

**SALİSİLİK ASİT İLE YÖNLENDİRİLEN BOR-OKSİJEN-
FOSFOR BAĞLI BİYOMALZEMELERİN SENTEZİ VE
CAMLAŞMA ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**SALICYLIC ACID-MEDIATED SYNTHESIS AND GLASS
FORMATION PROPERTIES OF BORON-OXYGEN-
PHOSPHORUS BONDED BIOMATERIALS**

NAZİK AKDAĞ AYDOĞMUŞ

Hacettepe Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
KİMYA Anabilim Dalı İçin Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

2011

ANKARA

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Bu çalışma jürimiz tarafından **ANORGANİK ANABİLİM DALI** 'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan :.....
Prof. Dr. Yavuz İmamoğlu

Üye (Danışman) :.....
Prof. Dr. Birgül Karan

Üye :.....
Yrd. Doç. Dr. Dursun Ali Köse

Üye :.....
Prof. Dr. Zeynel Kılıç

Üye :.....
Doç. Dr. Bülent Düz

ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından/...../..... tarihinde uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunca/...../..... tarihinde kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Adil Denizli
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

aieme,

SALİSİLİK ASİT İLE YÖNLENDİRİLEN BOR-OKSİJEN-FOSFOR BAĞLI BİYOMALZEMELERİN SENTEZİ VE CAMLAŞMA ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

NAZİK AYDOĞMUŞ

ÖZ

Yüksek lisans tezi olarak hazırlanan bu çalışmada B-O-P bağlı organik molekül/borat/fosfat esterleri hazırlanmış ve bu esterlerden biyoaktif camlar elde edilmiştir. Ürünlerin kimyasal bileşimleri elementel analizleri ile saptanmıştır, yapıları ise ^{11}B NMR, ^{31}P MAS NMR, FT-IR, Kütle Spektroskopisi ile analiz edilmiştir. Yüzey analizleri için SEM-EDS ile çalışılmıştır. Isısal ve hidrolitik kararlılıkları TGA/DTA ile incelenmiştir.

Biyomolekül olarak bir halkalı hidroksikarboksilik asit olan salisilik asit(Sal) seçilmiştir. Esterleşme tepkimesi iki basamakta olmaktadır. Birinci adım, anyonik ligandın Lewis asit bor merkezine katılması ve organik ligand ile borik asidin hidroksi grupları arasındaki esterleşme; ikinci adım ise borik asidin esterleşmeyen hidroksi gruplarının NaH_2PO_4 ile esterleşmesidir. Her iki adım da, su eliminasyonu (kondenzasyon tepkimesi) gerçekleşmektedir. Bu tepkimelerde Sal:B:P oranları 1:1:1, 1:1:3, 1:1:6 olarak uygulanmıştır. Borat ve fosfat gruplarının negatif yükleri sodyum katyonuyla dengelenmiştir. Yapısal analizler, fosfat gruplarının pirofosfat ya da doğrusal polifosfat şeklinde borat grubuna bağlandığını göstermiştir. Tüm ürünler suda çözünür özelliktedir. Yapıdaki bor miktarının azalması, fosfat miktarının artmasıyla ürünlerin hidrolitik ve ısısal kararlılığı azalmaktadır.

Salisilik asit tarafından yönlendirilen B-O-P bağları içeren bu maddelerin yüksek sıcaklıkta camlaştırılmasıyla, nominal bileşimleri $x\text{Na}_2\text{O}.y\text{B}_2\text{O}_3.z\text{P}_2\text{O}_5$ ($x=5/2-19/2$, $y=1/2$, $z=(3-17)/2$) olan camlar elde edilmiştir. Bu camların yoğunlukları Arşimet yöntemiyle ölçülmüş; yapıları toz X-Işınları Kırınımı, Raman ve FT-IR spektroskopisi kullanılarak araştırılmış; morfolojik özellikleri ve kimyasal bileşimleri SEM-EDS tekniği ile incelenmiştir.

Kısa fosfat zincirleri ve sodyum borat birimlerinden oluşan $5/2\text{Na}_2\text{O} \cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 17/2\text{P}_2\text{O}_5$ camının sentetik vücut sıvısı içerisinde bir gün gibi kısa bir süre içerisinde hidroksiapatit oluşturduğu gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Borat kompleksleri, Borat Esterleri, Bor şelatları, Borik Asit, Borik Asit Kompleksleri, Fosfat Esterleri, Doğrusal Polifosfatlar, Biyoaktif Camlar, Hidroksiapatit.

Danışman: Prof. Dr. Birgül Karan, Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Anorganik Kimya Anabilim Dalı

Yardımcı Danışman: Yrd. Doç. Dr. Dursun Ali Köse, Hitit Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Anorganik Kimya Anabilim Dalı

SALICYLIC ACID-MEDIATED SYNTHESIS AND GLASS FORMATION PROPERTIES OF BORON-OXYGEN-PHOSPHORUS BONDED BIOMATERIALS

NAZİK AYDOĞMUŞ

ABSTRACT

In this study presented as a MSc thesis, B-O-P bonded organic molecule/borate/phosphate esters were prepared and from these esters bioactive glasses were obtained. The chemical compositions of the products were determined by elemental analyses and their structures were analyzed by ^{11}B NMR, ^{31}P MAS NMR, FT-IR, Mass Spectroscopic techniques. For surface characteristics, SEM-EDS analyses were applied. Thermal and hydrolytic stabilities were examined by TGA/DTA.

As the biomolecule, a cyclic hydroxycarboxylic acid, salicylic acid, was selected. Esterification reaction was conducted in two steps: The first step involves addition of the anionic ligand to the Lewis acid boron center followed by esterification between the hydroxy groups of the organic ligand and boric acid; the second is the reaction between the un-esterified hydroxy groups of borate with Na_2HPO_4 . Water elimination (condensation) reaction took place in both steps. Sal:B:P= 1:1:1, 1:1:3, 1:1:6 molar ratios were applied in the synthesis reactions. The negative charges of borate and phosphate groups were counterbalanced with sodium cation. Structural analysis indicated that phosphates are connected to borate as pyrophosphate or linear polyphosphate groups. All products were soluble in water. Thermal and hydrolytic stabilities of the products diminished with increasing phosphorus and decreasing boron contents.

Glasses with nominal compositions of $x\text{Na}_2\text{O}\cdot y\text{B}_2\text{O}_3\cdot z\text{P}_2\text{O}_5$ ($x=(5-19)/2$; $y=1/2$, $z=(3-17)/2$) were obtained by high temperature glassification of these materials having salicylic acid-mediated B-O-P bonds. The densities of these glasses were measured by Archimedes method; structural investigations were carried out with X-Ray Diffraction, Raman and FT-IR spectroscopy; morphologies and chemical compositions were studied with SEM-EDS technique.

$5/2\text{Na}_2\text{O} \cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 17/2\text{P}_2\text{O}_5$ glass, composed of short phosphate chains and sodium borate units, displayed a rapid conversion to hydroxyapatite in simulated body fluid, in one day.

Keywords: Borate Complexes, Borate Esters, Boron Chelates, Boric Acid, Boric Acid Complexes, Phosphate Esters, Linear Polyphosphates, Bioactive Glasses, Hydroxyapatite.

Advisor: Prof. Dr. Birgül Karan, Hacettepe University, Faculty of Science, Department of Chemistry, Inorganic Chemistry Division.

Co-Advisor: Assist. Prof. Dr. Dursun Ali Köse, Hitit University, Faculty of Arts and Science, Department of Chemistry, Inorganic Chemistry Division.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım süresince yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren, her türlü konuda destek sağlayan, tecrübeleriyle ufkumu genişleten sevgili hocam Prof. Dr. Birgül Karan'a bana kattığı tüm değerlerden ötürü teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım boyunca bana destek veren ve hiçbir yardımını esirgemeyen yardımcı danışmanım, sevgili hocam Yrd. Doç. Dr. Dursun Ali Köse'ye teşekkür ederim.

Anorganik Kimya Anabilim Dalındaki tüm değerli hocalarım ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sevgili Hocam Dr. Ahmet Nedim Ay'a, çalışma arkadaşlarım Gülsevde Tuncelli, Gökhan Elmacı, Deniz Konuk'a dostlukları ve sonsuz destekleri için teşekkür ederim.

X-Işınları analizi çalışmalarım da laboratuvar imkanlarını sunan hocam Prof.Dr. Abidin Temel'e,

Kütle spektrumu analizlerinde laboratuvar imkanlarını sunan hocam Prof. Dr. Bekir Salih'e,

Raman spektrumu analizlerinde laboratuvar imkanlarını sunan sevgili hocam Prof. Dr. Ali Güner'e,

Çalışmamızı 109T904 nolu proje ile destekleyen TÜBİTAK 'a, teşekkür ederim.

Son olarak, tüm hayatım boyunca bana olan inançlarını asla kaybetmeyen ve benden desteklerini esirgemeyen, bu günlere gelmemi sağlayan sevgili Babam ve Anneme, Kardeşlerime, her türlü konuda bana destek olan, moral ve motivasyon kaynağım hayat arkadaşım, sevgili Eşime teşekkürü bir borç bilirim...

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖZ.....	ii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEMALAR DİZİNİ	xiii
KISALTMALAR	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİ.....	2
2.1. Bor ve Fosfor Elementlerinin Biyolojik Önemi	2
2.1.1. Bor	2
2.1.2. Borik Asit Esterleri	3
2.1.3. Fosfor	5
2.1.4. Fosforik Asit Esterleri.....	5
2.1.5. Borofosfatlar.....	8
2.2. Bor ve Fosfor İçeren Biyomalzemeler	9
2.2.1 Beslenme Destekleyicileri	9
2.2.2 Biyoseramikler / Biyocamlar	10
2.2.2.1 Hidroksiapatit	12
2.2.2.2 Biyocamlar	12
2.3. Tez Çalışmasının Amacı ve Kapsamı	14
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	16
3.1. Kullanılan Maddeler	16
3.2. Salisilik Asit ile Borik Asit ve Fosforik Asitin Esterleşmesi	16
3.2.1. Çözücünün Miktarının Esterleşme Tepkimesine Etkisi	16
3.3. Sodyum Salisilatofosfatoborat Esterlerinin Camlaştırılması	17
3.4. Camların Biyoaktivite Testleri	17
3.5. Karakterizasyon Çalışmaları	17

3.5.1	Kimyasal Analizler (C, H, B, Na, P).....	17
3.5.2	Erime Noktası Ölçümleri.....	17
3.5.3	Yoğunluk Ölçümleri	18
3.5.4	Isısal Analizler.....	18
3.5.5	FT-IR Analizleri.....	18
3.5.6	NMR Çalışmaları.....	18
3.5.6.1	¹¹ B NMR.....	18
3.5.6.2	³¹ P MAS NMR.....	18
3.5.7	Kütle Spektral Analizleri.....	18
3.5.8	Raman Spektral Analizleri	18
3.5.9	SEM-EDS Analizleri	19
3.5.10	XRD Analizleri	19
4.	DENEYSEL BULGULAR ve TARTIŞMA.....	20
4.1.	Sodyum Salisilatofosfatoborat Sentezi ve Karakterizasyonu ...	20
4.1.1.	Uygun Sentez Koşullarının Saptanması.....	20
4.1.2.	Analitik Verilerden Ürünlerin Yapılarının Önerilmesi	21
4.1.3.	Isısal Analizler.....	23
4.1.4.	FT-IR Analizleri.....	26
4.1.5.	NMR Analizleri.....	28
4.1.5.1.	¹¹ B NMR	28
4.1.5.2.	³¹ P MAS NMR	29
4.1.6.	Kütle Spektrumu Analizi.....	31
4.2.	Sodyum Salisilatofosfatoborat Örneklerinin Camlaştırılması ve Elde edilen Camların Karakterizasyonu	33
4.2.1.	Camların Nominal Bileşimleri	34
4.2.2.	X-Işını Analizleri.....	35
4.2.3.	Spektral Analizler.....	36
4.2.3.1.	FT-IR Spektrumları.....	37
4.2.3.2.	Raman Spektrumları.....	39
4.2.4.	DTA Analizleri.....	41
4.2.5.	SEM Analizleri.....	42
4.2.6.	Camların Biyolojik Aktifliklerinin İncelenmesi.....	43
4.2.6.1.	Biyoaktif Camların FT-IR Spektrumu.....	44

4.2.6.2.	Biyoaktif Camların SEM Analizleri.....	45
5.	SONUÇLAR	47
	KAYNAKLAR DİZİNİ	49
	ÖZGEÇMİŞ	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Borik asit esterleri a) üçgen düzlem monoester, b) tetrahedral monoester, c) diester, d) kafes tipinde ester.....	4
Şekil 2.2.	Halkalı trifosfat (a) ve tetrafosfat (b) yapıları.....	6
Şekil 2.3.	Doğrusal polifosfat yapısı (M = H ⁺ veya tek değerli metal katyonu).....	6
Şekil 2.4.	Fosforik asit ve fosfat esterleri	7
Şekil 2.5.	Borofosfat (BPO ₄ 'ün) yapısı	8
Şekil 2.6.	(a) Fruktoborat bor destekleyicisi ve (b) fruktoborat kompleks anyonu	9
Şekil 2.7.	pridoksal -5-fosfat	10
Şekil 2.8.	riboflavin-5-fosfat	10
Şekil 2.9.	Biyoaktivitelerine göre biyoseramiklerin sınıflandırılması; (a) biyo inert, (alümina dental implant), (b) biyoaktif, hidroksiapatit (Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂) metalik dental implant üzerine kaplanmış, (c) yüzey aktif biyocam veya A-W cam, (d) biyoayrışabilir tri-kalsiyum fosfat implant [Ca ₃ (PO ₄) ₂].....	11
Şekil 2.10.	Camın ağ yapısı	13
Şekil 2.11.	Salisilik asit	14
Şekil 4.1.	Farklı miktarlardaki çözücü içerisinde (a: 25 b: 75 c: 150 d: 200 mL) hazırlanan örneklerin FT-IR spektrumları.....	21
Şekil 4.2.	Ürünlerin olası formülleri a) NaSal-1:1:1 b) NaSal-5:5:5 c) NaSal-5:5:15 (bu örnek farklı zincir uzunluklarındaki yapıların bir karışımı olabilir).....	24
Şekil 4.3.	Esterlerin TGA eğrileri	25
Şekil 4.4.	Esterlerin DTA eğrileri	25
Şekil 4.5.	Sodyum salisilofosfatoborat esterleri için tipik bir infrared spektrumu	26

Şekil 4.6.	(a) NaSal-5.5.5 (b) NaSal-5.5.15 (c) NaSal-5.5.30 örneklerinin FT-IR spektrumları.....	27
Şekil 4.7.	NaSal-5:5:5 (a), NaSal-5:5:15 (b) ve NaSal-5:5:30 (c) ürünlerinin ¹¹ B NMR spektrumları	28
Şekil 4.8.	(a) NaSal-5.5.5 , (b) NaSal-5.5.15 ve (c) NaSal-5.5.30 ürünlerinin ³¹ P MAS NMR spektrumları	30
Şekil 4.9.	NaSal-5.5.5 örneğinin kütle spektrumu	31
Şekil 4.10.	Sodyum salisilatofosfatoborat (solda) ve camlaştırılmış hali (sağda).....	33
Şekil 4.11.	Cam ürünün suda yavaş çözünmesi	33
Şekil 4.12.	NaSal-5.5.5 camının EDS spektrumu	34
Şekil 4.13.	NaSal camlarının toz X-ışını kırınım desenleri (a) $5/2\text{Na}_2\text{O} \cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 3/2\text{P}_2\text{O}_5$ (b) $19/2\text{Na}_2\text{O} \cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 17/2\text{P}_2\text{O}_5$. ve (c) NaSal 5.5.30 camı (d) Organik ligand kullanılmadan Na:B:P=5:5:5 oranında hazırlanan camın toz X-ışını kırınım deseni.....	36
Şekil 4.14.	Fosfat camlarının yapısında bulunan tetrahedral fosfat grupları.....	36
Şekil 4.15.	NaSal camlarının FT-IR spektrumları: (a) $5/2\text{Na}_2\text{O} \cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 3/2\text{P}_2\text{O}_5$ (b) $19/2\text{Na}_2\text{O} \cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 17/2\text{P}_2\text{O}_5$ ve (c) NaSal-5.5.30 camı.....	38
Şekil 4.16.	NaSal- 5.5.5 camının FT-IR spektrumu ve organik ligand kullanılmadan Na:B:P= 5.5.5 oranında hazırlanan camın FT-IR spektrumu.....	39
Şekil 4.17.	NaSal-5.5.5 örneğinin (üstte) ve NaSal-5.5.5 camının ($5/2\text{Na}_2\text{O} \cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 3/2\text{P}_2\text{O}_5$) (altta) Raman spektrumları...	40
Şekil 4.18.	NaSal-5.5.5 camının DTA eğrisi (kırmızı) ve organik ligand kullanılmadan Na:B:P=5:5:5 oranında hazırlanan camın DTA eğrisi (mavi).....	42
Şekil 4.19.	$5/2\text{Na}_2\text{O} \cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 3/2\text{P}_2\text{O}_5$ (NaSal-5.5.5 camı), $19/2\text{Na}_2\text{O} \cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 17/2\text{P}_2\text{O}_5$ NaSal-5.5.15 camı) ve - (NaSal-5.5.30 camı) camlarının SEM görüntüleri	43
Şekil 4.20.	SBF içerisine daldırılan $5/2\text{Na}_2\text{O} \cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 3/2\text{P}_2\text{O}_5$ camının değişik zamanlarda kaydedilen FT-IR spektrumları.....	45

Şekil 4.21. SBF içerisine daldırılan $5/2\text{Na}_2\text{O} \cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 3/2\text{P}_2\text{O}_5$ camının 1 gün sonra kaydedilen SEM görüntüsü ve EDS spektrumu..... 52

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1.	Ürünlerin kimyasal bileşimleri ve erime sıcaklıkları.....	21
Tablo 4.2.	Polifosfatlardaki fosfat gruplarının sınıflandırılması	29
Tablo 4.3.	NaSal camlarının yoğunlukları	34
Tablo 4.4.	Camların nominal bileşimleri	35

ŞEMALAR DİZİNİ

Şema 2.1.	Fosfat esterlerinin yapıya bağlı özellikleri	8
Şema 2.2.	Borik asidin salisilik asit ile kompleksleşmesi için önerilen mekanizma : a. Mono-şelat, b. Bis-şelat kompleksinin oluşumu (Me: metal katyonu).....	15
Şema 2.3.	Salisilik asit, borik asit ve sodyum hidrojenfosfat için önerilen esterleşme mekanizması.....	15
Şema 4.1.	NaSal-5.5.5 ürününün kütle spektrumundaki parçalanma piklerinin değerlendirilmesi.....	32

SİMGELER VE KISALTMALAR

DTA	Differential Thermal Analysis
EDS	Energy Dispersive X-Ray Spectroscopy
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
HA	Hidroksiapatit
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Sal	Salisilat ($C_7H_4O_3$)
SBF	Stimulated Body Fluid
SEM	Scanning Electron Microscopy
TGA	Thermal Gravimetric Analysis
XRD	X-Ray Diffraction
DTA	Differential Thermal Analysis
	$T_{(g)}$: Camı geçiş sıcaklığı
	$T_{(c)}$: Kristallenme sıcaklığı
	$T_{(m)}$:Erime sıcaklığı
MAS	Magic Angle Spinning

GİRİŞ

Bor ve fosfor, biyolojik ve teknolojik önemi olan elementlerdir. Bor esterleri yüzyılı aşkın bir süredir bilinmektedir. Bilim ve teknolojinin değişik alanlarında uygulama alanı bulmaktadır. Fosfat esterleri de deterjan ve temizlik malzemelerinde yüzey aktif malzeme, gıda katkı maddesi ve birçok sentetik maddede plastikleştirici, korozyon önleyici ve yanmaya karşı dayanıklılık kazandırma amacıyla kullanılmaktadır. Fosfat esterleri biyosentezde organik gruplar için taşıyıcıdır ve birçok vitamin metabolizmada fosfat esteri halinde bulunur.

Borik asit ve fosforik asit esterleri hakkında geniş bir literatür mevcut olmakla beraber; yapılarında hem bor ve hem de fosfor içeren ester yapıları ile ilgili olarak, birkaç patent dışında, açık literatürde neredeyse hiç bilgi yoktur. Basit biyomoleküllerle hazırlanacak olan borat/fosfat esterlerinin bitkiler ve insanlar için beslenme destekleyicisi olarak ve aynı zamanda çeşitli endüstriyel alanlarda daha geniş uygulama alanları bulacağı beklenmektedir. Bir mono-şelat borat esterinin hidroksi grupları ile fosfat hidroksi gruplarının kondenzasyonu sonucunda B-O-P bağları ve böylece karışık borat-fosfat esterleri oluşabilir. Anyonik halde hazırlanacak olan bu esterlerin kararlılığının; borik asit esterleri ve fosforik asit esterlerinde olduğu gibi, yük dengeleyici katyonlar ile artacağı beklenmektedir. Bu esterler; borat ve fosfat esterlerinin bağımsız olarak kullanıldığı birçok endüstri dalında daha etkin bir şekilde kullanılabilmesi gibi, organik molekül olarak biyomolekül ve katyon olarak da biyoaktif katyonların seçilmesi durumunda farmakofor olarak da değerlendirilebilecektir. Bor atomunu şelatlayan organik molekül ile yönlendirilmiş bu karışık esterlerin ısıl bozunması ile ortaya çıkacak olan anorganik polimerler/camlar da biyolojik ve teknolojik uygulama alanlarında kullanılabilir.

Bu çalışma; salisilik asit kullanılarak B-O-P bağlı esterlerin hazırlanmasını, yapılarının aydınlatılmasını ve camlaşma özelliklerinin incelenmesini amaçlamıştır. Salisilik asit, eskiden beri ateş düşürücü/ağrı kesici ilaç olarak ve kozmetikte kullanılmaktadır. Salisilik asitin borik asit ve fosforik asit ile oluşturacağı karışık esterler, bitkiler ve insanlar için beslenme destekleyicisi veya farmakofor madde olarak kullanılabilmesi gibi bu esterlerin camlaşma ürünlerinin de ortopedi ve dişçilikte uygulanma potansiyeli olabileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BOR ve FOSFOR ELEMENTLERİNİN BİYOLOJİK ÖNEMİ

2.1.1. BOR

Bor; bitkiler, hayvanlar ve insanlar için yararlı bir elementtir. Bitkilerin büyümesi için bora ihtiyaç olduğu ilk kez 1920'li yıllarda gösterilmiştir [Thellier vd., 2001; Brown vd., 2002]. Bor bitkiler için gerekli bir besindir ancak toksisitesi ve eksikliği arasındaki oran çok küçüktür.

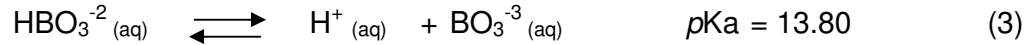
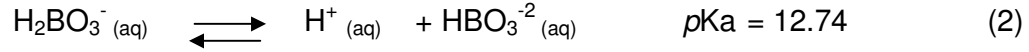
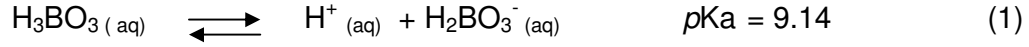
Borun hayvanlardaki etkileri üzerinde yapılan çalışmalar, emilen borun kompleksleşmeden borik asit şeklinde kana gönderildiği ve depolanmadan idrarla dışarı atıldığını göstermiştir [da Silva ve Williams,1991; Murray, 1995]. Borun çok az miktarı kemik ve dalakta tutulabilmektedir.

Borun insan metabolizmasındaki rolü de hala kesin olarak bilinmemektedir. Borun yaraların iyileşmesinde etkili olduğu bilinmektedir [Benderdour vd.,1997]. Birçok klinik çalışması bor eksikliğinin insanlarda, özellikle menapozdaki kadınlarda osteoporozun gelişmesiyle ilgili olduğunu, bor takviyesi alan kadınların önceye göre daha az Mg, P, Ca kaybettiklerini göstermiştir [Beattie ve Peace,1993]. Bor eksikliğinin insanların el ve göz koordinasyonunda, dikkat ve kısa süreli hafıza kayıplarında etken olduğu gösterilmiştir [Penland, 1998].

Borun biyolojik önemi borik asitten kaynaklanmaktadır. Hücre içi pH koşullarında hemen hemen tüm bor, borik asit olarak bulunur. İnsan kanında pH=7.4'de borun % 98'den fazlası $[B(OH)_3]$ şeklinde kalanı ise $[B(OH)_4]^-$ şeklinde bulunur. Borik asit Lewis asidi gibi davranarak elektron alış veriş ile moleküler katılma bileşikleri oluşturur. Bu katılma bileşikleri, karbonhidratlar (şeker ve polisakkaritler), nükleotidler (AMP, niasinamid adenozin dinükleotid) ve vitaminler (askorbik asid, pridoksin, riboflavin) gibi hidroksil grubu içeren moleküllerle esterleşme yoluyla oluşur [Böesekem, 1949; Zittle, 1951; Van Duin vd., 1984; Van Duin vd., 1985; Kliegel, 1980].

2.1.2. BORİK ASİT ESTERLERİ

Bor, sulu çözeltide genellikle borik asit olarak gösterilir. Borik asit bir zayıf asittir ve sudaki çözünürlüğü 1-3 eşitliklerinde gösterilmektedir.

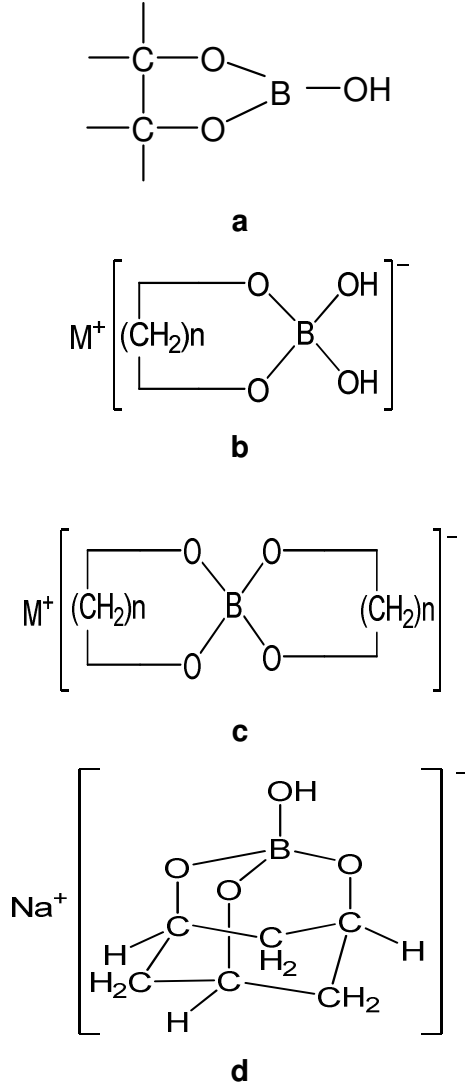


Borik asit, bir Lewis asidi gibi davranarak elektron alışverişi ile moleküler katılma bileşikleri oluşturur. Özellikle hidroksi grubu içeren, aminoasit ve karboksilik asitler, karbonhidratlar, nükleotidler, vitaminler gibi organik moleküllerle esterleşerek tetrahedral, anyonik kompleksler meydana getirir.

Borik asidin esterleşmesi;

- Borik asit uygun bir dihidroksi bileşikle reaksiyona girerek üçgen düzlem yapıda, yüksüz monoesteri (Şekil 2.1.a) veya tetrahedral yapıda negatif yüklü monoesteri (Şekil 2.1.b) oluşturur. Monoesterler, sulu çözeltide oldukça kararsızdırlar ve hızla hidroliz olurlar.
- Monoesterlerin uygun dihidroksi grubu içeren bileşiklerle reaksiyona girmesiyle spiro-halkalı diesterler oluşur. Bu yapılar şelat komplekslerdir ve tetrahedral yapıda olup negatif yüklüdürler (Şekil 2.1.c). Diesterler, borun dört adet kovalent bağ ile liganda bağlanmasından dolayı termodinamik olarak daha kararludur ve suda hidroliz eğilimleri azdır.
- cis-yönelmiş üç tane hidroksi grubu olan ligandlarla birleşen borik asit ise kısmen esterleşmiş bir kompleks oluşturabilir (Şekil 2.1.d) [Hunt, 2003].

Sadece gergin olmayan O-B-O açısını sağlayabilen ligandlar borik asit veya boratlarla reaksiyona girebilir. Benzer şekilde, komşu cis-hidroksil grupları içeren ligandlar bor esterleri oluşturabilirler ve bu cisoid grup içeren ligandlarla borik asitin reaksiyona girmesi kolaydır. Biyolojik önemi olan bir çok şeker ve şeker türevlerinde (şeker alkoller, -onik ve -uronik asitler) ve bazı polimerlerde, bor ile kompleksleşebilecek uygun cis-diol konformasyonlar görülür.



Şekil 2.1. Borik asit esterleri a) üçgen düzlem monoester, b) tetrahedral monoester, c) diester, d) kafes tipinde ester.

^{11}B NMR spektroskopisi, borik asidin şelatlayıcı ligandlarla etkileşimini incelemek için en çok başvurulan yöntemlerden biridir. Borat komplekslerinde bulunan çok sayıdaki hidrojen atomlarından dolayı ^1H NMR karmaşık spektrumlar vermekte; ^{13}C NMR ise yeterince duyarlı olmamaktadır. Birçok bor bileşiği için, ^{11}B NMR spektrumundaki pikler, 0-20 ppm kimyasal kayma aralığında görülür [Eaton, 1969; Smith, 1977; Kennedy, 1987]. Dissosiyeye olmamış borik asit trigonal bor atomu içerir ve bu atom +19.7 ppm'de sinyal verir. Organik ligandların trigonal bor atomuna bağlanmasıyla oluşan ester yapılarındaki tetrahedral bor atomu için kimyasal kayma değerleri yüksek alana kayar [Bishop vd., 2004, Tossell., 2006]. Şekerler [Chapelle ve

Verchere., 1989], karbonhidratlar ve sakkaritler [Benner ve Klüfers., 2000; Ishii, 1999], polialkoller [Ackloo vd., 1999; Taylor vd., 1996; Baber vd., 2004; Shvarts vd., 2005; Köse, 2008; Köse vd., 2009] ile oluşturulan birçok kararlı 1:2 borat kompleksinin yapıları ¹¹B NMR çalışmaları ile aydınlatılmıştır.

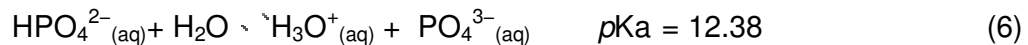
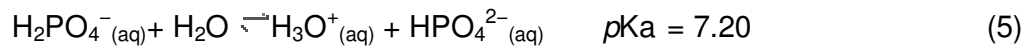
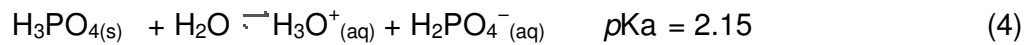
2.1.3. FOSFOR

Fosfor, bitkiler ve hayvanlar için temel elementtir. Doğada fosfat iyonu şeklinde bulunur ve en çok bulunan formu ortofosfattır. İnsan vücudu fosfora kemik ve diş oluşumunda, hücre büyümesi ve onarımında, enerji üretiminde, kalp kasının kasılmasında, sinir ve kas hareketlerinde ve böbrek işlevlerinde ihtiyaç duyar. Fosfor, hücre duvarlarını oluşturan fosfolipidlerin, enerji metabolizmasında ise ATP, GTP, ADP nin yapısında bulunur. Oksijen taşınımı için ve H⁺ tamponlanmasında etkilidir. Vücudun asit –baz dengesini sağlar. Proteinlerin yapısına girerek faaliyetlerini kontrol eder. Enzimlerin yapısına katılır ve onların aktivasyon-inhibasyonunda görev alır. DNA ve RNA nın yapısına girer. Hücre içi sıvısında en bol bulunan anyondur. Vücut kemiklerinde, % 90 oranında kalsiyum trifosfat, kalsiyum fosfat ve hidroksi apatit kristalleri şeklinde bulunur. Fosfor bütün canlı hücrelerde fosforik asidin organik asitlerle yaptığı esterleri halinde bulunur [Goldfrank vd., 2006].

2.1.4. FOSFORİK ASİT ESTERLERİ

IUPAC tarafından fosforik asit olarak adlandırılan H₃PO₄'ün yaygın adı ortofosforik asittir.

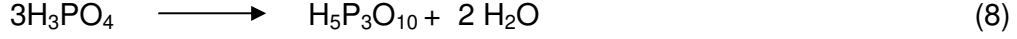
H₃PO₄ sulu çözeltide üç basamakta dissosiyasyona uğrar.



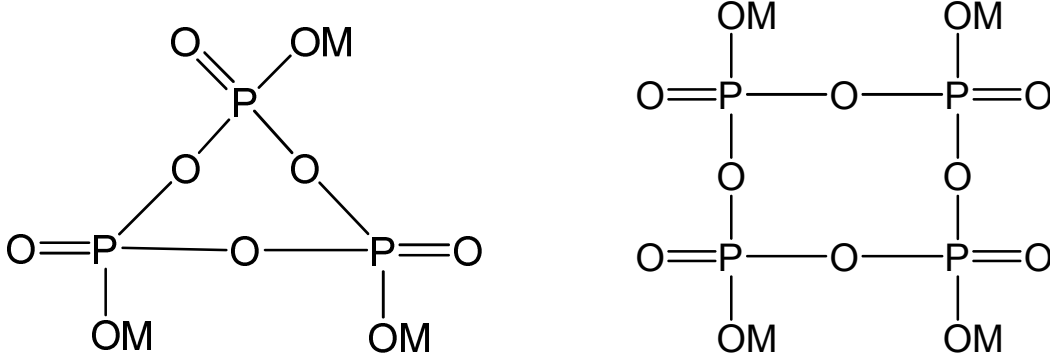
Fosforik asitin kondenzasyonu ile pirofosforik asit oluşur.



Üç tane fosforik asitin birleşmesiyle tripolifosforik asit oluşur.

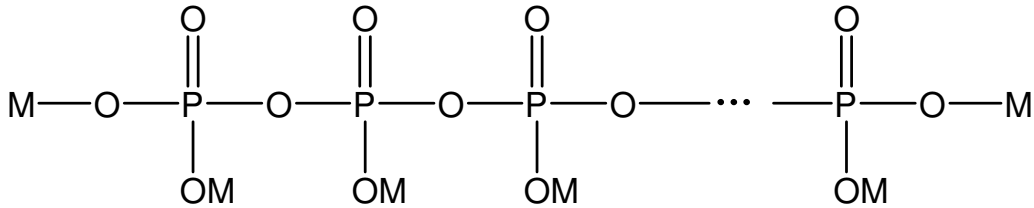


Bu işleme devam edilirse tetrapolifosforik asit elde edilir. Her bir fosforik biriminin ilavesiyle bir H, bir P ve üç O atomu yapıya katılır. Fosfor ve oksijen atomları birbirlerine kovalent bağla bağlanır. Polifosforik asit bileşiklerinin genel formülü $\text{HO}(\text{PO}_2\text{OH})_x\text{H}$ olarak verilir, burada “x” fosforik asit birimlerinin sayısını ifade etmektedir. orto-, pyro- ve tripolifosfat bileşikleri deterjanlarda kullanılırlar. Fosforik asitin birbirine halka şeklinde bağlanmasıyla metafosforikasit (halkalı fosforik asit) şekli elde edilir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2.Halkalı trifosfat (a) ve tetrafosfat (b) yapıları.

Doğrusal polifosfatlar; fosfor ve oksijen atomlarının doğrusal bir şekilde sıralanmasıyla oluşur (Şekil 2.3).

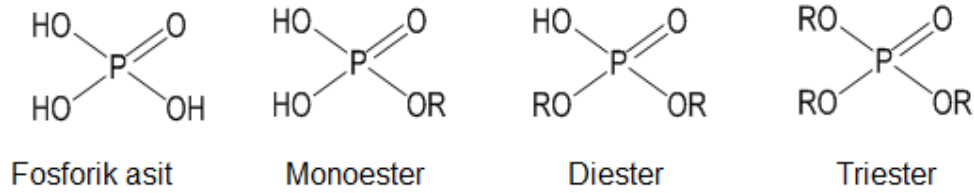
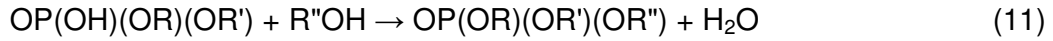
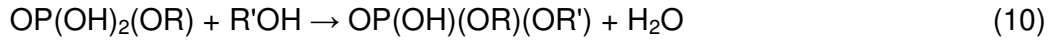
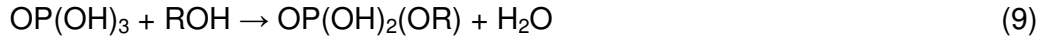


Şekil 2.3. Doğrusal polifosfat yapısı ($M = \text{H}^+$ veya tek değerli metal katyonu).

Polifosfatlar, asit tuzlarıdır ve yapılarında iki tür hidroksi grubu içerirler. Bu hidroksil grupları uç (terminal) ve iç (internal) kısımlarda bulunurlar. Uç kısımda bulunan hidroksil grupları zayıf asidik özellikte olmasına karşın iç hidroksi grupları oldukça kuvvetli asidik özellik gösterir. Halkalı fosfatlar uç hidroksi grubu içermediği için sulu çözeltide güçlü asidik özellik gösterir.

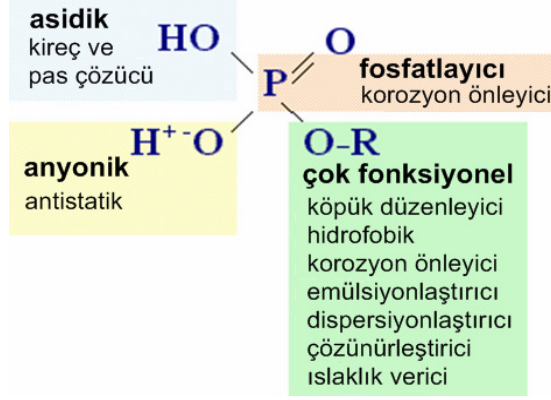
Polifosforik asitin tüm alkali metal tuzları suda çözünür. Nötral sulu çözeltide doğrusal fosfatlar, dallanmış fosfatlara göre daha kararlıdır. Doğrusal polifosfatlar ve siklofosfatlar; oda sıcaklığında ve nötral pH da oldukça yavaş hidroliz olurlar. Hidroliz tepkimesi çözeltideki iyonik şiddete de bağlıdır [Kulaev vd., 2004] .

Fosforik asitin yapısında bulunan üç tane –OH grubunun alkollerle kondenzasyonu sonucunda mono, di, tri fosfat esterleri oluşur [Boenig,1982] .



Şekil 2.4. Fosforik asit ve fosfat esterleri.

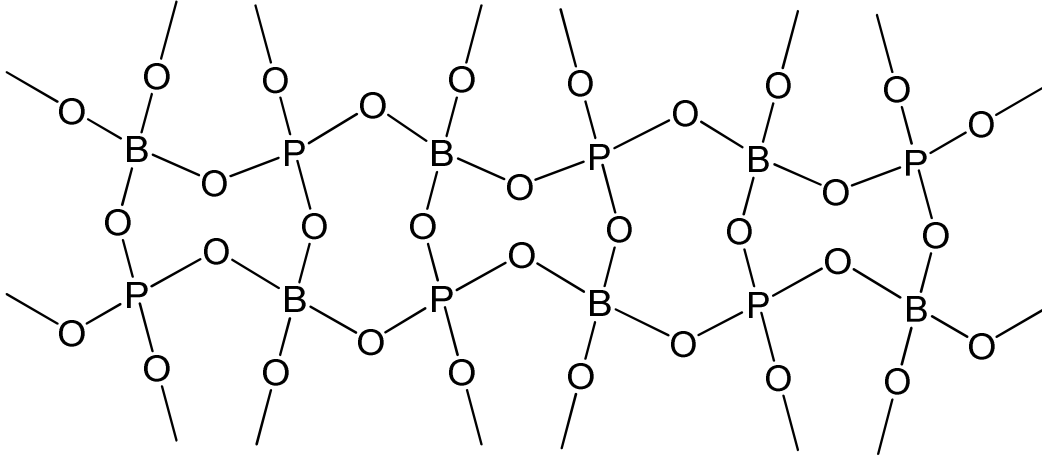
Şema 2.1., fosfat esterlerinin yapıya bağlı özelliklerini göstermektedir. Bütün bu özellikleri nedeniyle, fosfat esterleri, 1950'lerden beri özellikle yüzey aktif maddeler olarak piyasada yer almaktadırlar [Jungermann ve Silberman, 1977]. Temizlik ürünlerinde, boya, kaplama, kozmetik, tekstil, gıda ve madencilik sektörlerinde katkı maddesi olarak kullanılırlar.



Şema 2.1. Fosfat esterlerinin yapıya bağlı özellikleri.

2.1.5. BOROFOSFATLAR

Borofosfatlar, suda çözünebilir ve düşük erime noktasına sahip iki oksitin kopolimeridir. BPO₄, kristal yapısında tetrahedral BO₄ ve PO₄ birimleri içerir. BPO₄ suda çözünmez, kimyasal olarak inerttir ve yüksek yumuşama noktasına sahiptir [Baykal vd., 2001].



Şekil 2.5. Borofosfat (BPO₄'ün) yapısı.

Borofosfat bileşikleri; B₂O₃ ve P₂O₅ bileşenlerinin üç boyutta düzenlenmesiyle oluşur. Borofosfat bileşiklerinde bor atomu, 3 oksijen atomu ile düzlemsel (veya piramidal) şekilde sp^2 hibritleşmesiyle ya da 4 oksijen atomuyla tetrahedral şekilde sp^3 hibritleşmesiyle bağlanabilir. Bor atomu trigonal ve tetrahedral bağlanmanın dışında kompleks anyonlar şeklinde bulunabilir. Bu bağlanmalar simetrik B₃O₆ boroksol halkası veya simetrik olmayan B₃O₇ halkaları şeklinde olabilir. Borofosfat bileşikleri,

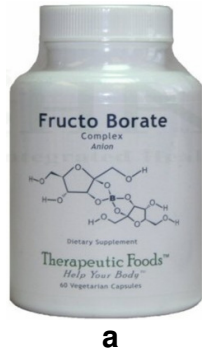
birbirine bağlanmış BO_3 ve BO_4 gruplarını ve $(BO_2)_n$ gruplarını içerir. Borofosfat bileşiklerindeki fosfatlar ise iki gruba ayrılırlar. Bunlar basit tetrahedral PO_4 grupları ve kompleks P_2O_7 gruplarıdır. P_2O_7 grupları, düzgün olmayan PO_4 ve lineer P-O-P bağlanmalarından oluşur [Ternane vd., 2003; Shi vd.,1998].

BPO_7 birimlerinde bor ve fosfor atomları dörtlü koordine şeklinde ve oksijen köprüleri ile bağlanmışlardır. Borofosfat bileşiklerine alkali oksitler ilave edilerek farklı yapılarda borofosfat bileşikleri elde edilebilir. Bu nedenle borofosfatların kristal yapılarının anlaşılması, yeni fonksiyonel malzemeleri keşfetmeye yönelik çalışmalar için önemlidir [Shi vd.,1998] .

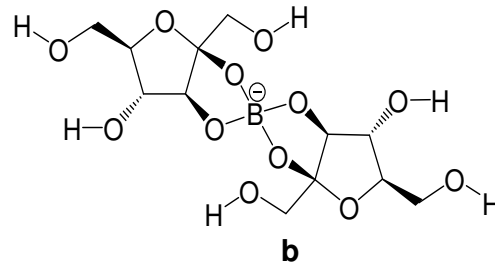
2.2. BOR ve FOSFOR İÇEREN BİYOMALZEMELER

2.2.1. BESLENME DESTEKLEYİCİLERİ

Borun insanlar için gerekli bir eser element olduğu tartışma konusudur. Bitkiler için gerekli olduğu ise uzun zamandır bilinmektedir. İnsanlarda günlük 1 mg bor tüketimi tüm ihtiyaçları gidermektedir [Murray,1995] . Borun toksik miktarı için herhangi bir değer bilinmemektedir. Ancak 18 g bor tüketilmesinin erkeklerde ölüme yol açtığı bilinmektedir [Schauss, 1995]. Doğal olarak bor, elma, havuç, üzüm, koyu yeşil yapraklı sebzeler, fındık, armut ve tahıllarda bulunur. Çok yaygın kullanılsa da piyasada satılmakta olan beslenme destekleyicilerinde bor, amino asitlerle veya polihidroksi asitlerle (glisin, aspartik asit, sitrik asit gibi...) şelatları halinde bulunur. Bu şelatların yapıları tam olarak bilinmemektedir, genellikle patentlerde gizlidir. Sadece FutureCeuticals® firması tarafından geliştirilen bir bor destekleyicisinin (Şekil 2.6.a) yapısı tam olarak açıklanmıştır (Şekil 2.6.b) .



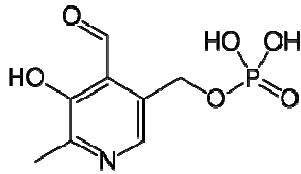
a



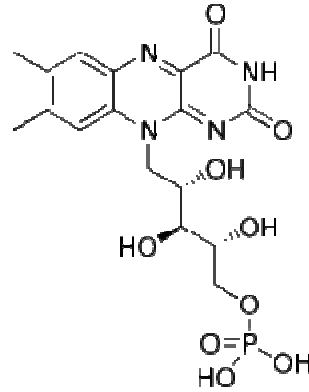
b

Şekil 2.6. (a) Fruktoborat bor destekleyicisi ve (b) fruktoborat kompleks anyonu.

Fosfat esterleri, biyosentezde organik gruplar için taşıyıcıdır. Canlı sistemlerde birçok monofosfat, difosfat ve trifosfat bileşikleri bulunur. Nükleotidler (ATP) enerji metabolizmasında rol oynarlar, DNA ve RNA karmaşık organik fosfatlardır. Birçok vitamin de metabolizmada fosfat esteri halinde aktiftir [Nelson, 2004]. B6 vitamininin (pidoksin) biyolojik aktif formu olan "[pidoksal](#)-5-fosfat" (Şekil 2.7), insan vücudunun doğrudan kullandığı bir koenzimdir. Benzer şekilde riboflavin-5-fosfat, B2 vitamininin (riboflavin, Şekil 2.8) aktif formudur. Sodyum riboflavin-5-fosfat, E106 olarak bilinen ve birçok bebek ve çocuk yiyeceklerinde kullanılan bir gıda boyasıdır.



Şekil 2.7. [pidoksal](#)-5-fosfat.



Şekil 2.8. riboflavin-5-fosfat.

Fosfor, insan beslenmesinde hayati ve önemli bir mineraldir. Vücudun yapısında ve fonksiyonlarında görev alır. Fosfor, vitamin D, Ca, I, Mg ve Zn gibi vitamin ve minerallerin dengelenmesi ve metabolizması için gereklidir. Et, tavuk, balık, yumurta, süt ürünleri, fındık gibi protein açısından zengin gıdalar, baklagiller fosfor kaynaklarıdır. Bunların dışında tam tahıllı ekmekek, meyve ve sebzelerde de bulunmaktadır. Fosfor eksikliği "hipofosfatemi" denen rahatsızlığa neden olur. Bu durumda, sodyum fosfat ve potasyum fosfat içeren multivitamin/multimineral kombinasyonları besin desteği olarak alınır. Fosfor, bitkilerde de çiçek ve kökün erken büyümesini ve gelişmesini sağlar. Bitkilerin dayanıklılıklarına katkıda bulunur.

2.2.2. BİYOSERAMİKLER / BİYOCAMLAR

Biyoaktif camlar ve cam seramikler, vücut içerisinde dokularla yararlı etkileşimde bulunan malzemelerdir. Bu malzemeler, kemiklere doğrudan bağlanabilme yeteneklerinden dolayı kemik graftı veya kemik dolgu maddesi olarak yaygın bir şekilde incelenmektedir. 1970'lerde Hench tarafından keşfedilen çeşitli seramikler,

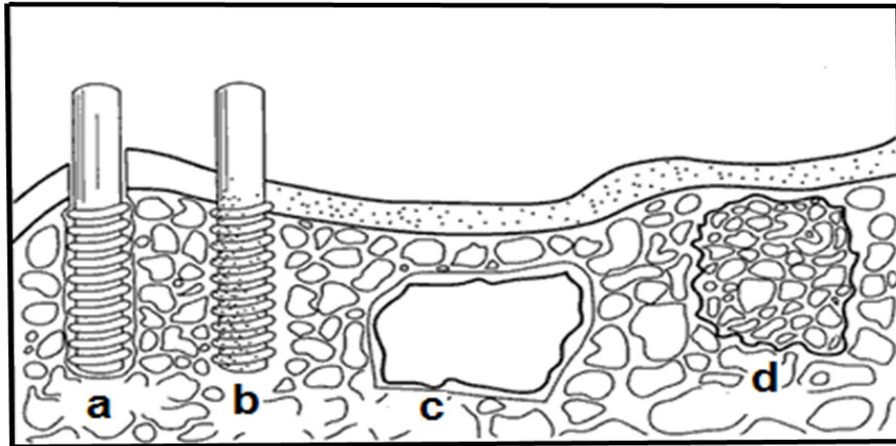
cam seramikler ve camlar, kemik yedek parça biyomalzemesi olarak kullanılmaya başlanmıştır [Hench, 1971]. Bu malzemelerin kemik kaplama, kemik yapıştırma, kemik dokusuna girme gibi özelliklerinden dolayı klinik uygulamaları olmuştur. [Hench, 1991; Hench, 1998; Kokubo vd., 2006].

Biyoseramikler; genel olarak üç sınıfa ayrılır [Balamurugan, 2007] :

Biyoinert seramikler: Bu malzemeler, oksit seramikler (örn; Al_2O_3 ve ZrO_2 gibi), silika seramikler, karbon fiber ve sentetik elmadan oluşur. Biyolojik sistemle etkileşime girmezler. Kemik vidaları, plaklar, diz protezleri, diş implantları biyoinert seramik sınıfına girer.

Biyoaktif seramikler: Biyoaktif seramikler, hidroksi apatit ve biyoaktif camlardan (örn: 45S5 Bioglass) oluşur. Dayanıklı maddelerdir. Kemiklerle ve bazı yumuşak dokularla kimyasal olarak bağlanabilirler. İmplantın yüzeyi vücut içerisine girdiğinde değişime uğrar. Gözenekli, biyolojik olarak aktif katman kemik dokunun yeniden büyümesi ile şekillenir. Biyoaktif maddeler, biyolojik aktivitelerinden dolayı kemik yapıştırma ve kaplama için ideal maddelerdir.

Biyoayrışabilir seramikler: Hemen hemen tüm biyoayrışabilir camlar kalsiyum fosfat içerir. Vücuda implantasyonundan sonra niteliği bozulan maddelerdir ve konakçı dokunun yenilenmesiyle aynı oranda değişir. Bu maddeler kemik onarımında kullanılabilirler ve kemik bu maddelerle işlevselliğini yeniden kazanır.

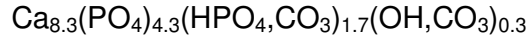


Şekil 2.9. Biyoaktivitelerine göre biyoseramiklerin sınıflandırılması; (a) biyoinert, (alümina dental implant), (b) biyoaktif, hidroksiapatit ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) metalikdental implant üzerine kaplanmış, (c) yüzey aktif biyocam veya A-W cam, (d) biyoayrışabilir tri-kalsiyum fosfat implant [$Ca_3(PO_4)_2$].

2.2.2.1. Hidroksiapatit

Hidroksiapatit (HA), [dişlerin mine](#) ve [dentin](#) tabakası ve [kemikte](#) bulunan, kimyasal formülü $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ olan [kalsiyum](#) tuzudur. Elmas gibi sert, esnekliği az, kırılığandır ancak oksijene karşı kararlı bir yapıdır. [Biyoaktif](#) bir malzemedir. Tatsız ve kokusuzdur. [Organik](#) çözücülerde çözünmez. [Asit](#) çözücüler hariç [inorganik](#) çözücülerde de çözünmez.

Stokiyometrik ve kristalin hidroksi apatit, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ şeklindedir. Ca/P oranı 1.67'dir. Kemik mineralindeki kompozisyonu ise farklıdır ve aşağıdaki formülle gösterilebilir.



Kemik mineralinin stokiyometrik olmamasının nedeni, CO_3^{-2} ve HPO_4^{-2} iyonlarının varlığından kaynaklanmaktadır. Bu iyonlar üç değerlikli PO_4^{3-} iyonunu kısmen sübstitüye ederler. Bu sübstitüsyon sonucunda Ca/P oranı 1.50 ile 1.170 arasında değişir. Genel olarak, hidroksi apatit olarak adlandırılan birçok malzemede Ca/P oranı 1.3 ile 2.0 arasında değişir [Stanciu vd., 2007].

2.2.2.2. Biyocamlar

Bu malzemeler ilk olarak Larry Hench tarafından 1960'larda geliştirilmiştir [Hench ve Wilson, 1993]. Geleneksel camların aksine, biyoaktif camlar vücut sıvısında çözünür ve yüzeyde hidroksiapatit katmanı oluşturur. Bu camlar normal camlara veya şişe camlarına kıyasla daha az SiO_2 , daha fazla sodyum içerir. Biyocam olarak adlandırılan bu malzemelerden en çok kullanılanların bileşimi aşağıdaki gibidir:

- **45S5:** % 46.1 mol [SiO₂](#), %26.9 mol [CaO](#), %24.4 mol [Na₂O](#), %2.5 mol [P₂O₅](#)
- **58S:** %60 mol [SiO₂](#), %36 mol [CaO](#) and %4 mol [P₂O₅](#).
- **S70C30:** %70 mol [SiO₂](#), % 30 mol [CaO](#).

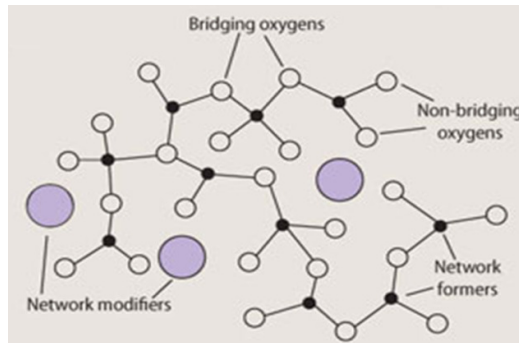
Biyoaktif camların tıptaki kullanımı oldukça yenidir. Bunlar arasında, silikat esaslı camlar ve cam-seramikler yaygın olarak incelenmiştir [Hench vd., 2010]

Fizyolojik ortama konulduğunda biyoaktif cam yüzeyinde meydana gelen değişiklikler başlıca beş aşamada gerçekleşir:

- i. Camın yapısındaki Na^+ iyonları, çözeltideki hidronyum iyonları ile yer değiştirir.
- ii. Hidrolizle Si-O-Si bağları kırılır.
- iii. Hidroliz sonucu açığa çıkan P-OH grupları kondenzasyon ile jelleşir.
- iv. Oluşan jel, çözeltideki Ca^{+2} iyonlarıyla etkileşir ve jel üzerinde kalsiyum fosfat tabakası çökelmeye başlar.
- v. Kalsiyum fosfat tabakası zamanla hidroksiapatit şeklinde kristallenir.

Ancak, mükemmel biyoaktivitelerine rağmen silikat esaslı biyoaktif camlar hidroksiapatite yavaş ve kısmen dönüşürler. Bundan dolayı *in vitro* ortamda ayrışmaları sınırlıdır [Hamadouche vd., 2001] .

Fosfat cam ve cam seramikleri de ortopedi ve dişçilik uygulamalarında kullanılmaktadır. Basit fosfat camlarının ağ yapısı, oksijen köprüleri ile bağlı tetrahedral fosfor içerir (Şekil 2.10) [Brow, 2000]. Bu örgüye metal katyonlarının, oksit yapıların veya suyun girmesiyle üç boyutlu gelişigüzel örgünün karakteri değişir. Katkı oranı arttıkça fosfat zincirleri kısalır [Ternane vd, 2003; Harada, 2006, Carta vd 2008; Gaylord vd, 2009; Shah vd., 2009, Koudelka 2009; Kim 2010]. Fosfat camları düşük kimyasal kararlılıkları ve yüksek nem absorpsiyonlarından dolayı az ilgi görürler. Al^{3+} , B^{3+} , Bi^{3+} gibi iyonların ilavesi ile kararlı $\text{M}^{3+}\text{-O-P}$ bağlarının oluşumundan dolayı camın kimyasal kararlılığı artar. Bu iyonlar sayesinde oluşan çapraz bağlanmalar ile camın ağ yapısı değişir ve bundan dolayı termodinamik ve optik davranış gibi çeşitli fiziksel özellikleri de değişir. Bu camlar higroskopik özelliktedir.



Şekil 2.10. Camın ağ yapısı.

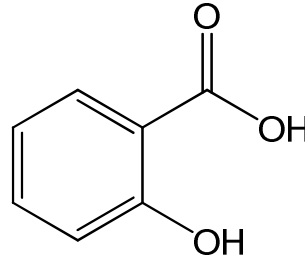
Son yıllardaki çalışmalar, düşük kimyasal dayanıklığa sahip biyoaktif camlara B_2O_3 ilavesi ile cam yüzeyinde HA oluşumunun daha hızlı ve daha kapsamlı olduğunu göstermiştir [Rahaman vd, 2005; Gorustovich vd, 2006; Liang 2008; Mantsos 2009, Liu 2010]. Bu bor esaslı camlar, kemik onarımında kullanılırlar.

Camın biyoaktifliğini etkileyen en önemli parametrenin yüzey morfolojisi olduğu anlaşılmıştır. Bu tür malzemelerin yapısal karakterizasyonu için en önemli tekniklerden birisi, MAS (Katı Hal) NMR spektroskopisidir. IR-Raman spektroskopisi de önemli bilgiler sağlamaktadır [Hamadouche vd., 2001] .

2.3. TEZ ÇALIŞMASININ AMACI VE KAPSAMI

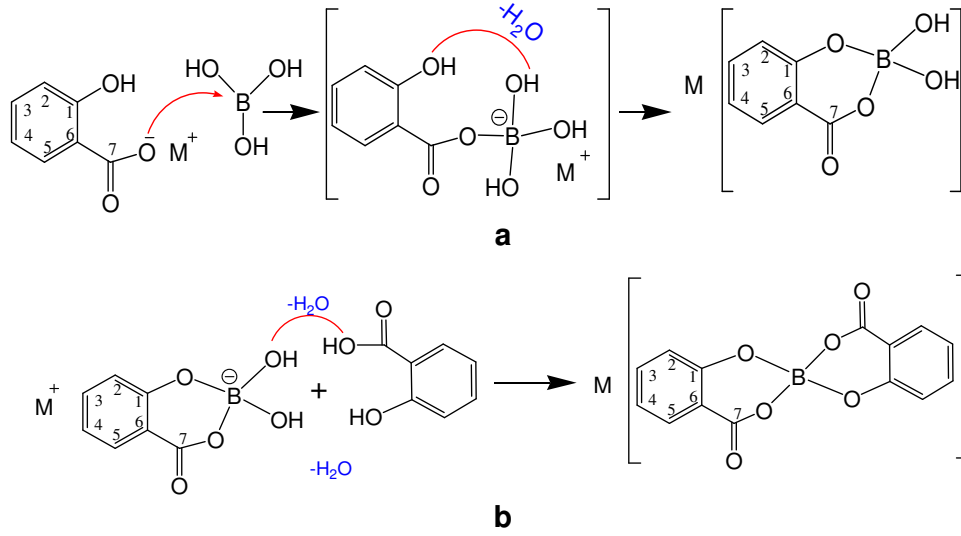
Bu tez çalışmasında, salisilik asidin borik asit ve sodyum dihidrojenfosfat ile B-O-P bağlı esterlerinin hazırlanması, karakterizasyonu ve camlaşma özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Salisilik asit bir beta hidroksi asittir (Şekil 2.11). Bitki hormonu olarak fonksiyon gösterir. Aspirinin (asetil salisilik asit) aktif bileşeni ile aynı değildir fakat benzer kimyasal özellik gösterir. Salisilik asit birçok cilt bakım ürünü için önemli bir maddedir ve anti-inflamatuar madde olarak kullanılmaktadır.



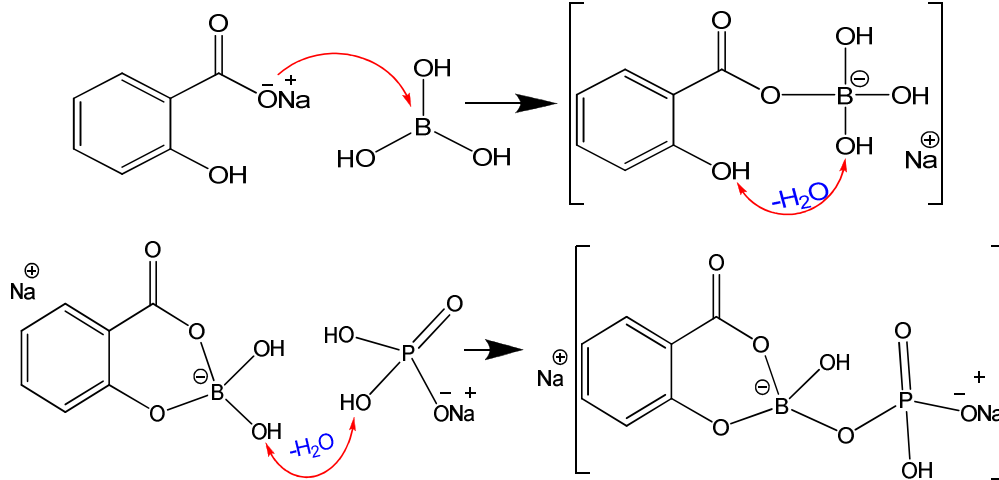
Şekil 2.11. Salisilik asit.

Halkadaki karboksilat grubu ve komşu hidroksil grubu, salisilik asidi koordinasyon kimyasında ilgi çekici bir ligand yapmaktadır. Buna rağmen literatürde salisilik asit kompleksleri sınırlıdır. Salisilik asit ve borik asit arasındaki etkileşim hakkındaki ilk çalışma Böesekem tarafında yapılmıştır [Böesekem, 1949]. Daha sonra, 3,5,3'-triiodothyronaminin bis(salisilato) borat tuzunun kristalin formu elde edilmiştir [Cody, 1984]. Kristal yapının analiziyle, salisilik asidin komşu karboksilat ve hidroksi gruplarının bor ile kompleksleştiği açıklanmıştır. Bu bilgiler ışığında; salisilik asidin borik asit kompleksleri elde edilmiş ve incelenmiştir [Köse, 2008]. Bu kompleksleşme tepkimesi için önerilen mekanizma Şema 2.2 de gösterilmektedir [Köse vd., 2010].



Şema 2.2. Borik asidin salisilik asit ile kompleksleşmesi için önerilen mekanizma:
a. Mono-şelat, **b.** Bis-şelat kompleksinin oluşumu (M: metal kasyonu).

Salisilik asidin, borik asit ile oluşturduğu monoşelat komplekslerindeki hidroksi grupları fosfat grupları ile de esterleşebilir (Şema 2.3). Sunulan tez kapsamında; salisilik asit, borik asit ve sodyum dihidrojen fosfattan çıkılarak, sodyum tuzu şeklinde değişik bileşimlerde hazırlanan B-O-P bağlı esterlerin yapısal özellikleri, camlaşma özellikleri, elde edilen camların yapısal özellikleri ve biyolojik aktiviteleri çeşitli analitik teknikler kullanılarak incelenmiştir. Ürünlerin belirlenen özelliklerinin hangi alanlarda uygulama potansiyeli bulabileceği önerilmiştir.



Şema 2.3. Salisilik asit, borik asit ve sodyum hidrojenfosfat için önerilen esterleşme mekanizması.

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Kullanılan Maddeler

Salisilik asit ($C_7H_6O_3$, Merck), $NaHCO_3$ (Merck), H_3BO_3 (Merck), $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ (Merck), Aseton (Riedel-Haen) alındığı gibi kullanıldı. Bütün deneysel çalışmalar deiyonize su içerisinde gerçekleştirildi.

3.2. Salisilik Asit ile Borik Asit ve Fosforik Asitin Esterleşmesi

Sal:B:P başlangıç mol oranları 1:1:1 olacak şekilde çalışıldı. Salisilik asit (0.01 mol) ve $NaHCO_3$ (0.01 mol), 50 mL deiyonize su içerisinde $50^\circ C$ de karıştırılarak çözülmüş halde sodyum salisilat oluşturuldu. Bu çözeltiye katı halde borik asit (0.01 mol) tamamen çözüne kadar eklendi. Son olarak $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ (0.01 mol) eklendi ve tamamen çözüne kadar karıştırıldı. Elde edilen berrak çözelti, döner buharlaştırıcıda şurup kıvamına getirildikten sonra üzerine soğuk aseton eklendi. Oluşan beyaz katı, bir süre soğukta bekletildikten sonra ayrıldı, vakum desikatörde kurutuldu. Döner buharlaştırıcı balonundan ürünün ayrılması sırasında bir miktar katının balonun çeperlerinde yapışıp kalması nedeniyle verim hesabı yapılmadı.

3.2.1. Çözücünün Miktarının Esterleşme Tepkimesine Etkisi

Yapılan deneylerde çözücü olarak kullanılan su miktarının ürün oluşumu üzerinde etkili olduğu görüldü. Salisilik asit: borik asit: sodyum dihidrojen fosfat= 0.01:0.01:0.01 mol oranlarında yapılan deneylerde, çözücü miktarının 50 mL olduğu durumda en iyi sonuçlar elde edildi. Karakterizasyon çalışmalarında kullanılmak üzere daha fazla ürün elde etmek amacıyla, başlangıç mol oranları 5 kat artırılarak 250 ml su içerisinde sentezler gerçekleştirildi. Fosfat miktarı da artırılarak, salisilik asit:borik asit:fosforik asit= 0.05:0.05:0.05; 0.05:0.05:0.15; 0.05:0.05:0.30 mol oranlarında kullanılarak ve 250 mL deiyonize su içerisinde sırasıyla NaSal-5:5:5, NaSal-5:5:15 ve NaSal- 5:5:30 ürünleri elde edildi.

3.3. Sodyum Salisilatofosfatoborat Esterlerinin Camlaştırılması

Hazırlanan toz haldeki karışık esterler, porselen kroze içerisine konulup, yüksek sıcaklık fırınında önce 400°C'ye kadar 2.5°C/dk ısıtma hızıyla, daha sonra 900°C'ye kadar otomatik ısıtma hızıyla ısıtıldı ve 900°C'de 60 dk. fırında bekletildi. Fırından dışarıya çıkarılan krozedeki eriyik haldeki malzemeler (NaSal-5:5:5 camı; NaSal-5:5:15 camı ve NaSal-5:5:30 camı), soğuk fayans üzerine damla damla dökülerek boncuk şeklinde camlar elde edildi.

3.4. Camların Biyoaktivite Testleri

NaSal-5:5:5 örneğinden hazırlanan camın suda şişme özelliği göstererek çözündüğü, diğerlerinin ise hemen çözündükleri görüldü. Bunun üzerine NaSal-5:5:5 örneğinden hazırlanan camın biyoaktivitesini ölçmek için, sentetik vücut sıvısı (synthetic body fluid, SBF) içerisinde zamanla apatit oluşturup oluşturmadığı incelendi.

SBF çözeltisi, iyon konsantrasyonları Na⁺ (142.0 mM), K⁺ (5.0 mM), Mg²⁺ (1.5 mM), Ca²⁺ (2.5 mM), Cl⁻ (147.8 mM), HCO₃⁻ (4.2 mM), HPO₄²⁻ (1.0 mM), SO₄²⁻ (7.4 mM) ve pH 7.40 olacak şekilde Kokubo ve Takadama tarafından geliştirilen reçeteye göre hazırlandı (Kokubo 2006).

NaSal-5:5:5 cam örnekleri PET tüpler içerisindeki SBF çözeltilerine daldırılıp (200 mg cam / 25 mL SBF), 37°C'deki inkübatöre yerleştirildi. Sırasıyla: 1 gün, 3 gün, 4 gün, 14 gün ve 28 gün sonra inkübatörden alınan tüpler içerisindeki bulanıksu çökelekler santrifüjle ayrılıp, etil alkolle iyice yıkandıktan sonra desikatörde kurutuldu. FT-IR ve SEM analizleri yapıldı.

3.5. Karakterizasyon Çalışmaları

3.5.1. Kimyasal Analizler (C, H, B, Na, P)

Karbon ve hidrojen içerikleri, LECO CHNS-932 element analizörü ile bulundu. Bor analizleri Carmine Yöntemiyle [Weicher, 1963] sodyum tayinleri Flame Photometer Jenway PFP:7 marka atomik emisyon cihazı ile ve fosfat analizi DIONEX-ICS-100 marka iyon kromatograf ile yapıldı.

3.5.2. Erime Noktası Ölçümleri

Erime sıcaklıkları, OptiMelt Automated Melting Point System ile kaydedildi.

3.5.3. Yoğunluk Ölçümleri

Yoğunluk ölçümleri, n-hekzan içerisinde nikel referansına karşı Arşimed Yöntemiyle ölçüldü [Keller, 1993].

$$d = \frac{m_{\text{hava}}}{m_{\text{hava}} - m_{\text{hex}}} \cdot d_{\text{hex}}$$

3.5.4. Isısal Analizler

Isısal analizler (TGA ve DTA), Shimadzu DTG-60H sisteminde, dinamik azot atmosferinde (15 mL/dk), 900°C'ye kadar 10°C/dk ısıtma hızında gerçekleştirildi.

3.5.5. FT-IR Analizleri

FT-IR spektrumları Perkin-Elmer Spectrum One cihazında, 450-4000 cm⁻¹ aralığında, KBr disk tekniğiyle kaydedildi.

3.5.6. NMR Çalışmaları

3.5.6.1. ¹¹B NMR

¹¹B NMR spektrumları, D₂O içerisinde Bruker Ultrashield TM 500 MHz cihazıyla kaydedildi. (Dış referans, BF₃.Et₂O)

3.5.6.2. ³¹P MAS NMR Analizleri

³¹P MAS NMR spektrumları Bruker Ultrashield TM 300 MHz NMR cihazıyla kaydedildi. (Dış referans, H₃PO₄)

3.5.7. Kütle Spektral Analizleri

Kütle spektrumları (DIP-MS), Agilent 5973 Mass Spectrometer with Direct Insertion Probe ile (40 °C → 450 °C, 5°C / dk) kaydedildi.

3.5.8. Raman Spektral Analizleri

Raman spektrumları, Jobin-Yvon LabRam HR800 Raman Spektrometre (dedektör: charge-coupled device, 632.8-nm He-Ne laser) ile alındı.

3.5.9. SEM-EDS Analizleri

SEM analizleri, Carl Zeiss EVO 50 EP (Silicon drift detector) cihazı ile ve EDS analizi için 25 kV hızlandırıcı voltaj, 30 pA beam current, 5.0 nA ve 10mm çalışma aralığı koşullarında yapıldı.

3.5.10. XRD Analizleri

Toz X-ışını kırınım desenleri, Philips PW 1140 diffraktometre ile Cu K α ışınması ($\lambda=1.5418 \text{ \AA}$) kullanılarak kaydedildi. Diyagramlar, $2\theta=3-70^\circ$ aralığında, 2°/dk tarama hızında ve 1s sabit zaman aralığında kaydedildi.

4. DENEYSEL BULGULAR ve TARTIŞMA

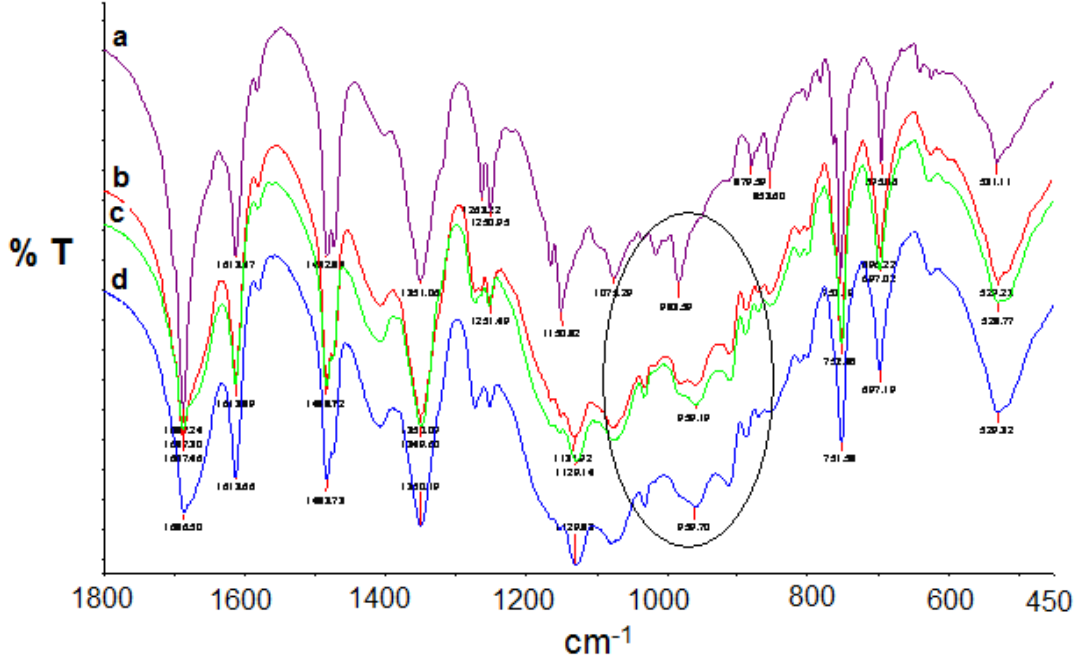
4.1.SODYUM SALİSİLATOFOSFATOBORAT SENTEZİ ve KARAKTERİZASYONU

4.1.1. Uygun Sentez Koşullarının Saptanması

Hedeflenen ürünlerin sentezi için uygun deney koşulları aşağıdaki çalışmalar ile saptanmıştır:

- Reaktiflerin ilave ediliş sırası için, öncelikle sulu ortamda organik borat esteri oluşturulup daha sonra ortama fosfat eklenmesiyle borat-fosfat birleşmesinin uygun olduğu anlaşılmıştır.
- Oluşan esterlerin bazik ortamda hidrolizini önlemek için asidik koşullarda çalışma gerekliliği dikkate alınarak, deneysel çalışmalar sırasında pH ölçümleri yapılmıştır. Sentez çözeltilerinde $pH \leq 5$ olduğu gözlemlenmiş, o nedenle herhangi bir pH ayarlaması yapılmadan çalışılmıştır.
- Çözeltinin kendi halinde buharlaştırılmasının, hem ürün saflığını azalttığı ve hem de oluşan ester yapılarının bozunmasına yol açtığı ortaya çıkmıştır. Sentez çözeltileri şurup kıvamına getirilerek ürünlerin aseton ile çöktürülmesinin daha doğru bir yaklaşım olduğu anlaşılmıştır.
- Çözücü olarak kullanılan su miktarının ürün oluşumuna etkisi olduğu anlaşılmıştır. Reaktiflerin her birinden 0.01 mol kullanılarak; 25 mL, 75 mL, 150 mL ve 200 mL su içerisinde deneyler yapılmış ve ürünlerin FT-IR spektrumları incelenmiştir. Kullanılan su miktarının, fosfat iyonlarının sudaki polimerleşme derecesini etkilediği anlaşılmıştır.

Şekil 4.1, ürün oluşumuna çözücü miktarı etkisini özetlemektedir. Özellikle 980-900 cm^{-1} aralığındaki piklerin, polifosfat zincirlerinde P-O-P bağlanmalarına ait asimetric gerilmeler olduğu ve bu bölgedeki piklerin artan zincir uzunluğu ile giderek düşük dalga sayılarına kaydığı ve genişlediği benzer yapılar için bilinmektedir (Michelmore, 2000). 50 mL çözücü içerisinde 1:1:1 oranlarında yapılan çalışmada elde edilen üründe 983 cm^{-1} 'de görülen $\nu_a(P-O-P)$ pikinin çözücü miktarı arttıkça giderek 959 cm^{-1} 'e kayması ve genişlemesi, polifosfat zincirinin uzadığını göstermektedir. Bu durum göz önüne alınarak fazla çözücü kullanılmamıştır ve yeteri kadar örnek elde edilebilecek miktarlarda çalışılmıştır.



Şekil 4.1. Farklı miktarlardaki çözücü içerisinde (a: 25 b: 75 c: 150 d: 200 mL) hazırlanan örneklerin FT-IR spektrumları.

4.1.2. Analitik Verilerden Ürünlerin Yapılarının Önerilmesi

Bölüm 3.2’de anlatıldığı gibi, değişik mol oranlarında hazırlanan ve beyaz toz halde elde edilen ürünlerin hepsinin sudaki çözünürlüklerinin yüksek olduğu ve oda sıcaklığında kararlı oldukları görüldü. Ürünlerin kimyasal analiz sonuçları ve erime sıcaklıkları Tablo 4.1.’de özetlenmiştir:

Tablo 4.1. Ürünlerin kimyasal bileşimleri* ve erime sıcaklıkları.

Ürün	C(%)	H(%)	B(%)	P(%)	Na(%)	Erime sıcaklığı (°C)
Na-sal 1:1:1	16.2 (16.7)	2.2 (2.6)	1.924(2.19)	11.8(12.35)	18.6(18.32)	276-378
Na-sal 5:5:5	12.7 (13.1)	2.3 (2.65)	1.8 (1.7)	19.2 (14.5)	16.8 (17.9)	330-390
Na-sal 5:5:15	3.18 (3.5)	2.3 (2.2)	0.3 (0.5)	- (22.1)	~ 20 (18.2)	230-350
Na-sal 5:5:30	-	-	-	-	-	190-330 (camlaşıyor)

* önerilen formüle göre hesaplanan değerler parantez içerisinde verilmiştir.

Tablo 4.1.’de verilen element analiz sonuçları dikkate alınarak, **NaSal-1:1:1**, **NaSal-5:5:5** ve **NaSal-5:5:15** ürünleri için Şekil 4.2’de gösterilen olası yapılar önerildi.

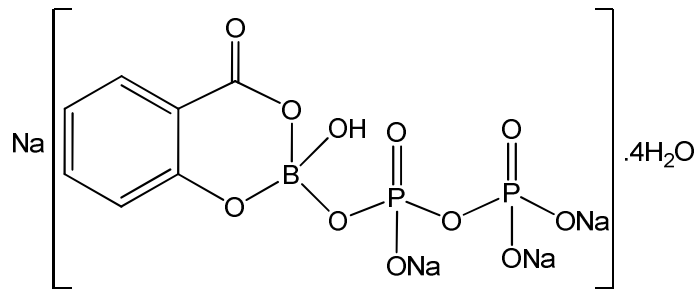
Sentez sırasında ortama ilave edilen NaH_2PO_4 miktarı arttıkça, ürünlerdeki polifosfat zinciri de uzamaktadır. $[\text{P}_n\text{O}_{3n+1}]^{(n+2)-}$ formülüyle gösterilen lineer polifosfatlar, $n=2-5$ için sulu çözeltilerde monodispers anyonlar olarak bulunabilirler. Ancak polimerleşme derecesi arttıkça, değişik uzunluktaki zincirlerin karışımı olarak bulunurlar (Kulaev, 2004). **NaSal-5:5:30**, değişik uzunluklarda fosfat zincirleri taşıyan değişik molekül ağırlıklarındaki yapıların bir ortalaması olduğundan kimyasal analizlerinden tatmin edici sonuçlar alınamamıştır. Bu nedenle herhangi bir yapı önerilmemiştir.

NaSal-1:1:1 için önerilen formüle ($\text{MA}= 502 \text{ g mol}^{-1}$) göre yapılan hesaplamalar (%: C 16.73, H 2.59, B 2.19, P 12.35, Na 18.32) element analiz sonuçları ile uyumludur.

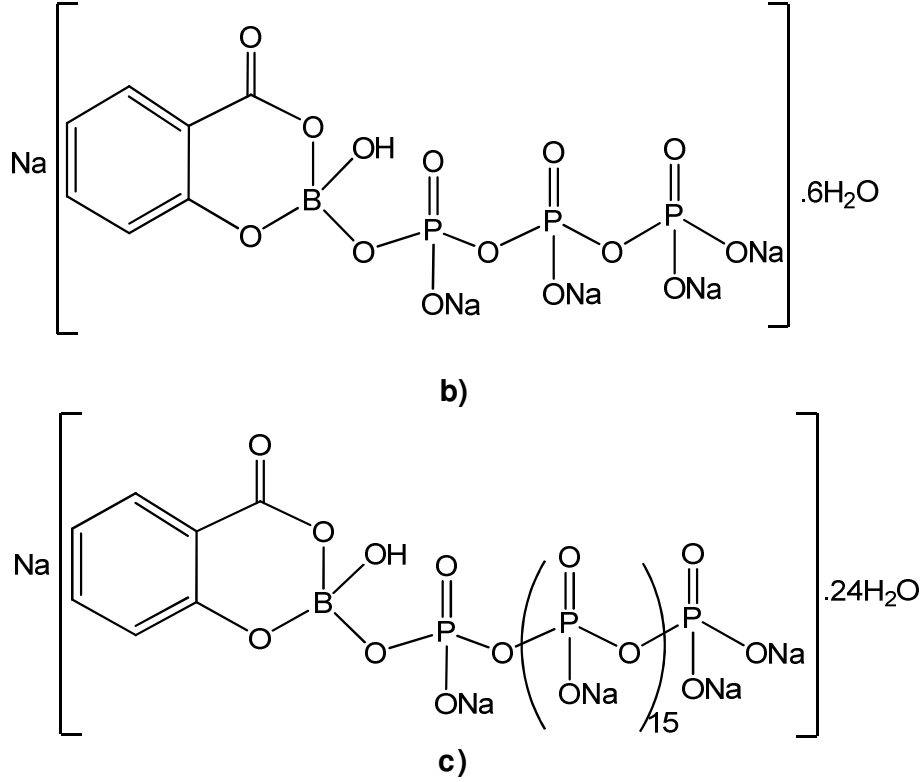
NaSal-5:5:5 için önerilen formüle ($\text{MA}= 640 \text{ g mol}^{-1}$) göre yapılan hesaplamalar (%: C 13.13, H 2.66, B 1.72, P 14.53, Na 17.97) element analiz sonuçları ile büyük ölçüde uyumludur. Bu örneğin hazırlanmasında önceki deneyde olduğu gibi reaktant mol oranları 1:1:1 oranında tutulmuş ancak miktarları artırıldığı için (0.05 mol) daha fazla çözücü kullanılma gereği ortaya çıkmış, bu da fosfat zincirinin biraz uzamasına neden olmuştur. **NaSal-1:1:1** ve **NaSal-5:5:5** ürünleri arasındaki temel farklılık budur.

****Kantitatif ürün elde edilebilmesi amacıyla, bundan sonraki deneylere NaSal-5:5:5 ile devam edilmiştir.****

NaSal-5:5:15 için, $\text{MA}= 2392 \text{ g mol}^{-1}$ 'e göre yapılan hesaplamalar (%: C 3.51, H 2.22 B 0.46, P 22.03, Na 18.27) ve ısıl analiz verileri, önerilen formülü desteklemektedir. Bu örneğin hazırlanmasında salisilik asit ve borik asidin mol bazında üç katı fosfat kullanılmış, daha uzun fosfat zinciri/veya zincir karışımlarından oluşan bir ürün elde edilmiştir.



a)



Şekil 4.2. Ürünlerin olası formülleri a) **NaSal-1:1:1** b) **NaSal-5:5:5** c) **NaSal-5:5:15** (bu örnek farklı zincir uzunluklarındaki yapıların bir karışımı olabilir).

4.1.3. Isısal Analizler

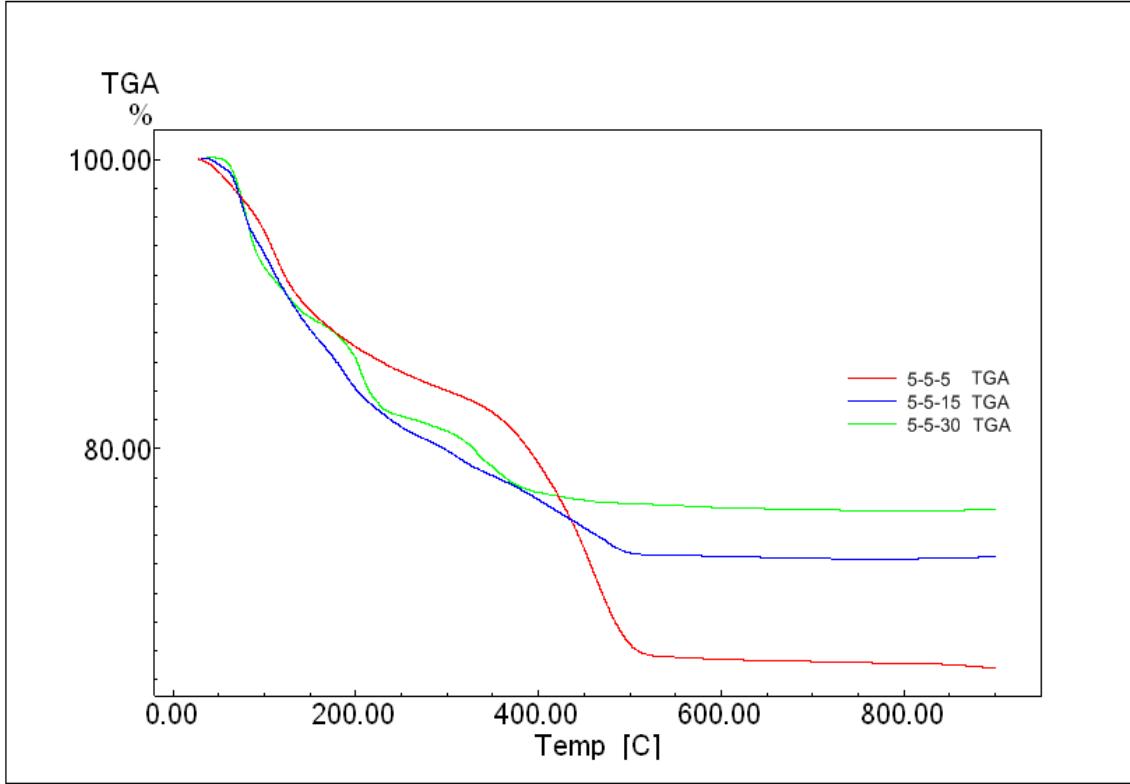
NaSal-5.5.5 örneğinin TGA eğrisi incelendiğinde (Şekil 4.3), yaklaşık 300°C'ye kadar su kaybının gerçekleştiği ve daha sonra organik yapının parçalanması ile toplam % 31 kütle kaybı olduğu görülmektedir. 300°C'ye kadar gözlenen yaklaşık %16 kütle kaybı ise önerilen formüldeki su içeriğini (%16.8) doğrulamaktadır. Son ürün olması beklenen $5/2 \text{ Na}_2\text{O} \cdot 1/2 \text{ B}_2\text{O}_3 \cdot 3/2 \text{ P}_2\text{O}_5$ oksitlerine göre hesaplanan kütle kaybı % 37 olmalıdır. Burada teorik ve deneysel kütle kayıpları arasındaki fark, organik yapının TG analizinin yapıldığı azot atmosferinde kömürleşmesiyle oksitler üzerinde pirolitik karbon birikmesinden ileri gelmektedir. Benzer bir durum, alkali ve toprak alkali salisilborat esterleri için daha önce de gözlenmiştir (Köse, 2008; Köse, 2010).

NaSal-5.5.15 örneğinin TGA eğrisinde 300°C'ye kadar gözlenen yaklaşık %18 kütle kaybı, önerilen formüldeki su içeriğini (%18.1) doğrulamaktadır. Son ürün olması beklenen $19/2 \text{ Na}_2\text{O} \cdot 1/2 \text{ B}_2\text{O}_3 \cdot 17/2 \text{ P}_2\text{O}_5$ oksitlerine göre hesaplanan kütle kaybı %31 olmalıdır. Burada teorik ve deneysel (%28) kütle kayıpları arasındaki fark, metal ve

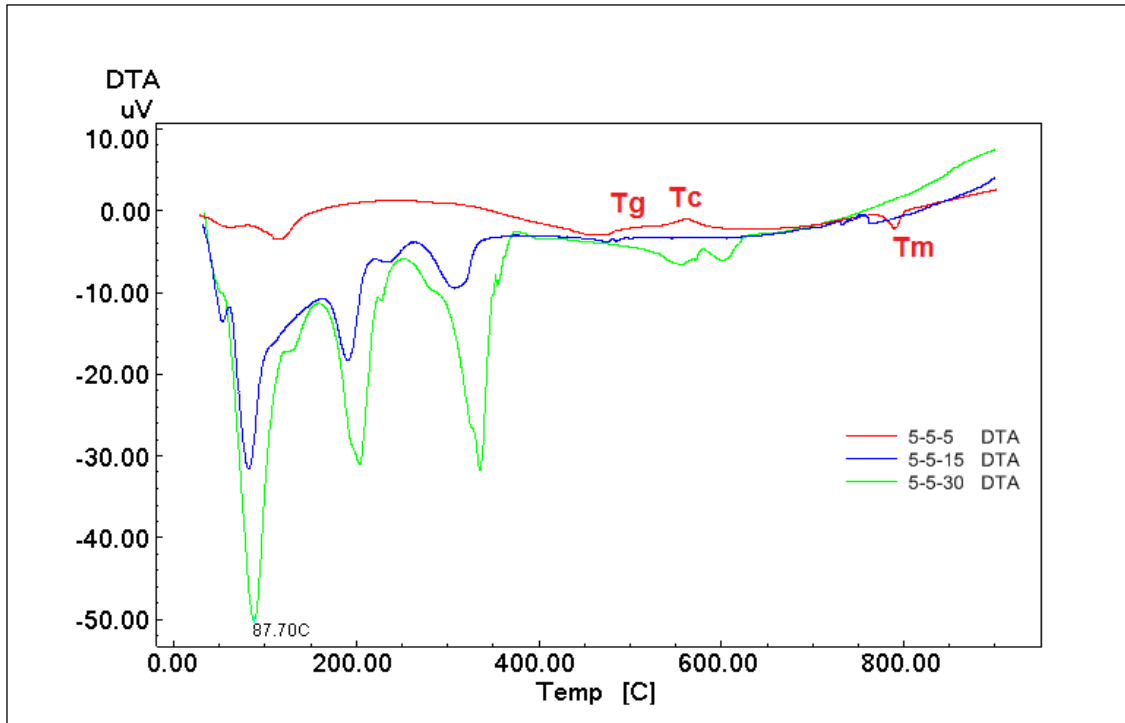
ametal oksit son ürünleri üzerinde, yukarıda açıklandığı gibi, pirolitik karbon birikmesindedir.

NaSal-5.5.30 örneğinin TGA eğrisi incelendiğinde, basamaklı bir ısıl bozunma davranışı fark edilmektedir. Bu davranış, yüksek fosfat içeriğine sahip olan bu örneğin değişik zincir uzunluklarındaki yapıların bir ortalaması olduğu savını desteklemektedir.

Ürünlerin DTA eğrileri incelendiğinde, **NaSal-5.5.5** örneği için camsı geçiş sıcaklığı (T_g), kristallenme sıcaklığı (T_c) ve kristalin fazların ergimesi (T_m) sıcaklıkları net bir şekilde saptanabilmektedir. Düşük fosfat içerikli, yüksek bor içerikli bu örnek için DTA eğrisinde görülen 475-480°C aralığındaki kırılma: camsı geçiş; ~560°C'deki ekzotermik pik: kristallenme ve 800°C'deki endotermik pik ise kristalin fazların ergimesine karşı gelmektedir. **NaSal-5.5.15** ve **NaSal-5.5.30** örnekleri için ise, artan fosfat içeriği ile camlaşma düşük sıcaklıklara kaymakta; T_g sıcaklıkları sırasıyla ~475°C ve ~425°C'ye düşmektedir. **NaSal-5.5.15** için ~750°C'deki ekzotermik ve ~770°C'deki endotermik ve **NaSal-5.5.30** için ~580°C'deki ekzotermik ve ~770°C'deki endotermik pikler; bu örnekler için kristallenme ve ergimenin birbiri ardına gerçekleştiğini göstermektedir. En yüksek bor içeriği olan **NaSal-5.5.5** örneğinin ısıl kararlılığı en fazladır.



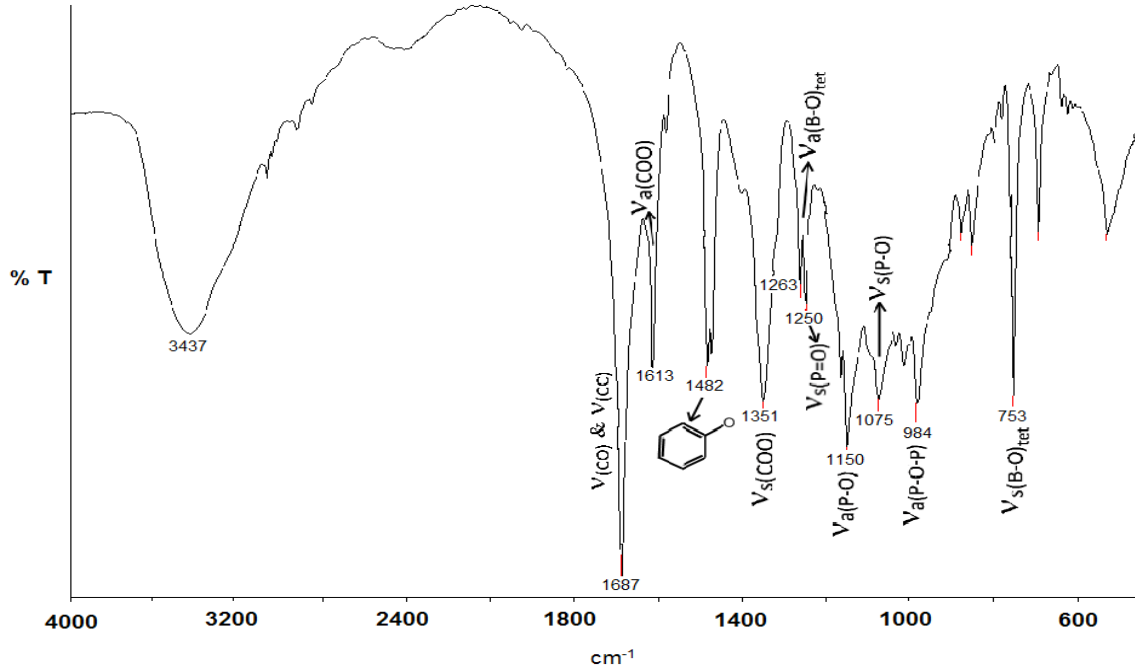
Şekil 4.3. Esterlerin TGA eğrileri.



Şekil 4.4. Esterlerin DTA eğrileri.

4.1.4. FT-IR Analizleri

Şekil 4.5., ürünler için tipik bir FT-IR spektrumunu ve değerlendirmeleri göstermektedir.

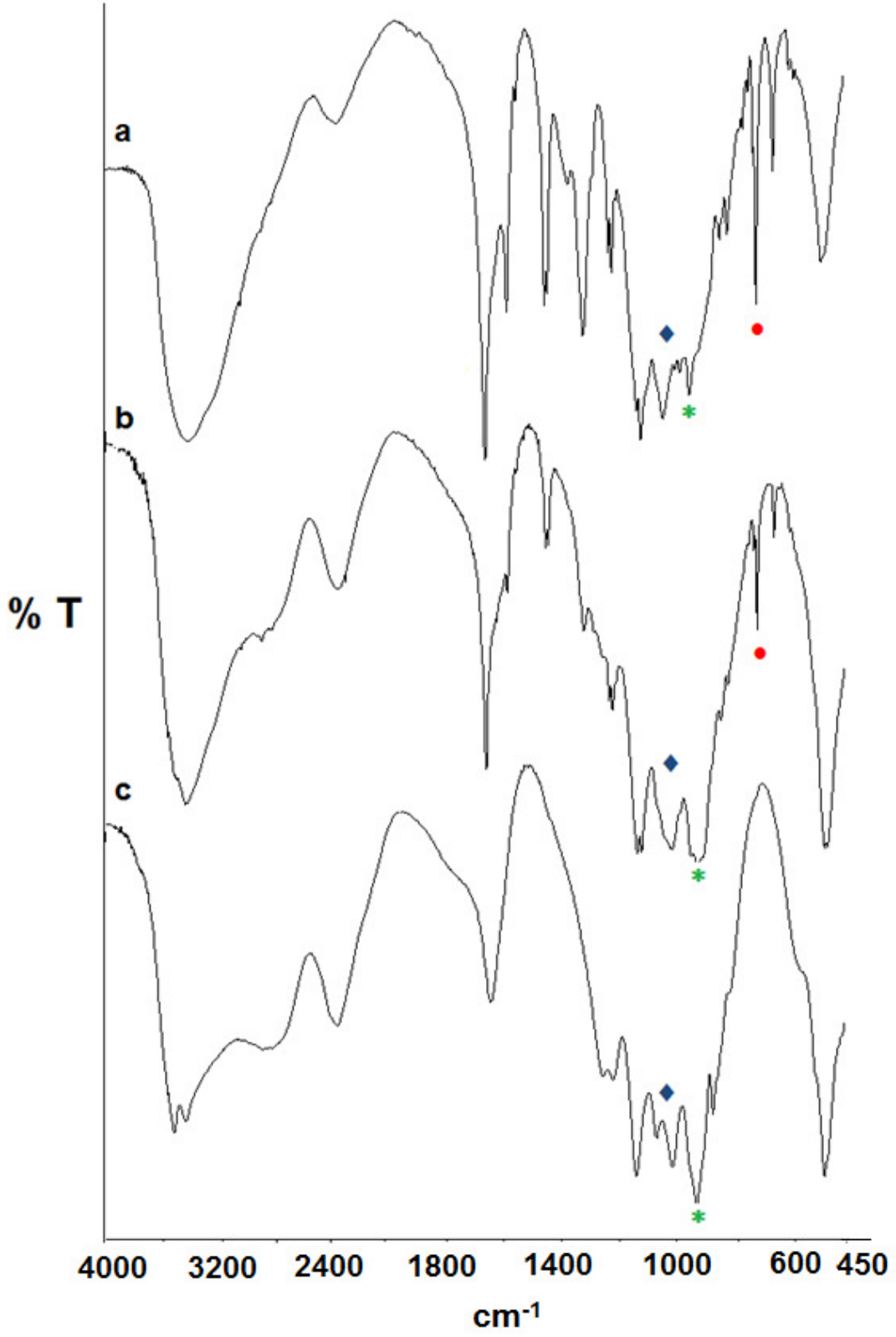


Şekil 4.5. Sodyum salisilatofosfatoborat esterleri için tipik bir infrared spektrumu.

Şekil 4.6 ise **NaSal-5.5.5**, **NaSal-5.5.15**, **NaSal-5.5.30** örneklerinin 450-4000 cm^{-1} deki FT-IR spektrumlarını göstermektedir. Fosfat miktarının artmasıyla 900-980 cm^{-1} bölgesindeki P-O-P asimetrik gerilmelerinin (* işaretli) düşük dalga sayılarına doğru çok az bir kayma gösterdiği gözlenmektedir. Bu özellik; halkasal polifosfatlarda görülmeyen, doğrusal polifosfatlarda görülen bir özelliktir [Gong, 2001].

Fosfat zincirinin uzamasıyla, organik gruba ait piklerin ve B-O titreşimlerinin (• işaretli) şiddetinin azaldığı, buna karşılık P-O bantlarının (♦ işaretli) ise genişlediği gözlenmektedir.

850-1250 cm^{-1} bölgesinde fosfat ve borat pikleri örtüşmektedir. Bu nedenle B-O-P bağlanmaları hakkında FT-IR spektrumları yeterince bilgi vermemektedir.

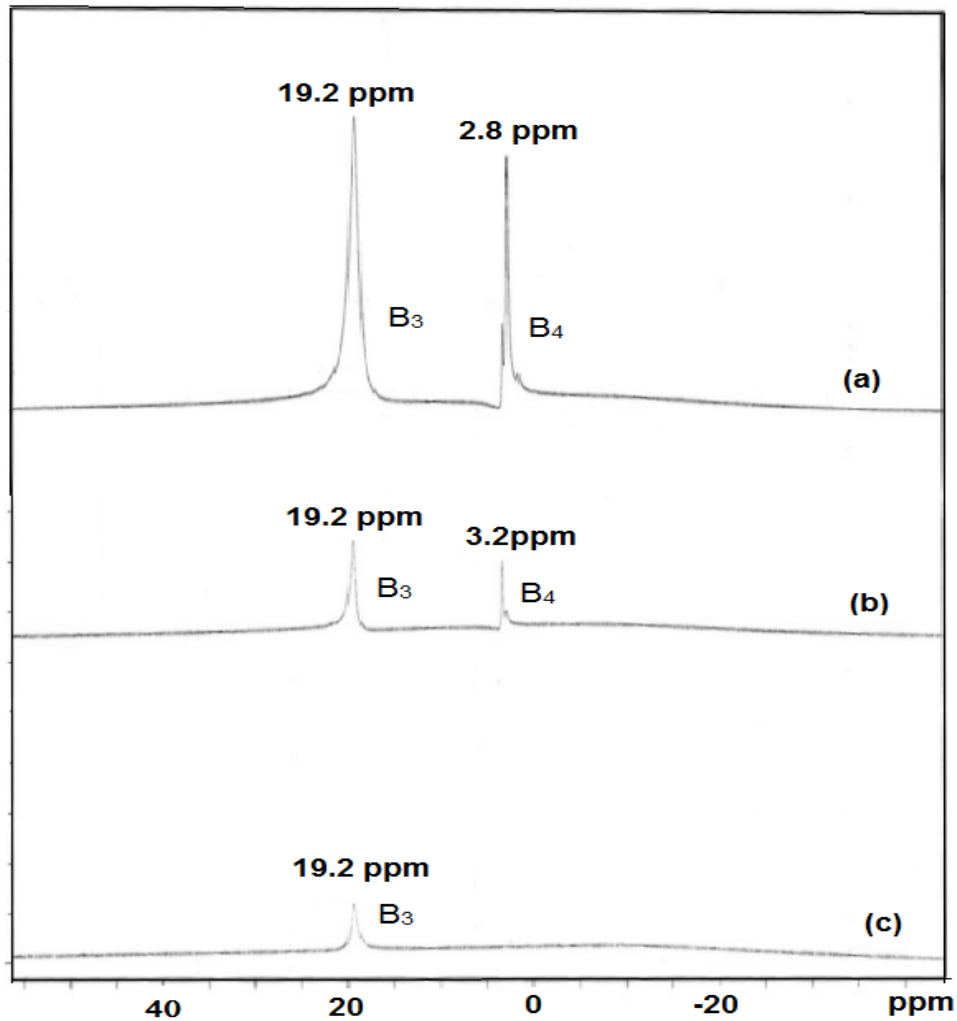


Şekil 4.6. (a) NaSal-5.5.5 (b) NaSal-5.5.15 (c) NaSal-5.5.30 örneklerinin FT-IR spektrumları.

4.1.5. NMR Analizleri

4.1.5.1. ^{11}B NMR

^{11}B NMR spektroskopisi, borik asidin şelatlayıcı ligandlarla etkileşimini incelemek için en çok başvurulan yöntemlerden biridir. Şekil 4.7., ürünlerin D_2O içinde alınan ^{11}B NMR spektrumlarını göstermektedir. Spektrumlarda başlıca iki pik görülmektedir. Borik asit esterleri için literatürde bilinen ^{11}B NMR kimyasal kayma değerleri [Tossell, 2006] dikkate alınarak, düşük alandaki pik trigonal bor (B_3) ve yüksek alandaki keskin pik ise tetrahedral bor (B_4) şeklinde tanımlanmıştır. Bu piklerin pozisyonu ve şiddetlerindeki değişiklik, ürünlerin hidrolitik kararlılığı hakkında bilgi vermektedir.



Şekil 4.7. NaSal-5:5:5 (a), NaSal-5:5:15 (b) ve NaSal-5:5:30 (c) ürünlerinin ^{11}B NMR spektrumları.

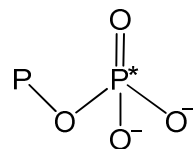
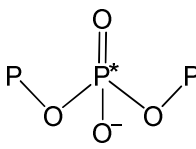
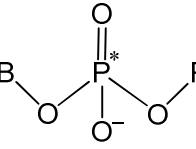
Spektrumlerde tetrahedral bor atomuna ait NMR sinyalinin yanı sıra trigonal bor pikinin de görülmesi, O-B-O/B-O-P bağlarının kırılarak ürünlerin D₂O içerisinde kısmen hidroliz olduğunu; B₃ ve B₄ türlerinin dengede olduğunu göstermektedir. B₃ pikinin pozisyonu (19.2 ppm) değişmezken, henüz hidroliz olmamış moleküllerdeki tetrahedral bor atomunun bağlı olduğu fosfat zinciri uzadıkça, B₄ düşük alana kaymaktadır.

Bağıl pik alanı oranları bu borlu türlerin derişimi ile ilgilidir. B₃:B₄ oranı, fosfat zinciri uzadıkça artmaktadır. NaSal-5.5.30 için B₄ pikinin kaybolması yapının tamamen hidroliz olduğunu gösterir. Bu sonuçlar, ürünlerin hidrolitik kararlılığının fosfat zincirinin uzaması ile azaldığını ortaya koymaktadır.

4.1.5.2. ³¹P MAS NMR

³¹P NMR ve ³¹P MAS NMR spektroskopisi; polifosfatlar, borofosfatlar ve fosfat camlarının incelenmesinde en çok kullanılan yöntemdir. Polifosfat zincirlerindeki eşdeğer olmayan fosfor atomları için kabul edilen sınıflandırmaya uygun bir şekilde [Kirkpatrick, 1995; Wiench, 2000; Carta, 2008], ürünlerdeki fosfor atomları aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.

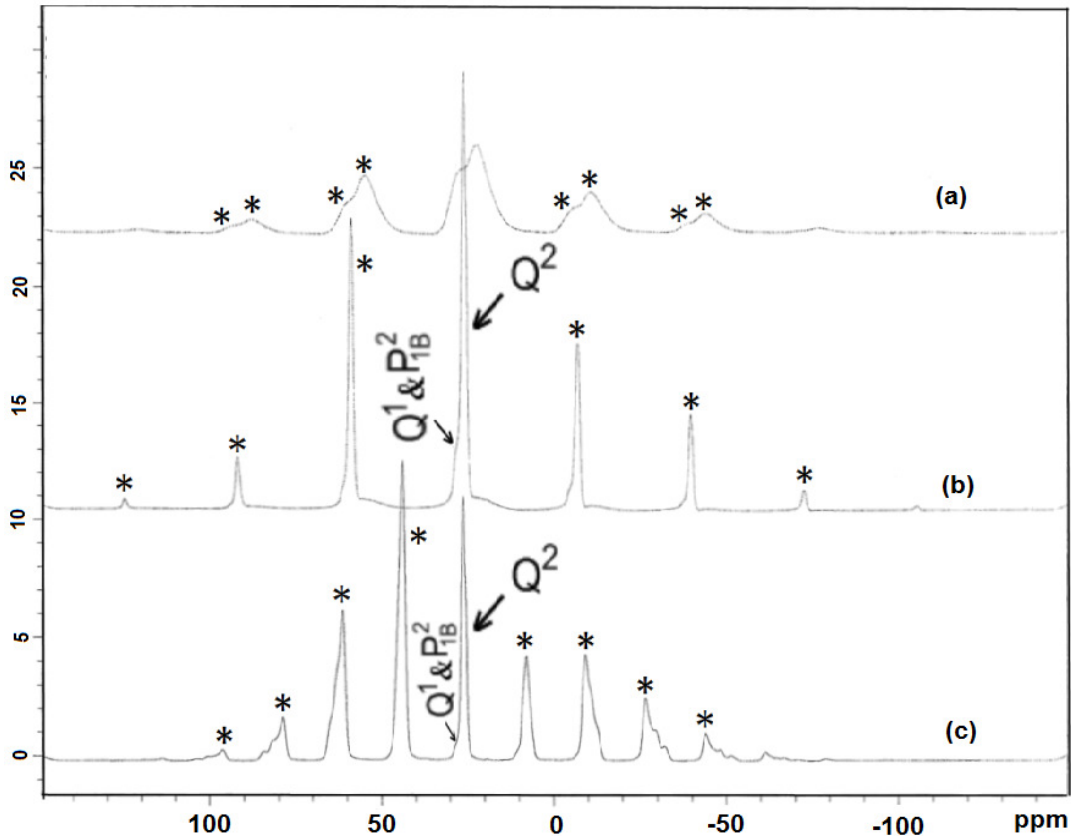
Tablo 4.2. Polifosfatlardaki fosfat gruplarının sınıflandırılması.

P_{0B}¹ (Q¹, uç fosfat)	OP(OP)O ₂ ²⁻	
P_{0B}² (Q², iç fosfat)	OP(OP) ₂ O ⁻	
P_{1B}² (B-bağlı iç fosfat)	OP(OP)(OB)O ⁻	

Polifosfatlarda Q^1 ve Q^2 için genellikle negatif kimyasal kayma değerleri verilmiştir. **NaSal-5.5.5** örneğinin fosfat iskeletindeki üç tane fosfor atomuna ait pikler ise, yakın pozisyondaki bor atomu ve aromatik halka nedeniyle genişlemiş ve pozitif değerlere kaymıştır (Şekil 4.8) Q^1 , Q^2 ve P_{1B}^2 rezonanslarının ve bunların yan bantlarının (* ile gösterilen) örtüştükleri görülmektedir.

NaSal-5.5.15 örneğinde fosfat zinciri uzamaktadır. Bu örneğin spektrumunda kuvvetli bir Q^2 rezonansı ve yanında şiddetli yan bantlar görülmektedir. Borofosfat camları için de benzer spektral davranışlar gözlenmiştir [Kirkpatrick, 1995; Shah, 2006; Grimmer, 1997; Carta, 2008]. Düşük şiddetteki Q^1 ve P_{1B}^2 rezonansları ise Q^2 pikinin altında kalmıştır.

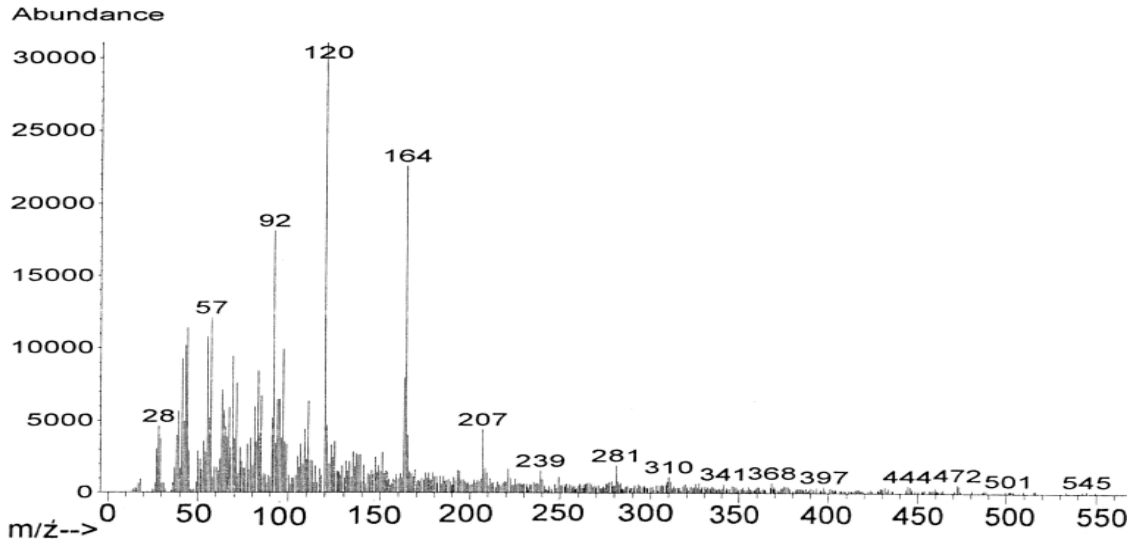
NaSal-5.5.30 örneğinde, yüksek fosfat miktarı nedeniyle artan anizotropi, daha fazla yan bant ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Q^1 ve P_{1B}^2 rezonanslarının katkısının azaldığı görülmektedir.



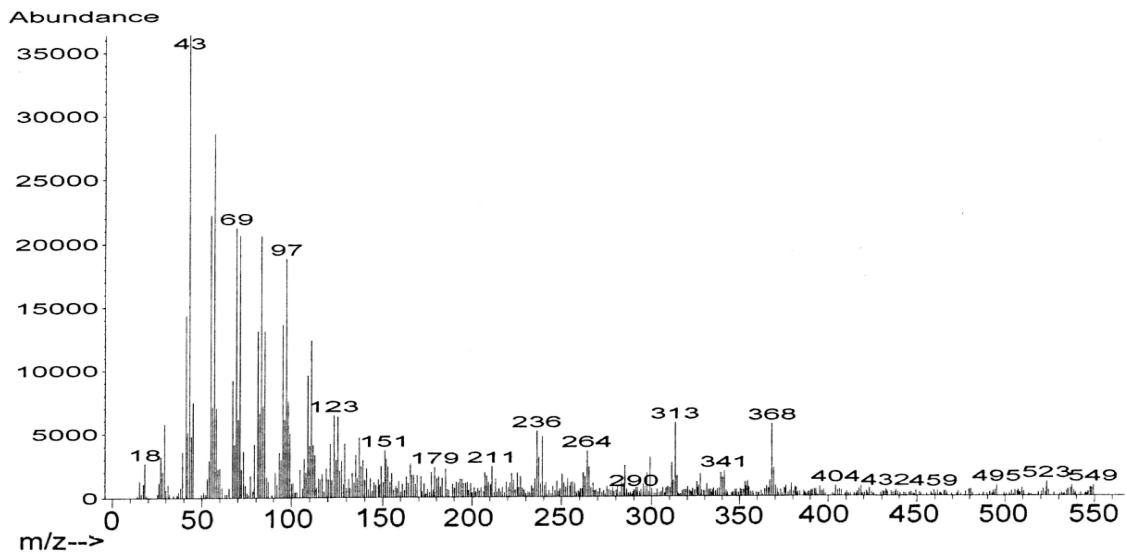
Şekil 4.8. (a) **NaSal-5.5.5**, (b) **NaSal-5.5.15** ve (c) **NaSal-5.5.30** ürünlerinin ^{31}P MAS NMR spektrumları.

4.1.6. Kütle Spektrumu Analizi

NaSal-5.5.5 ve **NaSal-5.5.15** örneklerinin kütle spektrumları çok benzerdir. Şekil 4.9' da **NaSal-5.5.5** örneği için verilen kütle spektrumu için yapılan değerlendirmeler her iki örnek için de geçerlidir (Şema 4.1). Aynı parçalanma ürünlerinin saptanması, her iki örnekte de moleküler iskeletin aynı olduğunu sadece fosfat zincirlerinin uzunluğunun farklı olduğunu desteklemektedir.

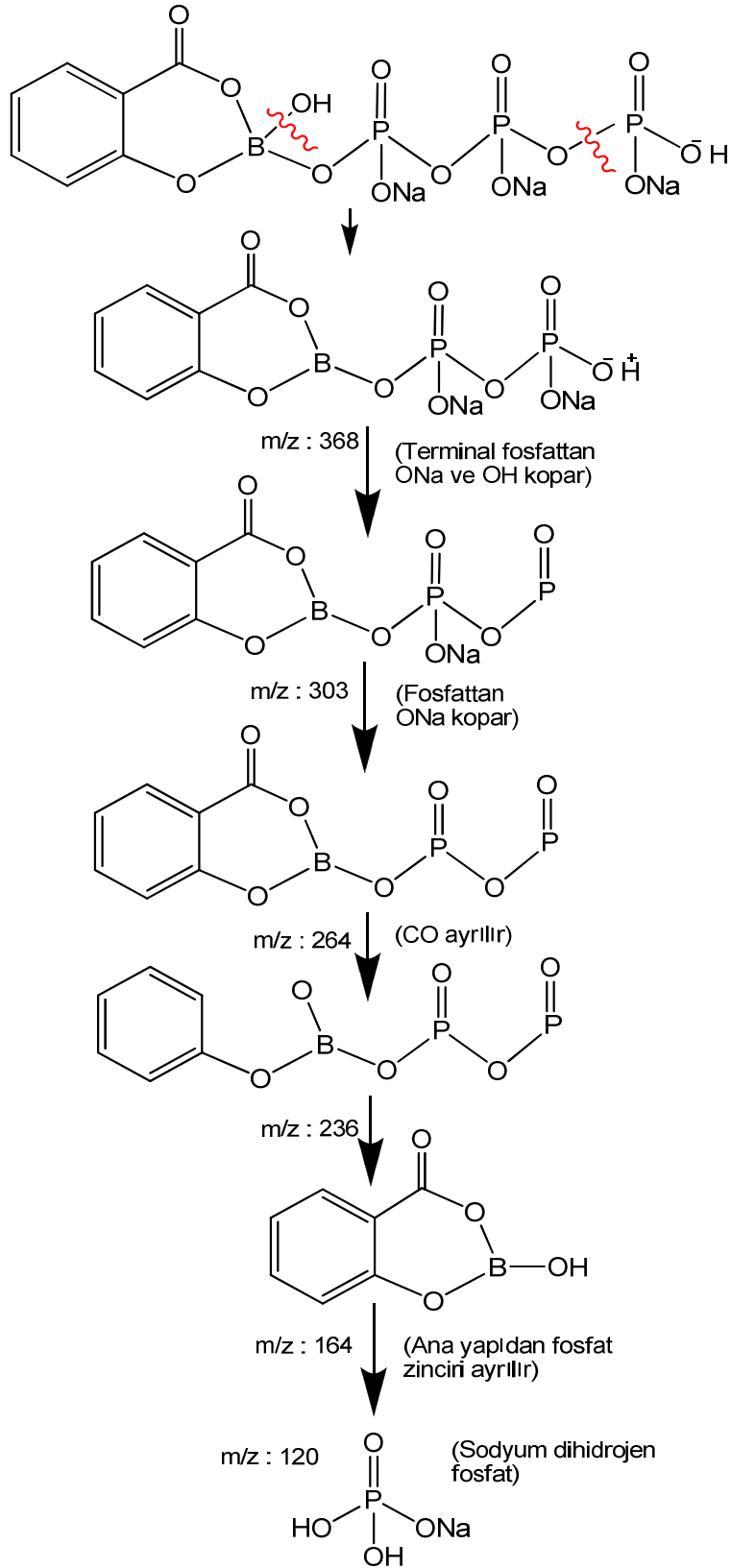


(a)



(b)

Şekil 4.9. NaSal-5.5.5 örneğinin kütle spektrumu(a ve b toplam iyon kromatografisi içerisinden iki spektrumu göstermektedir (sıcaklığa ve zamana bağlı olarak).



Şema 4.1. NaSal-5.5.5 ürününün kütle spektrumundaki parçalanma piklerinin değerlendirmesi.

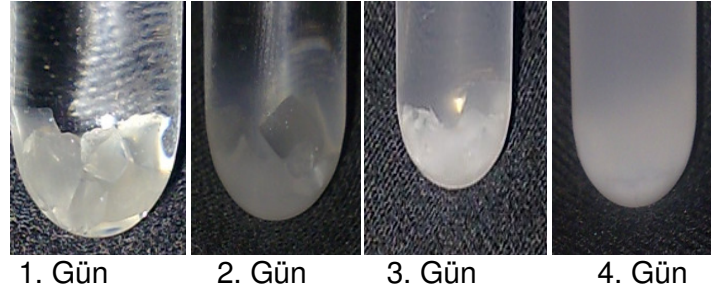
4.2. Sodyum Salisilatofosfatoborat Örneklerinin Camlaştırılması ve Elde Edilen Camların Karakterizasyonu

Sodyum salisilatofosfatoborat örneklerinin oksijenli ortamda yüksek sıcaklık fırınında 900°C'ye kadar ısıtılmasıyla camlaştıkları gözlemlendi (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Sodyum salisilatofosfatoborat (solda) ve camlaştırılmış hali (sağda).

NaSal-5.5.5 örneğinden elde edilen bu camın suda jelleşerek çözündüğü (Şekil 4.11), NaSal-5.5.15 ve NaSal-5.5.30 camlarının ise hemen çözündüğü gözlemlendi.



Şekil 4.11. Cam ürünün suda yavaş çözünmesi.

Bu camların yoğunlukları, n-hekzan içerisinde nikel referansına karşı Arşimed Yöntemiyle ölçüldü [Keller, 1993]. Ölçülen yoğunlukların birbirine yakın olduğu (Tablo 4.3) ve alkali ve toprak alkali borofosfat camlarının yoğunlukları ile karşılaştırılabilir büyüklükte olduğu anlaşıldı [Shah, 2006; Carta, 2007].

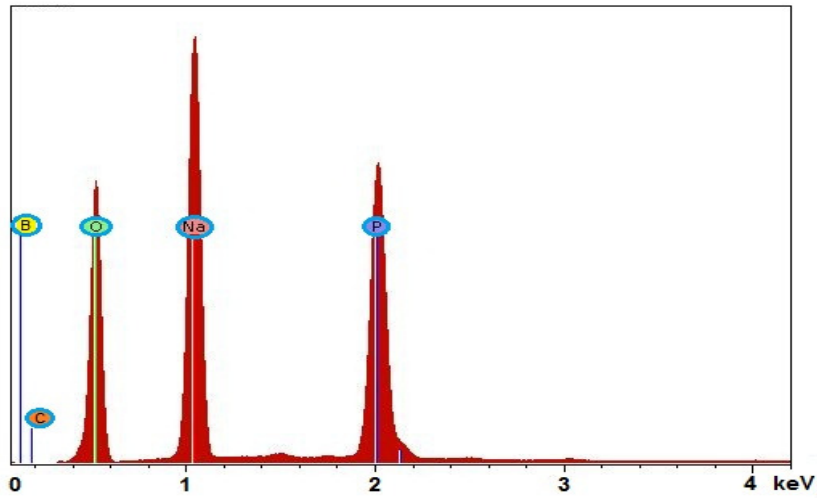
Tablo 4.3. NaSal camlarının yoğunlukları

Cam örneği	Yoğunluğu
NaSal-5.5.5 camı	2.57 g cm ⁻³
NaSal-5.5.15 camı	2.56 g cm ⁻³
NaSal-5.5.30 camı	2.54 g cm ⁻³

4.2.1. Camların Nominal Bileşimleri

Camların nominal bileşimleri bulunurken, çıkış maddeleri için Bölüm 4.1.2'de önerilen yapıların ısısal bozunması ile $x\text{Na}_2\text{O}\cdot y\text{B}_2\text{O}_3\cdot z\text{P}_2\text{O}_5$ bileşimindeki karışık oksitlere dönüşeceği dikkate alındı.

EDS (Energy Dispersive X-Ray Spectroscopy) analizleri yapılarak camların kimyasal bileşimleri incelendi ve EDS spektrumlarında Na, P, B, O pikleri gözlemlendi (Şekil 4.12). (Spektrumda gözlenen küçük C piki, yanma esnasında yapıda kalan bir miktar pirolitik karbon olabilir.)



Şekil 4.12. NaSal-5.5.5 camının EDS spektrumu.

Kantitatif değerlendirmelerde, EDS tekniğinin karbondan daha hafif elementler için hatalı sonuçlar verdiği bilinmektedir [Newbury, 1999; www.x-raymicroanalysis.com; www.oxford-instruments.com]. O nedenle, çıkış maddesindeki Bor'un tamamen Bor

Okside dönüştüğü kabul edilerek, EDS verilerindeki Na/P oranları kullanıldı ve Tablo 4.4.'de verilen nominal bileşimler bulundu.

Tablo 4.4. Camların nominal bileşimleri.

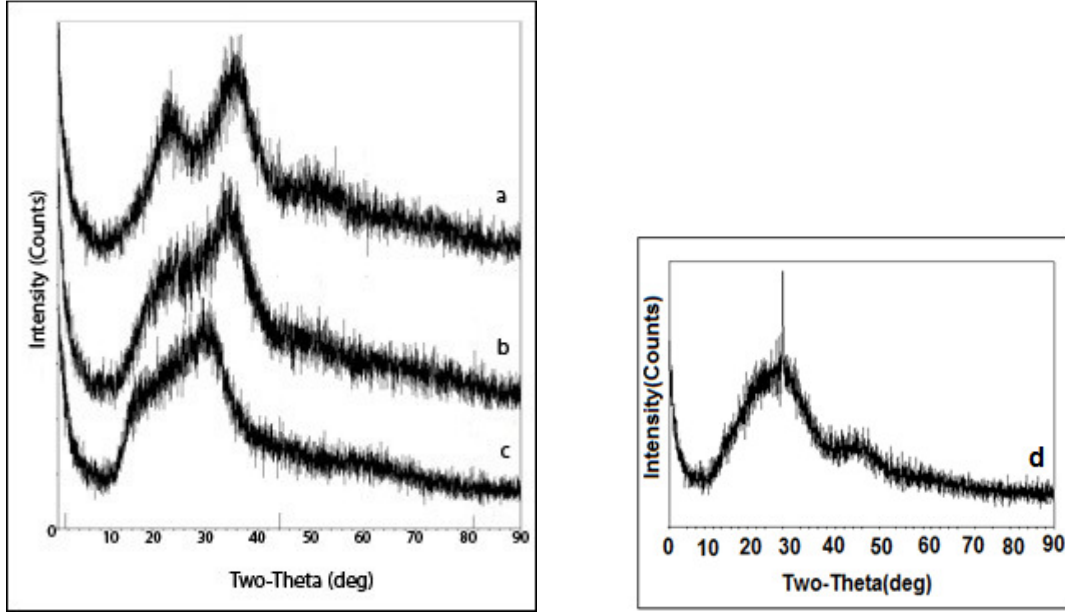
Cam Örneği	Na/P*	Nominal Bileşimi
NaSal-5.5.5 camı	1.87 (2)	$5/2\text{Na}_2\text{O}\cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3\cdot 3/2\text{P}_2\text{O}_5$
NaSal-5.5.15 camı	1.14 (1.7)	$19/2\text{Na}_2\text{O}\cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3\cdot 17/2\text{P}_2\text{O}_5$
NaSal-5.5.30 camı	1.10 (-)	-

*EDS ile bulunan oran (teorik olarak beklenen).

4.2.2. X-Işını Analizleri

Öğütülerek toz haline getirilen cam örneklerinin, X-ışını kırınım desenleri elde edildi (Şekil 4.13.a,b,c). NaSal-5.5.5, NaSal-5.5.15 ve NaSal-5.5.30 camlarının X-ışını kırınım desenlerinde, $2\theta=20-22^\circ$ ve $2\theta=31-33^\circ$ 'de iki maksimum pik görülmektedir. Sodyum borofosfat camları için literatürde de $2\theta = 26-30^\circ$ aralığında geniş bir maksimum pik belirtilmektedir [Shah, 2009]. Fosfat miktarının artması, bor miktarının azalmasıyla birlikte kırınım pikleri düşük θ değerlerine kaymakta ve $2\theta=20-22^\circ$ aralığındaki pik şiddeti azalmaktadır. Yapıdaki fosfat miktarı arttıkça kristalinite azalmaktadır. Yapı amorf hale gelmekte ve düzensizlik artmaktadır.

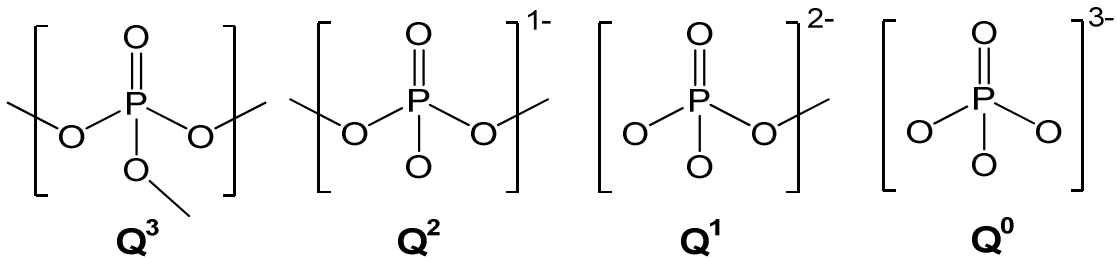
Organik grubun (salisilat) camdaki borat ve fosfat gruplarını yönlendirebileceği düşüncesinden yola çıkarak, karşılaştırma amacıyla, organik molekül kullanmadan ancak aynı oranlarda Na, B ve P içerecek şekilde NaHCO_3 , H_3BO_3 ve NaH_2PO_4 karışımı da camlaştırıldı (Şekil 4.13.d). Organiksiz camların kristalinitesi düşüktür.



Şekil 4.13. NaSal camlarının toz X-ışını kırınım desenleri (a) $5/2\text{Na}_2\text{O}\cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3\cdot 3/2\text{P}_2\text{O}_5$ (b) $19/2\text{Na}_2\text{O}\cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3\cdot 17/2\text{P}_2\text{O}_5$. ve (c) NaSal 5.5.30 camı (d) Organik ligand kullanılmadan Na:B:P=5:5:5 oranında hazırlanan camın toz X-ışını kırınım deseni.

4.2.3. Spektral Analizler

Fosfat camlarının yapıları, Q^i terminolojisi ile gösterilen tetrahedral fosfat gruplarının (Şekil 4.14), tetrahedronun köşelerindeki oksijen atomları üzerinden birleşerek oluşturdukları zincirler ve/veya halkaların gelişigüzel dağıldığı üç boyutlu ağ örgülerinden oluşmaktadır. Bu örgüye metal katyonlarının, oksit yapıların veya su moleküllerinin girmesiyle üç boyutlu gelişigüzel oluşan örgünün karakteri değişir. Katkı oranı arttıkça fosfat zincirleri kısalır [Kim, 2010; Carta, 2008]. Borofosfat camlarında ise, BO_3 ve BO_4 birimlerinin yapıya dahil olmasıyla uzun fosfat zincirleri kısalır.



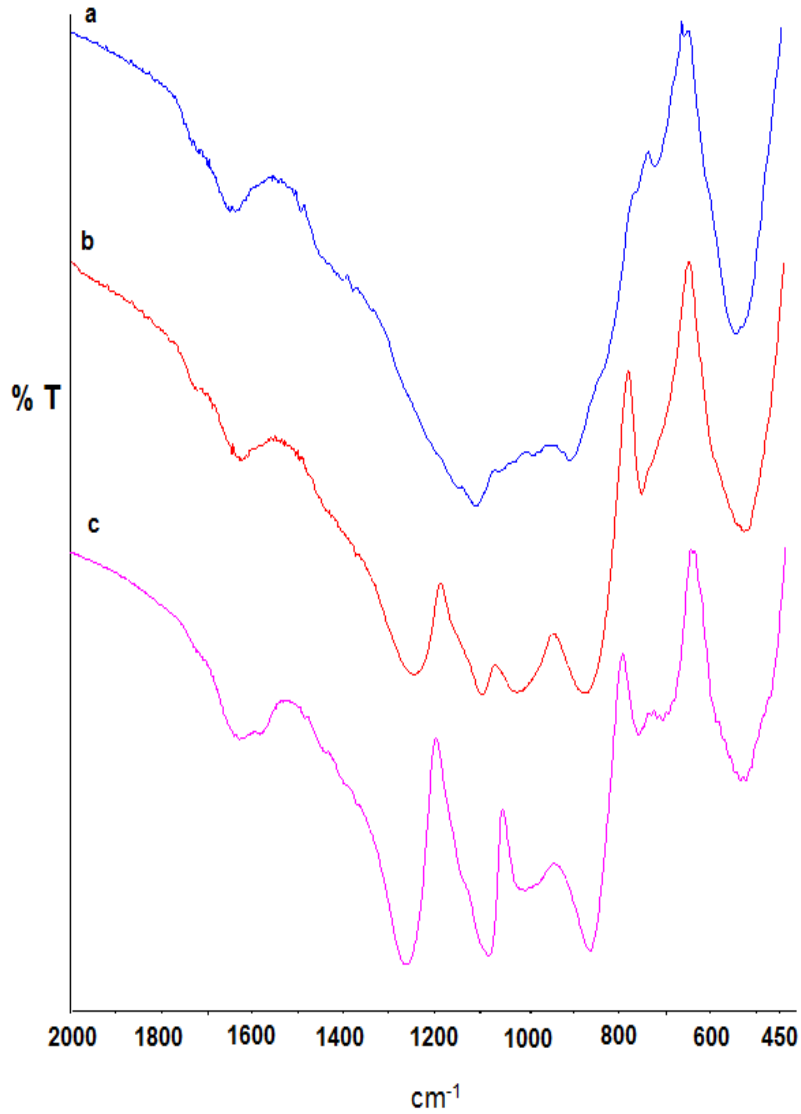
Şekil 4.14. Fosfat camlarının yapısında bulunan tetrahedral fosfat grupları.

4.2.3.1. FT-IR Spektrumları

Toz haline getirilen NaSal cam örneklerinin FT-IR spektrumları Şekil 4.15'de verilmiştir. Bor oranının en yüksek olduğu $5/2\text{Na}_2\text{O} \cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 3/2\text{P}_2\text{O}_5$ (NaSal-5.5.5) camının FT-IR spektrumunda (Şekil 4.15.a), trigonal borat gruplarına ait karakteristik $\nu(\text{B-O})$ bandı $1500\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$ 'de geniş bir omuz şeklinde görülmektedir [Shah, 2006]. Spektrum genel olarak borat ve fosfat grupları için karakteristik olan piklerin örtüşmesi nedeniyle geniş ve tanımlanması zor bantlardan oluşmaktadır. Bor miktarının azalması ve buna paralel olarak fosfat miktarının artmasıyla (Şekil 4.15: a→b→c); fosfat gruplarına ait piklerin [Moustafa, 1998; Kim, 2010], özellikle:

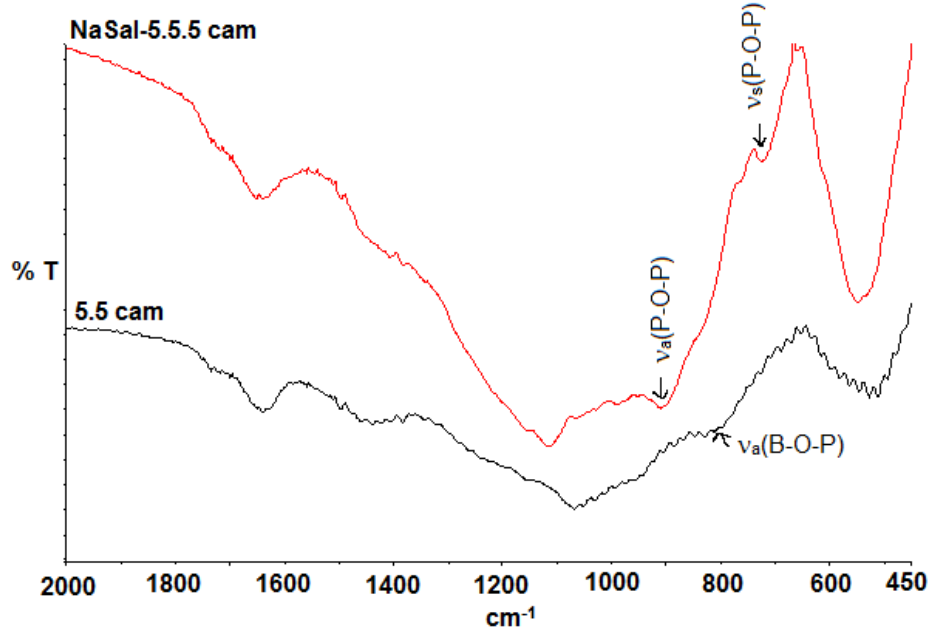
- $1280\text{-}1260\text{ cm}^{-1}$ de $\nu_s(\text{P=O})$,
- $\sim 1100\text{ cm}^{-1}$ de pirofosfat gruplarına ($\text{Q}^1: \text{PO}_3^{2-}$) ait $\nu_a(\text{P-O-P})$,
- 1030 cm^{-1} de ortofosfat gruplarına ($\text{Q}^0: \text{PO}_4^{3-}$) ait ν_3 (mineral kalsiyum fosfat benzeri yapılarda gözlemlendiği gibi) [Sauer 1988],
- $1000\text{-}860\text{ cm}^{-1}$ de metafosfat gruplarına ($\text{Q}^2: \text{PO}_2^-$) ait $\nu_a(\text{P-O-P})$,
- $830\text{-}715\text{ cm}^{-1}$ de $\nu_s(\text{P-O-P})$ ve
- $550\text{-}500\text{ cm}^{-1}$ de fosfat gruplarına ait kuvvetli bükülme titreşimlerinin (ν_4)

ayırilebilir şekilde şiddetlendiği görülmektedir. Cam yapısındaki bor miktarı azalıp fosfat miktarı arttıkça, fosfat zincirleri uzamakta ve $\nu_a(\text{P-O-P})$ piki düşük dalga sayılarına kaymaktadır. Fosfat camları higroskopik özelliktedir. 1650 cm^{-1} civarındaki pik, yapıya adsorblanmış su moleküllerine ait bükülme pikine karşı gelmektedir.



Şekil 4.15. NaSal camlarının FT-IR spektrumları: (a) $5/2\text{Na}_2\text{O}\cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3\cdot 3/2\text{P}_2\text{O}_5$ (b) $19/2\text{Na}_2\text{O}\cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3\cdot 17/2\text{P}_2\text{O}_5$ ve (c) NaSal-5.5.30 camı.

Karşılaştırma amacıyla organik ligand kullanılmadan elde edilen camın (5:5 camı) FT-IR spektrumunda ise borofosfat camlarındaki gibi $\sim 830\text{ cm}^{-1}$ 'de $\nu_a(\text{B-O-P})$ piki [Carta, 2008] görülmektedir (Şekil 4.16). Her iki cam örneğinin FT-IR spektrumlarındaki bu farklılık, yapısal farklılıkların olduğunu göstermektedir. Bu farklılık, NaSal camlarında organik ligand etkisiyle yönlendirilmiş olan kimyasal bağların, camlaşma sırasında farklı şekillerde kopmaları ve yeniden birleşmelerinden kaynaklanabilir. Organik ligand kullanarak ve kullanılmadan hazırlanan camların ısı davranışları da farklılık arz etmektedir.

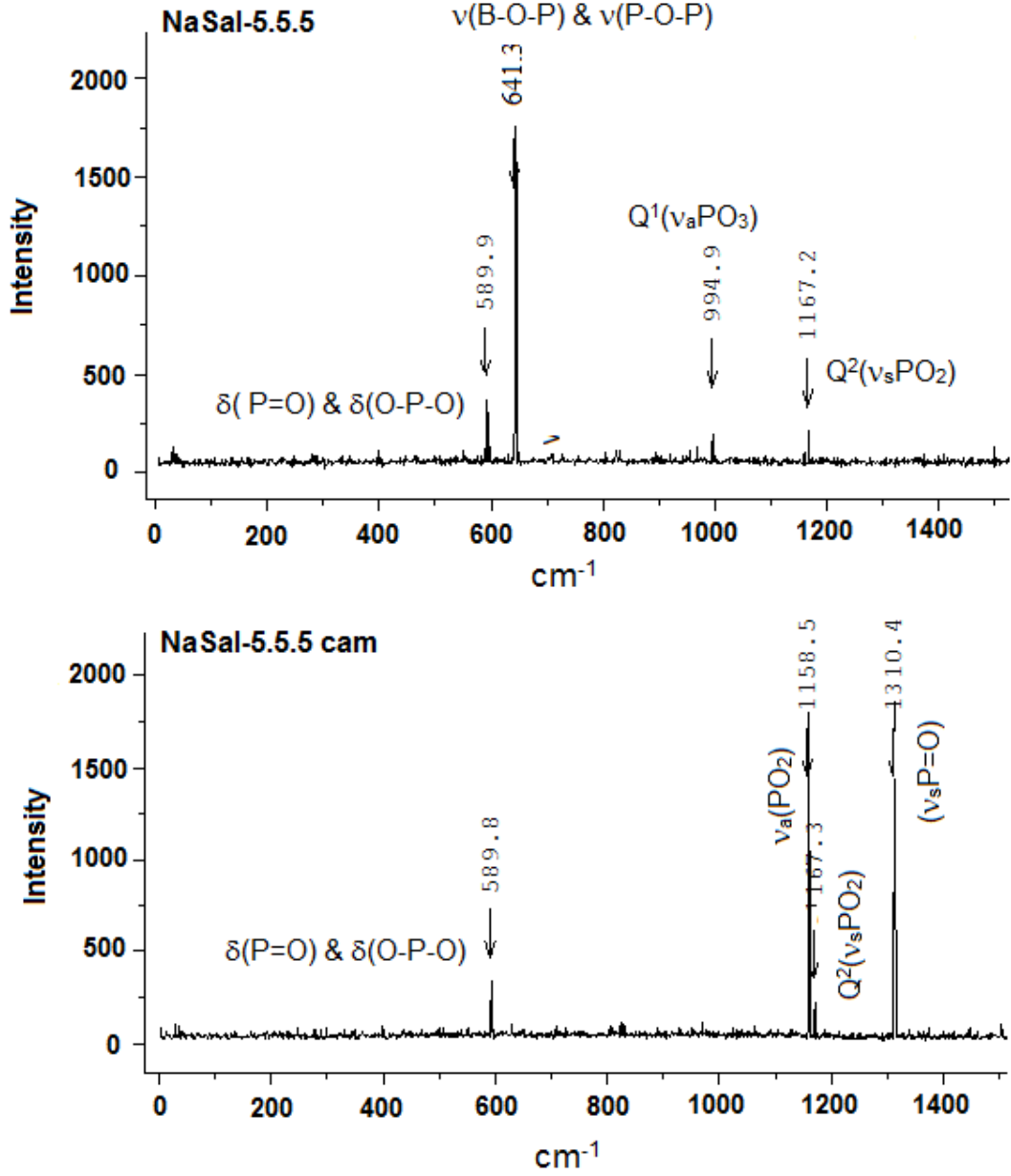


Şekil 4.16. NaSal- 5.5.5 camının FT-IR spektrumu ve organik ligand kullanılmadan Na:B:P= 5.5.5 oranında hazırlanan camın FT-IR spektrumu.

4.2.3.2. Raman Spektrumları

Borofosfat camlarının Raman spektrumlarında karakteristik saçılmaların gözleendiği iki önemli bölge: $600-800 \text{ cm}^{-1}$ (P-O-P zincirlerine ait bantlar) ve $950-1400 \text{ cm}^{-1}$ 'de köprü olmayan oksijenlerin yer aldığı $\nu_s(\text{PO}_2)$ ve $\nu_a(\text{PO}_2)$ birimlerine ait bantların görüldüğü aralıklardır [Brow, 2000]. Şekil 4.17'de, bor yüzdesinin en yüksek olduğu $5/2\text{Na}_2\text{O}\cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3\cdot 3/2\text{P}_2\text{O}_5$ camının Raman spektrumu, çıkış maddesi olan NaSal-5.5.5 örneğinin spektrumu ile karşılaştırmalı olarak verilmiştir. NaSal-5.5.5 maddesinin spektrumunda gözlenen en önemli pik, $\nu_s(\text{POP})$ titreşimlerine ait olan 641 cm^{-1} (zayıf Raman sinyali veren B-O-P titreşimleri bu pikin altında kalmış olabilir) 995 cm^{-1} 'deki $\nu_a(\text{PO}_3)$ (Q^1) titreşimleridir [Efimov, 1997; Saranti, 2006]. Benzer pikler bazı borofosfat camlarının Raman spektrumlarında da görülmüş ve cam yapısındaki alkali miktarı arttıkça B-O-P pikinin de şiddetlendiği belirtilmiştir [Carta, 2008; Gaylord, 2009].

1167 cm^{-1} piki, Q^2 gruplarına ait $\nu_s(\text{PO}_2)$ bandıdır. 590 cm^{-1} piki, fosfat gruplarına ait bükülme titreşimidir. Köprü yapmayan PO_2 gruplarına ait bantların, borofosfat bileşiklerinin Raman spektrumlarında genel olarak gözleendiği gibi oldukça zayıf şiddette olduğu görülmektedir [Kim, 2010].



Şekil 4.17. NaSal-5.5.5 örneğinin (üstte) ve NaSal-5.5.5 camının ($5/2Na_2O \cdot 1/2B_2O_3 \cdot 3/2P_2O_5$) (altta) Raman spektrumları.

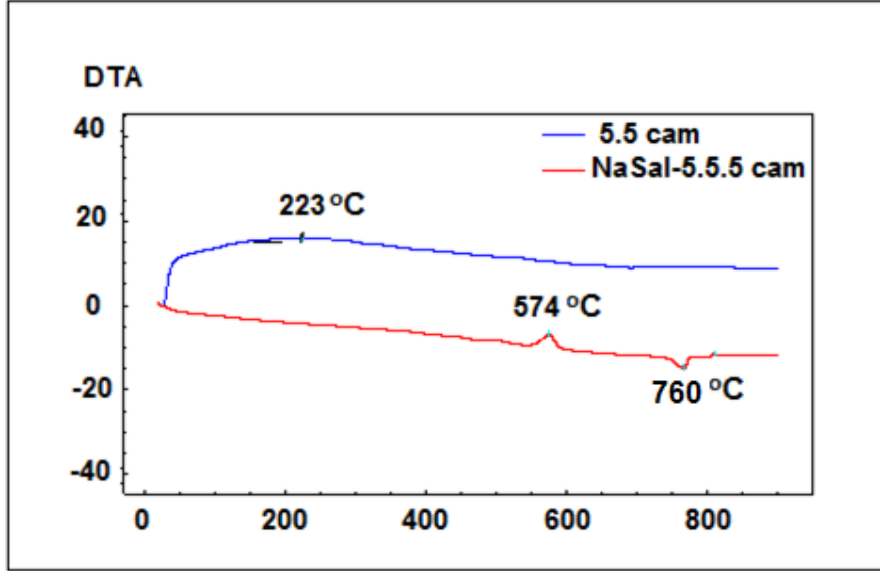
B-O-P ve P-O-P pikleri camlaşma ile kaybolmakta; onun yerine 1158 cm^{-1} ve 1310 cm^{-1} 'de iki yeni pik ortaya çıkmaktadır. Bu gözlem, camlaşma sırasında B-O-P ve P-O-P köprülerinin kırıldığını ve borat gruplarının fosfat grupları ile köprü yapmaksızın sodyum iyonları ile birlikte yapıda yer aldığına işaret etmektedir. 1310 cm^{-1} 'de gözlenen pik, cam yapısında Q^3 birimlerinin (dallanmış tetrahedral fosfat), 1167 cm^{-1} piki Q^2 birimlerinin ve 1158 cm^{-1} piki ise bağımsız fosfat gruplarının

$\nu_a(\text{PO}_2)$ [Moustafa, 1998] ise varlığını göstermektedir. Ancak, uzun fosfat zincirleri için karakteristik P-O-P bağlanmalarına ait olan ve yaklaşık $650\text{-}700\text{ cm}^{-1}$ aralığında beklenen kuvvetli bir pikin görülmemesi, elde ettiğimiz camda dikkate değer uzunlukta fosfat zincirleri olmadığını göstermektedir. Sonuç olarak Raman verileri; elde ettiğimiz camın bağımsız fosfat (Q^0 , ortofosfat) grupları, Q^3 , kısa zincirli Q^2 , ve sodyum borat birimlerinden oluşan bir ultrafosfat yapısı olduğunu göstermektedir. Raman gözlemleri; çıkış maddemizde bulunan ve bir organik ligand tarafından yönlendirilen B-O-P bağlarının camlaşma sırasında kırıldığını ifade etmektedir. Elde ettiğimiz camlar bu açıdan, literatürde rapor edilen ve B-O-P çapraz bağlanmaları içeren boroksit katkılı fosfat camlarından farklıdır.

4.2.4. DTA Analizleri

Fosfat camlarının yüksek termal genleşme katsayıları ve elektrik iletkenliklerine ve düşük camsı geçiş ve erime sıcaklıklarına sahip olduğu bilinmektedir. Fosfat camlarına üç değerlikli iyonların ilavesiyle (B^{3+} , Al^{3+} , Bi^{3+} gibi) kimyasal kararlılıkları artırılabilir [Brow, 2000].

NaSal-5.5.5 camının DTA eğrisinde (Şekil 4.18) $425\text{ }^\circ\text{C}$ – $475\text{ }^\circ\text{C}$ aralığında camsı geçiş gözlenmekte (büyütülmüş grafikte daha iyi görülmektedir), $574\text{ }^\circ\text{C}$ 'deki endotermik pik erime ve $760\text{ }^\circ\text{C}$ 'deki ekzotermik pik ise kristallenmeye karşı gelmektedir. Buna karşılık, organik ligand kullanılmadan hazırlanan camın DTA eğrisinde $400\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye kadar geniş ve zayıf bir endotermik pik (olası bir erime prosesi) dışında net bir kristallenme piki gözlenememiştir. Fosfat camlarında B_2O_3 katkısının kristallenme eğilimini bastırdığı Harada ve arkadaşları (2004) tarafından bildirilmiştir.

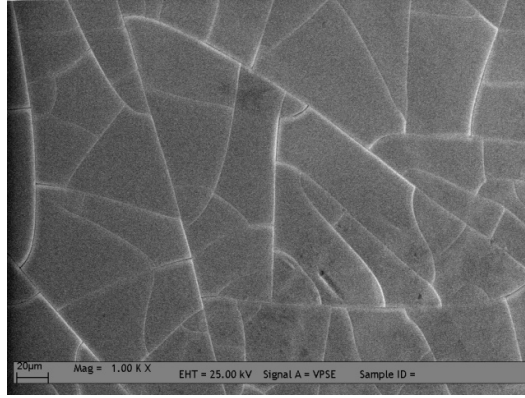
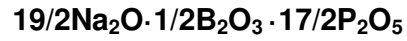
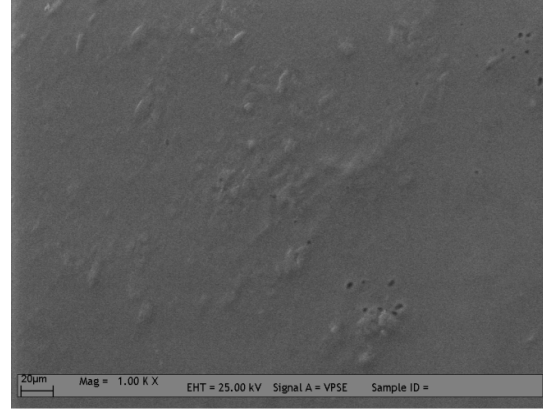
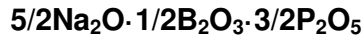
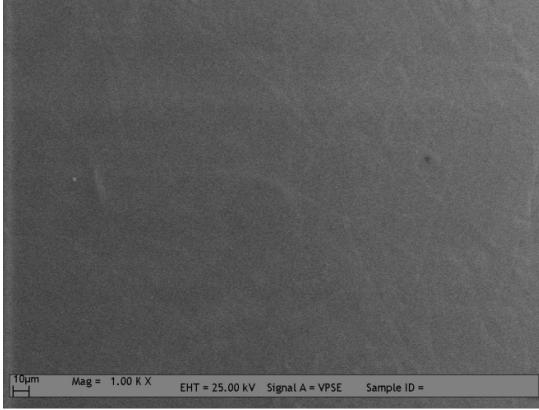


Şekil 4.18. NaSal-5.5.5 camının DTA eğrisi (**kırmızı**) ve organik ligand kullanılmadan Na:B:P=5:5:5 oranında hazırlanan camın DTA eğrisi (**mavi**).

4.2.5. SEM Analizleri

Borofosfat camlarında, B-O-P bağlanmalarının mekanik ve ısıl kararlılıkları artırmakla beraber, çözünürlüğü azalttığı bilinmektedir [Carta 2008; Szumera 2010]. Elde edilen camların sudaki çözünürlükleri incelendiğinde, organik ligand kullanılmadan hazırlanan sodyum borofosfat camının sudaki çözünürlüğünün, salisilik asidin borofosfat esterlerinden hazırlanan camlara oranla daha düşük olduğu gözlenmiştir. NaSal camlarının suda jelleşerek çözündüğü, buna karşılık organik ligand kullanılmadan hazırlanan camların böyle bir özelliği olmadığı anlaşılmıştır. NaSal camlarının sudaki çözünürlükleri ise artan fosfat miktarıyla artmaktadır. Bu çözünürlük özelliklerini, camların yüzey özellikleri ile ilişkilendirmek amacıyla SEM analizleri yapılmıştır.

Şekil 4.18'de verilen SEM görüntüleri incelendiğinde; cam yapısındaki fosfat miktarı arttıkça, yüzeyde kabarcıklar ve çatlaklar oluştuğu görülmektedir. Fosfat miktarı en yüksek olan NaSal-5.5.30 camı suda hemen çözünmekte, buna karşılık NaSal-5.5.5 camı jelleşerek çözünmektedir. NaSal-5.5.5 camının bu şişerek çözünme özelliğinin biyolojik ortamdaki etkisini araştırmak amacıyla, sentetik vücut sıvısı (SBF) içerisindeki davranışları incelenmiştir.



(-)

Şekil 4.19. $5/2\text{Na}_2\text{O} \cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 3/2\text{P}_2\text{O}_5$ (NaSal-5.5.5 camı), $19/2\text{Na}_2\text{O} \cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 17/2\text{P}_2\text{O}_5$ (NaSal-5.5.15 camı) ve NaSal-5.5.30 camlarının SEM görüntüleri.

4.2.6. Camların Biyolojik Aktifliğinin İncelenmesi

Elde edilen camların biyolojik aktivitelerini incelemek için boncuk şeklindeki cam örnekleri sentetik vücut sıvısına batırılarak (0,2 mg cam/25 ml SBF) 37°C'de inkübatör içerisinde bekletildi. NaSal-5.5.15 ve NaSal-5.5.30 camları SBF içerisine daldırıldıktan hemen sonra çözüldü. NaSal-5.5.5 camının ise 1. günden itibaren bulut oluşturarak çözüldüğü gözlemlendi. Birer gün arayla SBF içinden alınan bulutumsu çökelekler etil alkolle yıkanıp santrifüjlendikten sonra saat camı üzerinde kurutuldu. Yapının aydınlanması için örneklerin FT-IR ve SEM sonuçları değerlendirildi.

4.2.6.1. Biyoaktif camların FT-IR spektrumu

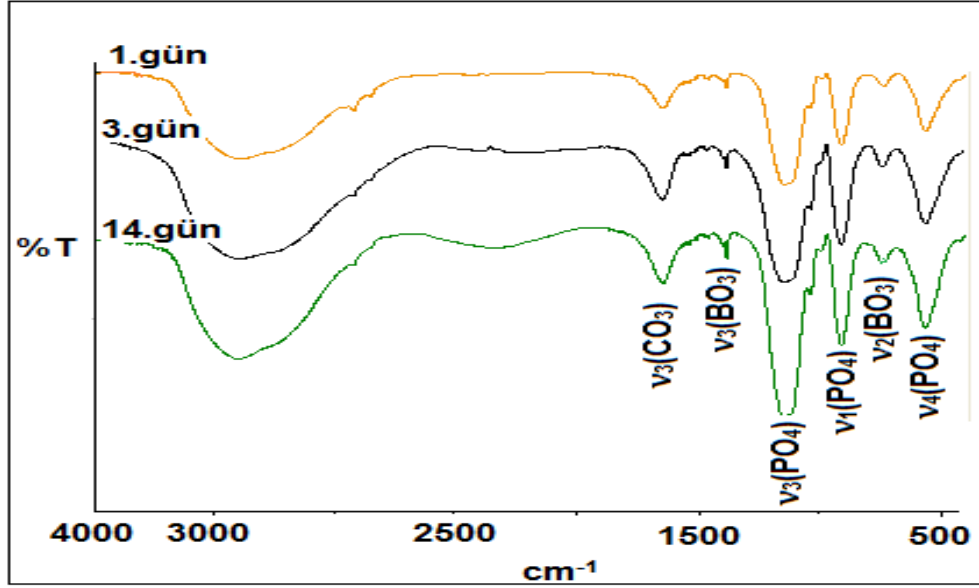
Biyoaktif camların yapılarının aydınlatılmasında ve biyoaktivitelerinin izlenmesinde FT-IR spektrumu yararlı bir yöntemdir ve bu teknikle hidroksi apatit (HA) $\{Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2\}$ yapısındaki fosfat pikleri görülebilir [Filho 1996; Pleshko 1991]. Şekil 4.20, SBF içine daldırılan NaSal-5.5.5 camının oluşturduğu bulutumsu oluşumların FT-IR spektrumlarını göstermektedir.

NaSal-5.5.5 camı SBF içine girdikten hemen sonra apatit oluşmaya başlamaktadır. SBF içinden belirli gün aralıklarla alınan örneklerin spektrumunda kaydadeğer bir değişim olmamakta ancak

- $\sim 1400\text{ cm}^{-1}$ de $\nu_3(\text{BO}_3)$
- $\sim 700\text{ cm}^{-1}$ de $\nu_2(\text{BO}_3)$
- $\sim 1100\text{ cm}^{-1}$ de $\nu_3(\text{PO}_4)$
- $\sim 900\text{ cm}^{-1}$ de $\nu_1(\text{PO}_4)$ ve
- $\sim 600\text{ cm}^{-1}$ de $\nu_4(\text{PO}_4)$ piklerinin şiddetlerinin arttığı gözlenmektedir.

FT-IR spektrumundan karbonat iyonlarının varlığını görülmektedir. 1650 cm^{-1} civarındaki bu karbonat pikleri, SBF ortamından fosfat örgüsünün yüzeyine tutulan karbonat iyonlarından ileri gelmektedir [Rehman, 1997]. FT-IR spektrumları, diğer biyocamlar için de gözlendiği gibi [Stanciu, 2007], oluşan apatitin stökiyometrik olmadığına işaret etmektedir. Ortamdaki $-\text{OH}$, karbonat ve fosfat iyonlarının etkisiyle Apatitin stökiyometrisi değişmektedir. Bu nedenle hidroksi grubuna ait O-H titreşimleri oldukça yaygın çıkmıştır.

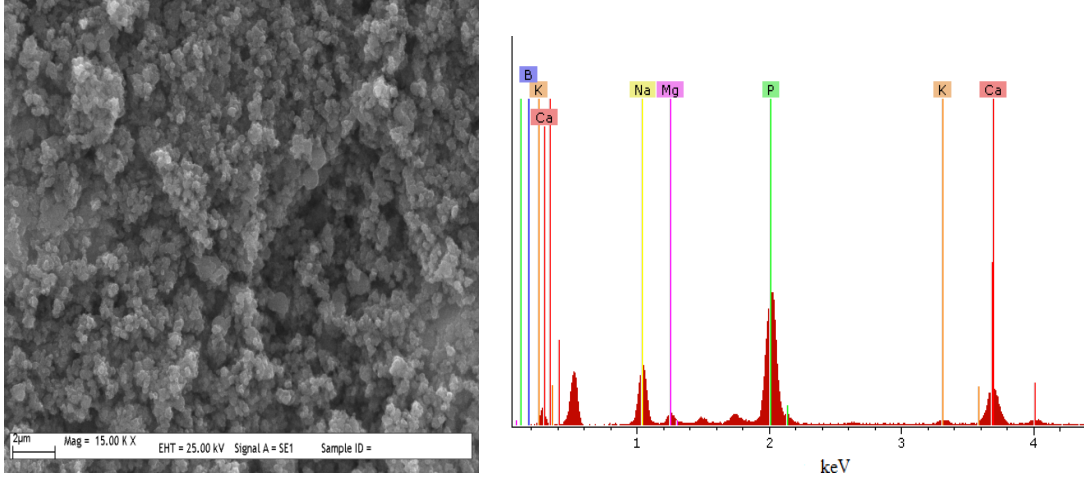
SBF içerisinde oluşan yapının bir boroapatit olduğu söylenebilir. Ancak, spektrumlarda trigonal borat piklerinin görülmesi fakat B-O-P titreşimlerinin görülmemesi, borat gruplarının triborat iyonları şeklinde apatit kanallarında tutulduğuna işaret etmektedir. Bu tür malzemeler ısı işleminden geçirilmedikçe, borat iyonları fosfat örgüsüne girmemekte ancak apatit boşluklarında tutulmaktadır [Ternane 2003; Ternane, 2002].



Şekil 4.20. SBF içerisine daldırılan $5/2\text{Na}_2\text{O}\cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3\cdot 3/2\text{P}_2\text{O}_5$ camının değişik zamanlarda kaydedilen FT-IR spektrumları.

4.2.6.2. Biyoaktif camların SEM analizleri

Camların SBF içerisinde apatit oluşturup oluşturmadığını incelemek için SEM görüntüleri de incelenmiştir. Birer gün aralıklarla alınıp belli işlemlere tabi tutulduktan sonra elde edilen toz halindeki örneklerin SEM görüntülerine baktığımızda NaSal-5.5.5 camından elde edilen örneğin, ilk günden itibaren apatit oluşturmaya başladığı gözlenmiştir. Şekil 4.20'de bu görüntü verilmiştir. SEM ile beraber yapılan EDS analizinde de camın yapısında bulunan metalik ve ametalik elementlerin yanında, HA $\{\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2\}$ için karakteristik elementlerin (Ca, P) ortaya çıkmasıyla apatit oluştuğu anlaşılmaktadır. EDS spektrumunda B için kaydadeğer bir artış piki gözlenmemiştir. Bunun nedeni ise cihazın küçük atomların ölçümünde yeteri kadar duyarlı olmamasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 4.21. SBF içerisine daldırılan $5/2\text{Na}_2\text{O}\cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3\cdot 3/2\text{P}_2\text{O}_5$ camının 1 gün sonra kaydedilen SEM görüntüsü ve EDS spektrumu.

5. SONUÇLAR

- Bu tez çalışmasında farklı kompozisyonlarda sodyum salisilatofosfatoborat esterleri hazırlanmış ve yapıları aydınlatılmıştır. Bu maddelerin, B-O-P bağlanmaları içeren ester yapısında olduğu ve yapılarındaki polifosfat gruplarının doğrusal zincir şeklinde dizilim gösterdiği yapılan analitik çalışmalar ile desteklenmiştir.
- Esterlerin hazırlanması sırasında kullanılan fosfat miktarı arttıkça yapıdaki polifosfat zincirinin uzunluğu artmakta, ısıl ve hidrolitik kararlılığı azalmaktadır.
- Hazırlanan tüm esterler suda çözünür özelliktedir. ^{11}B NMR çalışmaları, esterlerin su içerisinde zamanla hidroliz olduğunu göstermektedir. Kısa fosfat zinciri, yüksek bor içeren esterlerin uzun fosfat zinciri içeren esterlere göre hidrolitik kararlılığının fazla olduğu gözlenmiştir. Hidrolitik kararlılığı diğerlerine göre en yüksek olan $5/2\text{Na}_2\text{O}\cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3\cdot 3/2\text{P}_2\text{O}_5$ camının; ekolojik uygulamalarda (biyojenik elementler taşıyan bitki besini olarak) kullanılma potansiyeli ortaya çıkmıştır. Bu camların uygun farmakolojik formülasyonlar ile insanlar için de beslenme destekleyicisi olarak değerlendirilme potansiyeli vardır.
- Sodyum salisilatofosfatoborat esterleri yüksek sıcaklıkta camlaşmaktadır. Bunlardan bor katkısı yüksek olan camlar suda yavaş bir şekilde şişerek çözünmektedir. Ölçülen yoğunlukları, biyomedikal uygulamalarda kullanılan camlarına yakındır. Bir organik ligandın yönlendirmesi ile hazırlanan bu camların, bilinen borofosfat camlarından bazı yapısal farklılıklar gösterdiği ve yüksek çözünürlük özelliklerine sahip olduğu anlaşılmıştır.
- Bu camlar yüksek çözünürlük özellikleri nedeniyle endüstriyel uygulamalar için uygun olmamakla beraber, ısıl işlem uygulanarak kristaliniteleri artırılabilir ve böylece fiziksel özellikleri geliştirilmiş camlar elde edilebilir.
- Biyoaktif camların çoğu SiO_2 esaslıdır. Bu camlar, kemik-doku mühendisliğinde başarılı uygulamalar vermekle beraber [Hench 2006], hidroksiapatite(HA) yavaş dönüşmeleri ve cam yüzeyinde bir silika tabakası oluşturmaları nedeniyle yerlerini borat katkılı fosfat camlarına bırakmaktadırlar [Liu 2010]. Borat katkılı fosfat camlarıyla ilk in vivo uygulama 2006 yılında

yapılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır [Goustovich 2006]. Elde ettiğimiz $5/2\text{Na}_2\text{O}\cdot 1/2\text{B}_2\text{O}_3\cdot 3/2\text{P}_2\text{O}_5$ camı, SBF içerisinde yüksek bir biyoaktivite ile hemen HA oluşturmuştur. Bu özelliği ile ortopedi ve dişçilik alanlarında uygulama bulacağı düşünülmektedir.

- Çalışmanın birinci bölümünde, bir organik ligand tarafından yönlendirilen B-O-P bağları içeren moleküllerin sulu çözeltilerden izole edilmeleri; anorganik minerallerin prebiyotik dönemde biyo-moleküllerin sentezindeki rolü konusunda son yıllarda giderek kabul gören bir görüşe destek vermektedir. Borat minerallerinin şelat halkaları oluşturarak prebiyotik dönemde riboz moleküllerini kararlı kıldığı yapılan son çalışmalarda iddia edilmektedir [Ricardo vd., 2004; Amaral vd., 2007]. Öte yandan, prebiyotik dönemde fosfor da başlıca ortofosfat şeklinde bulunmaktadır [Fitz vd., 2007]. RNA dünyasına geçişte riboz moleküllerinin fosforilasyonu en önemli adımdır. Sulu çözeltide, bir organik ligandın yönlendirmesiyle B-O-P bağlarının oluşabilmesi; ribozun fosforilasyonunda (yani nükleositlerin oluşumunda) Bor atomlarının bir köprü görevi yapabileceği hipotezini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Ackloo, S.Z., Burgers, P.C., McCarry, B.E. ve Terlouw, J.K., 1999, "Structural Analysis of Diols by Electrospray Mass Spectrometry on Boric Acid Complexes", *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 13, 2406-2415.
- Baber, R.A., Charmant, J.P.H., Moore, J.D., Norman, N.C. ve Orpen, A.G., 2004, "4-Methylpyridinium bis(Pyrocatecholato- k^2O, O')-Borate Catechol Solvate", *Acta Cryst.*, E60, o1140-o1142.
- Balamurugan, A., Balossier, G., Kannan, S., Michel, J., Rebelo, A.H.S., Ferreira J.M.F., 2007, "Development and in vitro characterization of sol-gel derived CaO- P₂O₅-SiO₂-ZnO, Bioglass", *Acta Biomaterialia*, 3, 255-262.
- Baykal, A., Kızılyallı, M., Toprak, M., Knięp, R., 2001, "Hydrothermal and Microwave Synthesis of Boron Phosphate, BPO₄", *Turk. J. Chem.*, 25, 425-432.
- Beatti, J.H. ve Peace, H.S., 1993, "The Influence of a Low-Boron diet and Boron Supplementation on Bone, Major Mineral and Sex Hormone Metabolism in Postmenopausal Women", *Brit. J. Nutr.*, 69, 871-84.
- Benderdour, M., Hess, K., Dzondo-Gadet, M., Dousset, B., Nabet, P. ve Belleville, F., 1997, "Effects of Boric Acid Solution on Cartilage Metabolism", *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 234, 263-268.
- Benner, K. ve Klüfers, P., 2000, "A combined X-Ray and NMR study of borate esters of furanoidic cis-1,2-diols", *Carbohydrate Res.*, 327, 287-293.
- [Bishop, M.](#), [Shahid N.](#), [Yang J.](#), [Barron A.R.](#), 2004, "Determination of the mode and efficacy of the cross-linking of guar by borate using MAS ¹¹B NMR of borate cross-linked guar in combination with solution ¹¹B NMR of model systems", [Dalton Trans.](#), 7, (17), 2621-34.

- Boenig, I.A., Crutchfield M.M., Heitsch C.W., 1982, "Phosphoric Acid and Phosphates", in Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology", 3rd. Edn., John Wiley & Sons, New York, 17, 518 s.
- Böeseken, J., 1949, "The Use of Boric Acid for the Determination of the Configuration of Carbonhydrates", Adv. Carbonhydr. Chem., 4, 189-210.
- Brow, R.K., 2000, "The Structure of Simple Phosphate Glasses", J. Non-Cryst. Solids, 263 & 264, 1-28.
- Brown, P.H., Bellaloui, N., Wimmer, M.A., Bassil, E.S., Ruiz, J., Hu, H., Pfeffer, H., Dannel, F. ve Römheld, V., 2002, "Boron in Plant Biology", Plant Biol., 4, 205-223.
- Carta, D., Qiu, D., Guerry, P., Ahmed, I., Abou Neel, E.A., Knowles, J.C., Smith, M.E., Newport, R.J., 2008, "[The effect of composition on the structure of sodium borophosphate glasses](#)", J. Non-Cryst. Solids, 354, 3671-3677.
- Carta, D., Knowles, J.C., Smith, M.E. ve Newport, R.J., 2007, "Synthesis and structural characterization of P₂O₅-CaO-Na₂O sol-gel materials", [J. Non-Cryst. Solids](#), 353, 1141-1149,
- Chapelle, S. ve Verchere, J.F., 1989, "Structures of the Borate Complexes of D-Tallose, and D-Psicose in Aqueous Solution: An ¹¹B and ¹³C-NMR Study", Carbohydrate Res., 191, 63-70.
- Cody, V., 1984, "Structure of 3,5,3'-Triiodothyronamine Bis(salicylato)borate (1:1) salt, T₃AM.BSA, C₁₄H₁₃I₃NO₂⁺.C₁₄H₈BO₆⁻", Acta Cryst., C40,1214-1217.
- Da Silva, F.J. ve Williams, R.J., 1991, "The Biological Chemistry of the Elements: The Inorganic Chemistry of Life", Oxford University Press, Oxford, UK, 58-63 s.
- Eaton, G.R., 1969, "NMR of Boron Compounds", J. Chem. Educ., 46, 547-556.

- Efimov, A.M., 1997, "IR Fundamental Spectra and Structure of Pyrophosphate Glasses along the $2\text{ZnO}\cdot\text{P}_2\text{O}_5-2\text{Me}_2\text{O}\cdot\text{P}_2\text{O}_5$ join (Me being Na and Li)" [J. Non-Cryst. Solids](#). **209**, 209-226.
- Filho, O.P., La Torre, G.P., Hench, L.L., 1996, "Effect of Crystallization on Apatite-Layer Formation of Bioactive Glass 45S5", *J. Biomed. Mater. Res.*, **30**, 509-514.
- Gaylord, S., Tincher, B., Petit, L., Richardson, K., 2009, "Viscosity properties of sodium borophosphate glasses", *Mater. Res. Bull.* **44**, 1031–1035.
- Goldfrank, L.R., Flomenbaum, N., Howland, M. A., Hoffman, R.S., Lewin, N.A., Nelson, L.S., 2006, "[Goldfrank's Toxicologic Emergencies](#)", McGraw-Hill Professional, 1486–1489s.
- Gong, W., 2001, "A Real Time in Situ ATR FT-IR Spectroscopic Study of Linear Phosphate Adsorption on Titania Surfaces", *Int. J. Miner. Process.*, **63**, 147–165.
- Gorustovich, A.A., Porto L'opez, J.M., Guglielmotti, M.B., Cabrini, R.L., 2006, "Biological Performance of Boron-Modified Bioactive Glass Particles Implanted in Rat Tibia Bone Marrow", *Biomed. Mater.*, **1**, 100-105.
- Grimmer, A.-R., Müller, D., Gözel, G., Kniep, R. 1997, "Multinuclear (^{11}B , ^{31}P) MAS NMR Spectroscopy of Borophosphates Fresenius", *J. Anal Chem*, **357**, 485–488.
- Hamadouche, M., Meunier, A., Greenspan, D.C., Blanchat, C., Zhong J.P., Torre, G.P.L ve Sedel L., 2001, "Long-term *in vivo* bioactivity and degradability of bulk sol–gel bioactive glasses", *J. Biomed. Mater. Res.*, **54**, 560–566.
- Harada, T., 2006, "Effect of B_2O_3 Addition on the Thermal Properties and Structure of Bulk and Powdered Barium Phosphate Glasses", *J.Am.Ceram.Soc.*, **89**, 247-250.
- Hench, L, Day, D.E., Höland, W., Rheinberger, V.M., 2010, "Glass and Medicine", *Int. J. Appl. Glass Sci.*, **1**, 104-117.

- Hench, L.L., 1991, "Bioceramics: From Concept to Clinic", J. Am. Ceram. Soc., 74, 1487-1510.
- Hench, L.L., 1998, "Bioactive Materials: The Potential for Tissue Engineering", J. Biomed. Mater. Res., 41, 511-518.
- Hench, L.L., Splinter, R.J., Allen, W.C. ve Greenlee T.K., 1971, "Bonding Mechanisms at the Interface of Ceramic Prosthetic Materials", J. Biomed. Mater. Res., 2 , 117-141.
- Hench, L.L., Wilson, J., 1993, "*in* Advanced Series in Ceramics Introduction. In An Introduction to Bioceramics", eds Hench, L.L., Wilson, J., (World Scientific Publishing Co, River Edge, NJ), 1, 1–24s.
- Hunt, C.D., 2003, "Dietary Boron : An Overview of the Evidence for Its Role in Immune Function", J. Trace Elem. Exp. Med., 16, 291-306.
- Ishii, T., Ono, H.,1999, "NMR Spectroscopic Analysis of the Borate Diol Esters of Methyl Apiofuranosides", Carbohydr. Res. 321, 257-260.
- Jungermann E., Silberman, H.C., 1977, Phosphorus Containing Anionic Surfactants. In: "Anionic Surfactants, Part II.," W.M. Linfield (Ed.) Surfactant Science Series, Marcel Dekker, New York, 7, 495-579s.
- Keller, F. J., Gettys, W. E., Skove ,M. J., 1993, "Physics", 2nd Edition, McGraw-Hill, New York, U.S.A, 138s.
- Kennedy, J.D., 1987, "In Multinuclear NMR", J. Mason (ed), Plenum, New York, Bölüm 8.
- Kim Nam-Jin, Im Sang-Hyeok, Kim Dong-Hwan, Yoon Duck-Ki, and Bong-Ki Ryu, 2010, Structure and Properties of Borophosphate Glasses, Electron. Mater. Lett., Vol. 6, No. 3, pp. 103-106
- Kirkpatrick, R. J., Brow, R. K., 1995, "Nuclear Magnetic Resonance Investigation of The Structures of Phosphate and Phosphate-Containing Glasses: a review" , Solid State Nuclear Magnetic Resonance 5(1), 9-21s.

- Kliegel, W. (ed), 1980, "Bor in Biologie Medizin and Pharmazie", Springer- Verlag, New York, USA.
- Kokubo, T., Takadama, H., 2006, "How Useful is SBF in predicting in vivo bone bio activity", *Biomaterials*, 27, 2907-2915.
- Kokubo, T., 1991, "Bioactive Glass Ceramics: properties and application", *Biomaterials*, 12, 155-163.
- Koudelka, L., Mosner, P., , Subcık, J., 2009, "Study of Structure and Properties of Modified Borophosphate Glasses", *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering* 2, 012015.
- Köse, D.A., Zümreoglu-Karan, B., Hökelek, T., Şahin, E., 2010, "Boric acid Complexes with Organic Biomolecules: Mono-Chelate Complexes with Salicylic and Glucuronic Acids", *Inorg. Chim. Acta*, 363, 4031-4037.
- Köse, D.A ve Zümreoglu-Karan, B., 2009, "Complexation of Boric Acid with Vitamin C", *New J. Chem.*, 33, 1874-1881.
- Köse, D.A ., 2008, " Hidroksi Grubu İçeren Organik Moleküllerle Biyopotent Bor Bileşiklerinin Hazırlanması ve Yapılarının İncelenmesi", Doktora tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara,.
- Kulaev, I.S., Vagabov, V.M. ve Kulakovskaya, T.V, 2004, "The Chemical Structures and Properties of Condensed Inorganic Phosphate", *The Biochemistry of Inorganic Polyphosphate*, John Wiley & Sons, 3-14.
- Liang, W., Rahaman, M.N., Day, D.E., Marion, N.W., Riley, G.C., Mao, J.J., 2008, "Bioactive Borate Glass Scaffold for Bone Tissue Engineering", *J. Non-Cryst. Solids*, 354,1690-1696.
- Liu, X., Pan, H., Fu, H., Fu, Q., Rahaman, M.N., Huang, W., 2010, "Conversion of borate-based Glass Scaffold to Hydroxyapatite in a Dilute Phosphate Solution", *Biomed. Mater.*, 5 , 015005.
- Mantsos, T., Chatzistavrou, X., Roether, J.A., Hupa, L., Arstila, H. ve Boccaccini, A.R., 2009, "Non-crystalline composite tissue engineering scaffolds

using boron-containing bioactive glass and poly (D,L-lactic acid) coatings”, *Biomed. Mater.*, 4,055002, 1-12

Michelmore, A., Gong, W., Jenkins, P. ve Ralston, J., 2000, “The Interaction of Linear Polyphosphates with Titanium Dioxide Surfaces”, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2, 2985-2992.

Moustafa, Y.M. , El-Egili, K., 1998, “Infrared spectra of sodium phosphate glasses”, *J. Non-Cryst. Solids*, 240,144-153.

Murray,F.J.,1995, “A Human Health Risk of Boron (Boric Acid and Borax) in Drinking Water”, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 22, 221-230.

Nelson, D.L., Cox, M.M., 2004, “Lehninger, Principles of Biochemistry”, W.H. Freeman &Company, 4th Edn., New York.

Newbury, D.E, 1998, “Standardless Quantitative Electron-Excited X-Ray Microanalysis by Energy-Dispersive Spectrometry: What is its proper role?”, *Microscopy and Microanalysis*, 4,585-597s,

Penland, J.,1998, “The Importance of Boron Nutrition for Brain and Psychological Function” , *Biol. Trace Elem. Res.*, 66, 299-317.

Pleshko, N., Boskey, A. ve Mendelsohn, R., 1991, “Novel Infrared Spectroscopic Method for the Determination of Crystallinity of Hydroxyapatite Minerals”, *Biophys. J.*,60, 786-793.

Rahaman, M., Liang, W., Day, D.E., Marion, N.W., Reilly, G.C., Mao, J.J., 2005 “Preparation and Bioactive Characteristics of Porous Borate Glass Substrates in Advances in Bioceramics and Biocomposites”, M. Mizuno (Ed.), *The American Ceramic Society*, 3-10.

Rehman, I. ve Bonfield, W., 1997, “Characterization of Hydroxyapatite and Carbonated Apatite by Photo Acoustic FT-IR Spectroscopy”, *J. Mater. Sci: Mater. In Medicine*, 8, 1- 4.

- Saranti, A., Koutselas, I., Karakassides, M.A., 2006, "Bioactive glasses in the system $\text{CaO-B}_2\text{O}_3\text{-P}_2\text{O}_5$: Preparation, structural study and in vitro evaluation", *J. Non-Cryst. Solids*, 352, 390–398.
- Sauer, G. R., ve Wuthier, R.E., 1988, "Fourier Transform Infrared Characterization of Mineral Phases Formed during Induction of Mineralization by Collagenase-Released Matrix Vesicles in vitro", *J. Biol. Chem.* 263, 13718-1372.
- Schauss, A., 1995, "Minerals and Human Health: The Rationale for Optimal and Balanced Trace Element Levels", Life Sciences Press, New York, USA., 18-19.
- Shah, K. V., Goswami, M., Deot, M. N., Sarkar, A., Manikandan, S., Shrikhande, V. K. ve Kothiyal, G.P. , 2006, "Effect of B_2O_3 Addition on Microhardness and Structural Features of $40\text{Na}_2\text{O-10BaO-xB}_2\text{O}_3\text{-(50-x)P}_2\text{O}_5$ glass system", *Bull. Mater. Sci.*, 29, 1, 43–48s.
- Shah, K. V., Kothiyal, G. P., Manikandan, S., Goswami, M., Shrikhande, V. K., 2009, "Surface Degradation Behaviour of Sodium Borohosphosphate Glass in Aqueous Media: Some Studies", *Bull. Mater. Sci.* 32, 329-336.
- Shi, Y., Liang, J., Zhang, H., Liu, Q., Chen, X., Yang J., Zhuang W. and Rao G., 1998, Crystal Structure and Thermal Decomposition Studies of Barium Borophosphate, BaBPO_5 ", *J. Solid State Chem.*, 135, 43-51.
- Shvarts, E.M., Ignash, R.T., ve Belousova, R.G., 2005, "Reactions of Polyols with Boric Acid and Sodium Monoborate", *Russ. J. General Chem.*, 75 (11), 1687-1692.
- Smith, W., 1977, "Boron-11 NMR", *J. Chem. Educ.*, 54(8), 469-473.
- Stanciu, G.A., Sondulescu I., Savu, B., Stanciu, S.G., Paraskevopoulos, K.M., Chatzistavrou, X., Kontonasaki, E., Koidis, P., 2007, "Investigation of

Hydroxapatit Growth on Bioactive Glass Surface”, J. Biochem&Pharmaceutical Engineering, 34-39.

Szumera, M. , [Waclawska, I.](#), [Olejniczak, Z](#) ., 2010, “Influence of B₂O₃ on the Structure and Crystallization of soil Active Glasses, J. Thermal Anal. Calorim.”, 99,3, 879-886.

Taylor, M.J., Grigg, J.A. ve Laban, I.H., 1996, “Triol Borates and Aminoalcohol Derivatives of Boric Acid: Their Formation and Hydrolysis”, Polyhedron, 15(19), 3261-3270.

Ternane, R., Cohen-Adad, M.Th., Panczer, G., Goutaudier, C., Kbir-Ariguib, N., 2002, “Introduction of Boron in Hydroxyapatite: Synthesis and Structural Characterization, Journal of Alloys and Compounds”, 333 , 62- 71.

Ternane, R., Cohen-Adad, M.Th., Boulon, G., Florian, P., Massiot, D., Trabelsi-Ayedi, M., Kbir-Ariguib, N., 2003, “Synthesis and characterization of new oxyboropapatite. Investigation of the ternary system CaO-P₂O₅-B₂O₃”, Solid State Ionics, 160, 183-195.

Thellier, K.,Chevalier, A., His, I., Lovell ,M.A., Ripoll, C., Robertson, D., Sauerwain, W. ve Verdus M.C., 2001, “Methodological Developments for Application to the Study of Physiological Boron and Boron Neutron Capture Theraphy”, J. Trace Microprobe Tech., 19, 623-657.

Tossell, J.A., 2006, “Boric Acid Adsorption on Humic Acids: Ab Initio Calculation of Structures, Stabilities, ¹¹B NMR and ¹¹B, ¹⁰B Isotopic Fractionations of Surface Complexes”, Geochim. Cosmochim. Acta, 70, 5089-5103.

Van Duin, vd., 1985, "Studies on Borate Esters II: Structure and Stability of Borate Esters of Polyhydroxycarboxylates and Related Polyols in Aqueous Alkaline Media as Studied by ¹¹ B NMR," Tetrahedron, 41, 3411-3421.

Van Duin, M., Peters, J.A., Keiboom, APG, Van Bekkum, H., 1984, “Studies on Borate Esters I. The pH Dependence of the Stability of Esters of Boric

Acid and Borate in Aqueous Medium as Studied by ^{11}B NMR”,
Tetrahedron, 40, 2901-2911.

Weicher, F.H., 1963, “Standard Methods of Chemical Analysis”, Part B, Sixth ed.,
Van Nostrand, Princeton, New Jersey, 2406-2407.

Wiench, J.M, [Pruski, M.](#), [Tischendorf, B.](#), [Otaigbe, J.U.](#), [Sales, B.C.](#), 2000, “Structural
studies of zinc polyphosphate glasses by nuclear magnetic resonance”,
J. Non-Cryst. Solids, 263 (4), 101-110s.

Zittle, C.,1951, “Reaction of Borate with Substance of Biological Interest”, Adv.
Enzymology, 12, 493-527.

ÖZGEÇMİŞ

T.C No.: 42619953728	
Adı, Soyadı : NAZİK AYDOĞMUŞ	
Adres : Seyfidemirsoy mah. Türk-İş Blk.244/7 Aydınlıkevler-ANKARA/TÜRKİYE	
Doğum tarihi-yeri : 01.01.1984 ANKARA	
Medeni Hali: Evli	
Tel : (0312)3170880	Cep tel: 0535 657 88 08
E-mail: n.akdag@hacettepe.edu.tr	Fax : (0312) 2992163

EĞİTİM

2002-2006	LisansÖğrencisi (3.02 ortalama ile Onur öğrencisi ve Bölüm Birincisi)	Akdeniz Üniversitesi/Türkiye	Kimya
2008-2011	Yüksek Lisans Öğrencisi Tez Başlığı: Salisilik Asit Tarafından Yönlendirilen Bor- Oksijen_fosfor Bağlı Biyomalzemelerin Sentezi ve Camlaşma Özelliklerinin İncelenmesi	Hacettepe Üniversitesi/Türkiye	Kimya