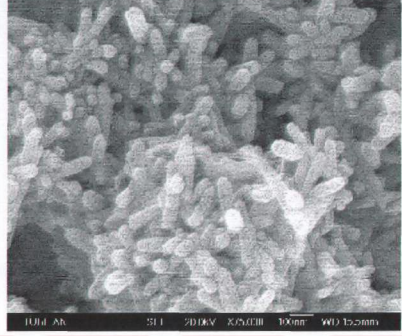
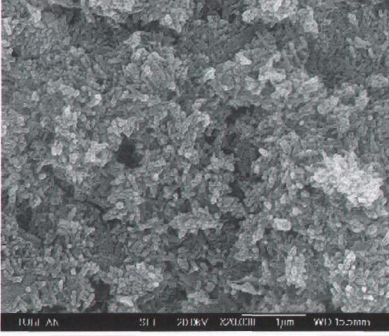
Ek 8d Polimer D Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin Farklı Bölgelerden Farklı Büyütmelerde SEM Fotoğrafları



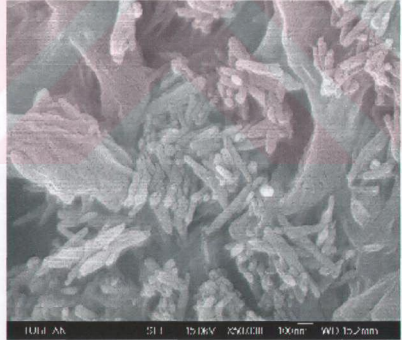
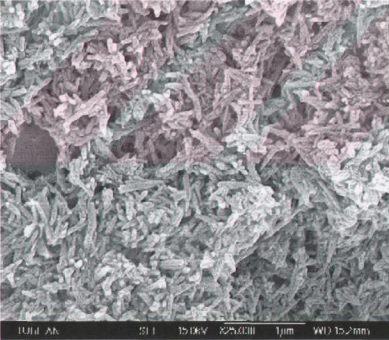
Ek 9 Saf HAP Aşı Kristali Üzerinden Kristal Büyütmesinin Gerçekleştirildiği Kristalizasyon Deneylerinde Katkı Maddesi Olmadan Elde Edilen HAP Kristallerinin SEM Fotoğrafları



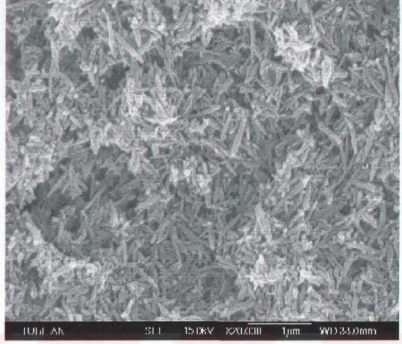
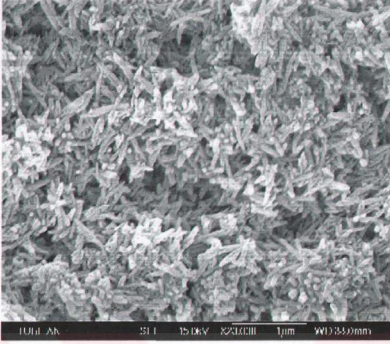
**Ek 10a Saf HAP Aşı Kristali Üzerinden Kristal Büyütmesinin Gerçekleştirildiği
Kristalizasyon Deneylerinde 3 mg/l PAA Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP
Kristallerinin SEM Fotoğrafları**



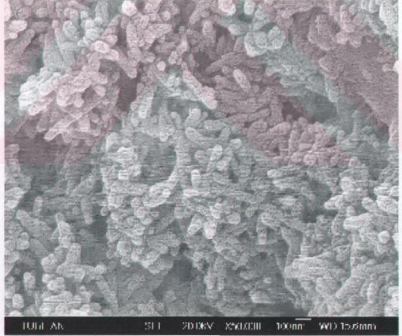
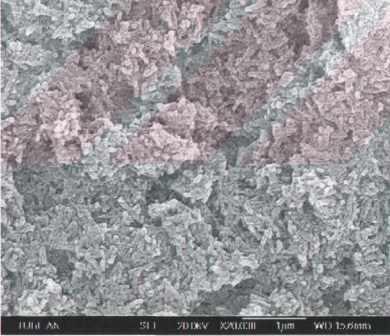
**Ek 10b Saf HAP Aşı Kristali Üzerinden Kristal Büyütmesinin Gerçekleştirildiği
Kristalizasyon Deneylerinde 3 mg/l PMAA Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP
Kristallerinin SEM Fotoğrafları**



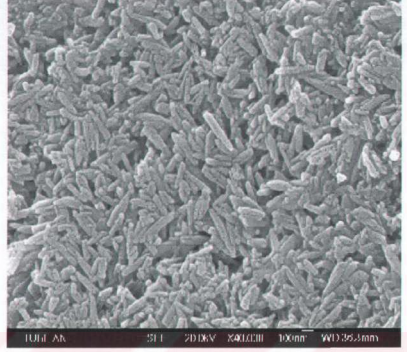
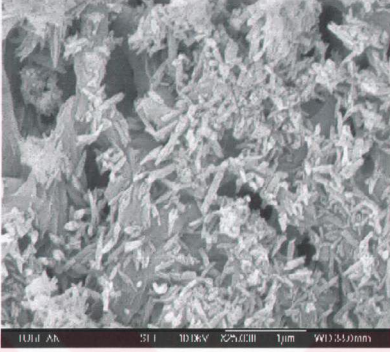
Ek 10c Saf HAP Aşı Kristali Üzerinden Kristal Büyütmesinin Gerçekleştirildiği Kristalizasyon Deneylerinde 3 mg/l Polimer A Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP Kristallerinin SEM Fotoğrafları



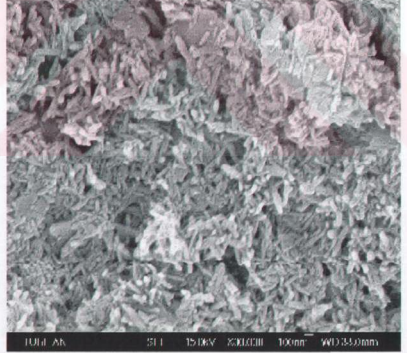
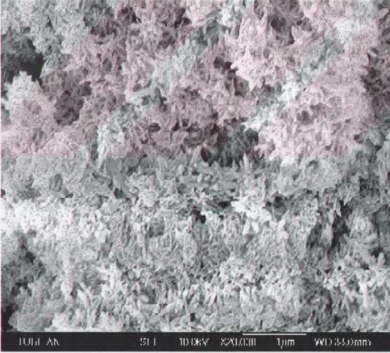
Ek 10d Saf HAP Aşı Kristali Üzerinden Kristal Büyütmesinin Gerçekleştirildiği Kristalizasyon Deneylerinde 3 mg/l Polimer D Homopolimeri Varlığında Elde Edilen HAP Kristallerinin SEM Fotoğrafları



**Ek 10e Saf HAP Aşı Kristali Üzerinden Kristal Büyütmesinin Gerçekleştirildiği
Kristalizasyon Deneylerinde 5 mg/l Polimer D Homopolimeri Varlığında Elde Edilen
HAP Kristallerinin SEM Fotoğrafları**

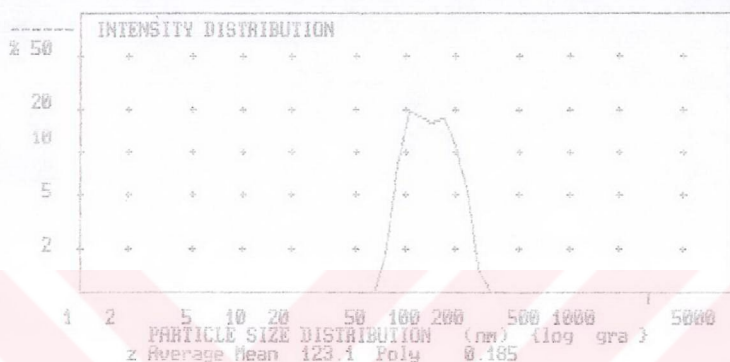


**Ek 10f Saf HAP Aşı Kristali Üzerinden Kristal Büyütmesinin Gerçekleştirildiği
Kristalizasyon Deneylerinde 10 mg/l Polimer D Homopolimeri Varlığında Elde Edilen
HAP Kristallerinin SEM Fotoğrafları**



Ek 11a Saf HAP Aşırı Kristallerinin TÜBİTAK'ta Yapılan Boyut Analiz Sonucu

Lazer Tekniği ile çalışan Malvern Zetasizer-3 cihazında yapılan analizlerde numune %0.2 kalgon çözeltisi ile manyetik karıştırıcıda 30 dakika karıştırılmış ve daha sonra boyut dağılımı belirlenmiştir. Ultrasonik karıştırıcı uygulanmamıştır. Ortalama boyut 123.1 nm bulunmuştur.

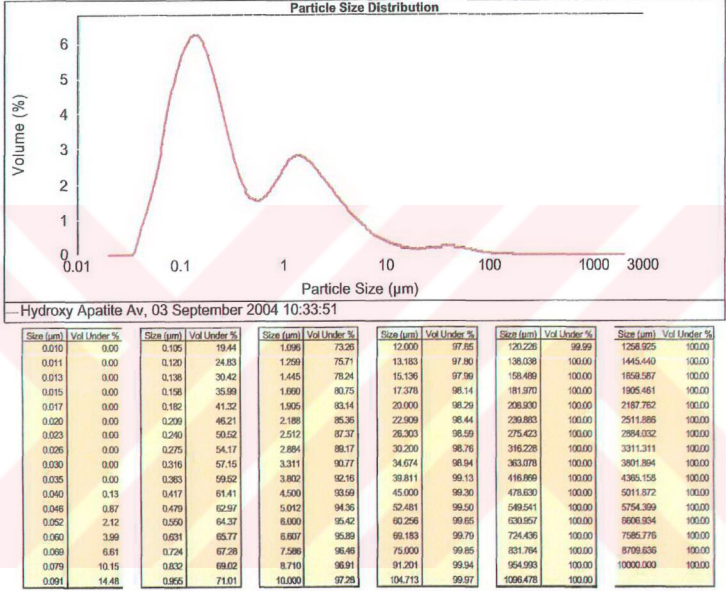


PARTICLE SIZE DISTRIBUTION				PARTICLE SIZE DISTRIBUTION (na)			
INTENSITY DISTRIBUTION				INTENSITY DISTRIBUTION			
Class	amount	%	below	Class	amount	%	below
16.1	0.0	0.0	0.0	113.5	18.3	30.9	
18.9	0.0	0.0	0.0	133.6	16.0	49.2	
22.2	0.0	0.0	0.0	157.2	17.3	65.2	
26.2	0.0	0.0	0.0	185.1	10.9	82.5	
30.8	0.0	0.0	0.0	217.8	5.1	93.4	
36.3	0.0	0.0	0.0	256.4	1.4	98.6	
42.7	0.0	0.0	0.0	301.8	0.0	100.0	
50.2	0.0	0.0	0.0	355.2	0.0	100.0	
59.1	0.0	0.0	0.0	418.1	0.0	100.0	
69.6	1.9	0.0	0.0	492.1	0.0	100.0	
81.9	8.4	1.9	0.0	579.3	0.0	100.0	
96.4	20.6	10.3	0.0	681.8	0.0	100.0	
				802.5	0.0	100.0	

Dist. mean 143.8 St.Dev. 43.8
 Analysis Range 50 Fit 4.13E-03 Channels 18 Spacing 1.20
 Peaks : 116.9 [65.2] fwhm 53.7 178.7 [50.8] fwhm 69.8

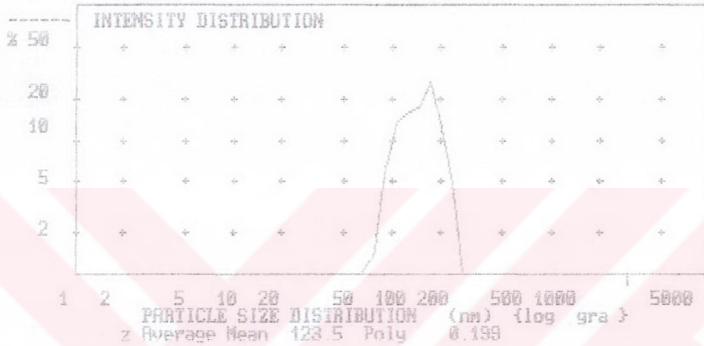
Ek 11b Saf HAP Aşı Kristallerinin Malvern Instruments Ltd. Tarafından Yapılan Boyut Analiz Sonucu

Numunenin %0.02'lik sodyum pirofosfat çözeltisi ile dağıtılarak Malvern Mastersizer 2000 cihazı ile boyut dağılımı belirlenmiştir. Grafikten de görüldüğü gibi TÜBİTAK'ta bulunan sonuca uygun olarak kristaller 110-120 nm civarında yoğunluk göstermiştir.



Ek 12 Polimer D Varlığında Elde Edilen HAP Aşı Kristallerinin TÜBİTAK'ta Yapılan Boyut Analiz Sonucu

Lazer Tekniği ile çalışan Malvern Zetasizer-3 cihazında yapılan analizlerde numune %0.2 kalgon çözeltisi ile manyetik karıştırıcıda 30 dakika karıştırılmış ve daha sonra boyut dağılımı belirlenmiştir. Ultrasonik karıştırıcı uygulanmamıştır. Ortalama boyut 123.5 nm bulunmuştur.



PARTICLE SIZE DISTRIBUTION (nm)				INTENSITY DISTRIBUTION			
Class	amount	% below	Class	amount	% below		
16.1	0.0	0.0	113.8	13.8	20.8		
19.0	0.0	0.0	134.0	17.7	36.5		
22.3	0.0	0.0	157.7	27.3	54.4		
26.3	0.0	0.0	185.7	42.8	81.7		
30.9	0.0	0.0	218.5	4.6	95.1		
35.4	0.0	0.0	257.2	0.3	99.7		
42.8	0.0	0.0	302.7	0.0	100.0		
50.4	0.0	0.0	356.3	0.0	100.0		
59.3	0.0	0.0	419.4	0.0	100.0		
69.6	1.4	0.0	493.7	0.0	100.0		
82.5	3.7	1.4	581.1	0.0	100.0		
96.7	13.7	7.1	682.9	0.0	100.0		

Dist. mean 151.4 St.Dev. 39.4
 Analysis Range 50 Fit 8.46E-03 Channels 18 Spacing 1.20
 Peaks : 151.4 [100.0] Fwhm 77.3

Ek 13 Kristalizasyon Deneyine Ait Verilerin Bilgisayar Çıktısı

Sample

ID	2107			
Temp.(°C)	37		Comments	polimer D - 5 mg/l
Date	21.07.2004		Total ml. added	4.806
Data order	Time(min.)	pH	Burette1 Added	Burette2 Added
90	10.00	7.401	0	0
91	10.11	7.402	0	0
92	10.22	7.401	0	0
93	10.33	7.402	0	0
94	10.44	7.402	0	0
95	10.56	7.402	0	0
96	10.67	7.401	0	0
97	10.78	7.402	0	0
98	10.89	7.402	0	0
99	11.00	7.401	0	0
100	11.11	7.402	0	0
101	11.22	7.402	0	0
102	11.33	7.402	0	0
103	11.44	7.402	0	0
104	11.56	7.402	0	0
105	11.67	7.401	0	0
106	11.78	7.401	0	0
107	11.89	7.402	0	0
108	12.00	7.402	0	0
109	12.11	7.401	0	0
110	12.22	7.401	0	0
111	12.33	7.4	0	0
112	12.44	7.401	0	0
113	12.56	7.401	0	0
114	12.67	7.4	0	0

Data order	Time(min.)	pH	Burette1 Added	Burette2 Added
115	12.78	7.4	0	0
116	12.89	7.4	0	0
117	13.00	7.401	0	0
118	13.11	7.401	0	0
119	13.22	7.401	0	0
120	13.33	7.4	0	0
121	13.44	7.4	0	0
122	13.56	7.401	0	0
123	13.67	7.401	0	0
124	13.78	7.4	0	0
125	13.89	7.401	0	0
126	14.00	7.4	0	0
127	14.11	7.4	0	0
128	14.22	7.399	0	0
129	14.33	7.399	0	0
130	14.44	7.4	0	0
131	14.56	7.399	0	0
132	14.67	7.4	0	0
133	14.78	7.399	0	0
134	14.89	7.4	0	0
135	15.00	7.4	0	0
197	21.89	7.397	0.595	0.595
198	22.00	7.402	0.649	0.649
225	25.00	7.403	0.649	0.649
270	30.00	7.401	0.649	0.649
315	35.00	7.399	0.649	0.649
360	40.00	7.396	0.649	0.649
361	40.11	7.397	0.649	0.649
381	42.33	7.395	0.649	0.649

Data order	Time(min.)	pH	Burette1 Added	Burette2 Added
382	42.44	7.397	1.228	1.228
383	42.56	7.401	1.276	1.276
384	42.67	7.403	1.276	1.276
385	42.78	7.403	1.276	1.276
450	50.00	7.402	1.276	1.276
495	55.00	7.401	1.276	1.276
540	60.00	7.4	1.276	1.276
585	65.00	7.4	1.276	1.276
630	70.00	7.398	1.276	1.276
675	75.00	7.398	1.276	1.276
720	80.00	7.396	1.276	1.276
721	80.11	7.396	1.276	1.276
722	80.22	7.396	1.276	1.276
723	80.33	7.395	1.276	1.276
724	80.44	7.397	1.871	1.871
725	80.56	7.401	1.925	1.925
765	85.00	7.403	1.925	1.925
810	90.00	7.402	1.925	1.925
855	95.00	7.402	1.925	1.925
856	95.11	7.401	1.925	1.925
857	95.22	7.401	1.925	1.925
858	95.33	7.402	1.925	1.925
859	95.44	7.402	1.925	1.925
860	95.56	7.401	1.925	1.925
861	95.67	7.401	1.925	1.925
862	95.78	7.402	1.925	1.925
863	95.89	7.401	1.925	1.925
864	96.00	7.402	1.925	1.925
900	100.00	7.4	1.925	1.925

Data order	Time(min.)	pH	Burette1 Added	Burette2 Added
945	105.00	7.399	1.925	1.925
990	110.00	7.399	1.925	1.925
991	110.11	7.399	1.925	1.925
992	110.22	7.399	1.925	1.925
993	110.33	7.398	1.925	1.925
994	110.44	7.399	1.925	1.925
995	110.56	7.399	1.925	1.925
996	110.67	7.398	1.925	1.925
997	110.78	7.398	1.925	1.925
998	110.89	7.398	1.925	1.925
999	111.00	7.399	1.925	1.925
1000	111.11	7.398	1.925	1.925
1001	111.22	7.398	1.925	1.925
1002	111.33	7.398	1.925	1.925
1003	111.44	7.399	1.925	1.925
1004	111.56	7.398	1.925	1.925
1005	111.67	7.399	1.925	1.925
1006	111.78	7.399	1.925	1.925
1007	111.89	7.399	1.925	1.925
1008	112.00	7.399	1.925	1.925
1009	112.11	7.399	1.925	1.925
1010	112.22	7.399	1.925	1.925
1011	112.33	7.398	1.925	1.925
1012	112.44	7.399	1.925	1.925
1013	112.56	7.398	1.925	1.925
1014	112.67	7.399	1.925	1.925
1015	112.78	7.399	1.925	1.925
1016	112.89	7.399	1.925	1.925
1017	113.00	7.398	1.925	1.925

Data order	Time(min.)	pH	Burette1 Added	Burette2 Added
1018	113.11	7.398	1.925	1.925
1019	113.22	7.399	1.925	1.925
1020	113.33	7.398	1.925	1.925
1021	113.44	7.398	1.925	1.925
1022	113.56	7.398	1.925	1.925
1023	113.67	7.398	1.925	1.925
1024	113.78	7.398	1.925	1.925
1025	113.89	7.398	1.925	1.925
1026	114.00	7.398	1.925	1.925
1027	114.11	7.398	1.925	1.925
1028	114.22	7.398	1.925	1.925
1029	114.33	7.398	1.925	1.925
1030	114.44	7.398	1.925	1.925
1031	114.56	7.398	1.925	1.925
1032	114.67	7.398	1.925	1.925
1033	114.78	7.398	1.925	1.925
1034	114.89	7.398	1.925	1.925
1035	115.00	7.398	1.925	1.925
1089	121.00	7.398	1.925	1.925
1125	125.00	7.397	1.925	1.925
1168	129.78	7.397	1.925	1.925
1169	129.89	7.395	1.925	1.925
1170	130.00	7.398	2.51	2.51
1171	130.11	7.402	2.563	2.563
1172	130.22	7.404	2.563	2.563
1173	130.33	7.403	2.563	2.563
1174	130.44	7.403	2.563	2.563
1224	136.00	7.404	2.563	2.563
1260	140.00	7.403	2.563	2.563

Data order	Time(min.)	pH	Burette1 Added	Burette2 Added
1314	146.00	7.403	2.563	2.563
1350	150.00	7.401	2.563	2.563
1440	160.00	7.402	2.563	2.563
1530	170.00	7.401	2.563	2.563
1531	170.11	7.401	2.563	2.563
1532	170.22	7.401	2.563	2.563
1533	170.33	7.401	2.563	2.563
1534	170.44	7.401	2.563	2.563
1535	170.56	7.401	2.563	2.563
1536	170.67	7.401	2.563	2.563
1537	170.78	7.401	2.563	2.563
1538	170.89	7.4	2.563	2.563
1539	171.00	7.401	2.563	2.563
1540	171.11	7.401	2.563	2.563
1541	171.22	7.401	2.563	2.563
1542	171.33	7.401	2.563	2.563
1543	171.44	7.401	2.563	2.563
1544	171.56	7.401	2.563	2.563
1545	171.67	7.401	2.563	2.563
1546	171.78	7.401	2.563	2.563
1547	171.89	7.401	2.563	2.563
1548	172.00	7.401	2.563	2.563
1620	180.00	7.402	2.563	2.563
1710	190.00	7.403	2.563	2.563
1755	195.00	7.404	2.563	2.563
1890	210.00	7.403	2.563	2.563
1980	220.00	7.4	2.563	2.563
1989	221.00	7.401	2.563	2.563
1998	222.00	7.4	2.563	2.563

Data order	Time(min.)	pH	Burette1 Added	Burette2 Added
1999	222.11	7.4	2.563	2.563
2000	222.22	7.401	2.563	2.563
2070	230.00	7.399	2.563	2.563
2160	240.00	7.396	2.563	2.563
2170	241.11	7.395	2.563	2.563
2171	241.22	7.398	3.259	3.259
2172	241.33	7.403	3.318	3.318
2250	250.00	7.403	3.318	3.318
2349	261.00	7.399	3.318	3.318
2430	270.00	7.397	3.318	3.318
2436	270.67	7.396	3.318	3.318
2437	270.78	7.397	3.318	3.318
2438	270.89	7.395	3.318	3.318
2439	271.00	7.398	4.004	4.004
2440	271.11	7.403	4.062	4.062
2502	278.00	7.403	4.062	4.062
2520	280.00	7.402	4.062	4.062
2565	285.00	7.401	4.062	4.062
2610	290.00	7.399	4.062	4.062
2649	294.33	7.397	4.062	4.062
2650	294.44	7.397	4.062	4.062
2651	294.56	7.396	4.062	4.062
2652	294.67	7.395	4.062	4.062
2653	294.78	7.397	4.753	4.753
2654	294.89	7.402	4.806	4.806
2655	295.00	7.403	4.806	4.806
2656	295.11	7.403	4.806	4.806
2700	300.00	7.403	4.806	4.806
2735	303.89	7.4	4.806	4.806

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi 11.06.1972

Doğum yeri Çayıralan

Lise 1986-1989 Haydarpaşa Lisesi

Lisans 1990-1994 Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya-Metalurji Fak.
Kimya Mühendisliği Bölümü

Yüksek Lisans 1994-1997 Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Müh. Anabilim Dalı, Kimya Müh. Programı

Doktora 1998- Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Müh. Anabilim Dalı, Kimya Müh. Programı

Çalıştığı kurum(lar)

1996-Devam ediyor YTÜ Kimya-Metalurji Fak., Kimya Müh. Bölümü
Araştırma Görevlisi