

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KARBOKSİMETİL İNÜLİN'İN HİDROKSİAPATİT
KRİSTALİZASYONUNA ETKİSİ**

Kimya Müh. Özge CİNEL

**FBE Kimya Mühendisliği Anabilim Dalında
Hazırlanan**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mualla ÖNER (YTÜ)

İSTANBUL, 2008

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ	iv
KISALTMA LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÇİZELGE LİSTESİ	vii
ÖNSÖZ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. KRİSTALİZASYON PROSESİ.....	3
2.1 Kristalizasyon Süreci	3
2.2 Çekirdeklenme.....	4
2.2.1 Birincil çekirdeklenme.....	5
2.2.2 İkincil çekirdeklenme.....	6
2.3 Katkı Maddelerinin Kristalizasyona Etkisi	6
3. ÇEVRE DOSTU POLİMERLER.....	7
3.1 Çevre Dostu Polimerlerden Karboksimetil İnülin (CMI)	8
3.2 İnülinin Kimyasal Yapısı	8
3.3 İnülinin Fiziksel Özellikleri	10
3.4 İnülin Kaynakları	11
3.5 İnülin Üretimi ve Karboksimetilasyon.....	12
3.6 İnülin ve Bir Türevi Olan CMI'nın Kullanım Alanları	14
4. HİDROKSİAPATİT KRİSTALİZASYONU	16
4.1 Hidroksiapatit (HAP) Yapısı	16
4.2 HAP ile İlgili Yapılmış Bazı Çalışmalar.....	17
5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	19
5.1 Kristalizasyon Deneyleri.....	19
5.2 Elde Edilen HAP Kristallerinin Karakterizasyonu	20
6. DENEY SONUÇLARI	22
6.1 Çözeltide Katkı Maddesi Olmadan Gerçekleştirilen HAP Kristalizasyon Deneyi.....	23
6.2 HAP Kristalizasyonuna İyon Konsantrasyonunun Etkisi	24

6.3	CMI Polimeri Varlığında Gerçekleşen HAP Kristalizasyon Deneyleri	27
6.3.1	CMI polimerlerinin HAP kristalizasyonuna etkisi	28
6.3.1.1	CMI15 polimeri varlığında gerçekleşen HAP kristalizasyon deney sonuçları	28
6.3.1.2	CMI20 polimeri varlığında gerçekleşen HAP kristalizasyon deney sonuçları	31
6.3.1.3	CMI25 polimeri varlığında gerçekleşen HAP kristalizasyon deney sonuçları	34
6.3.2	CMI polimeri varlığında gerçekleşen HAP kristalizasyon deney sonuçlarının karşılaştırılması.....	38
6.3.3	Elektron tarama mikroskobu sonuçları ve kristal boyut analizi	41
6.4	Kinetik Sonuçların Langmuir Adsorpsiyon Modeli ile Açıklanması.....	43
6.5	Scherrer Denklemi ile Boyut Analizi.....	44
7.	SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	47

SİMGE LİSTESİ

B	Kristalit boyu
C	Konsantrasyon
C_i	Polimer konsantrasyonu
C_{titrant}	Titrant konsantrasyonu
D	Spesifik faz piki dalga genişliği
F_n	Fruktozil birim sayısı
G	Glukozil birim sayısı
K	Scherrer sabiti
k	Boltzman sabiti
k_{aff}	Afinite sabiti
k_G	Kristal büyüme hız sabiti
$m_{\text{aş}} \text{ kristal}$	Çözeltiliye katılan aş kristal miktarı
n	Kristalizasyon reaksiyon mertebesi
R	Reaksiyon hızı
R_{HAP}	Hidroksiapatit kristalizasyon hızı
R_i	Polimer varlığında kristalizasyon hızı
R_0	Katkı maddesi kullanılmadan gerçekleşen reaksiyon hızı
R^2	Korelasyon katsayısı
s	Kristal yüzeyindeki aktif büyüme bölge sayısının fonksiyonu
$SA_{\text{Aş}} \text{ kristal}$	Çözeltiliye eklenen aş kristalin spesifik yüzey alanı (m^2/g)
T_{Ca}	Toplam kalsiyum iyonu miktarı
V	Hacim
Ω	Çözelti aşırı doygunluğu
β	Düzeltilme faktörü
v	Moleküler hacim
γ	Ara yüzey gerilimi
σ	Relatif aşırı doygunluk değeri
λ	Dalga boyu
Θ	Pik merkez açısı

KISALTMA LİSTESİ

BET	Spesifik Yüzey Alanı Ölçümü (Brunauer-Emmett-Teller)
CMI	Karboksimetil İnülin
FT-IR	Titreşim Spektroskopisi (Fourier Transform Infrared Spectroscopy)
HAP	Hidroksiapatit
SEM	Elektron Tarama Mikroskobu (Scanning Electron Microscopy)
XRD	X-Işını Analizi (X-Ray Diffraction)

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1	İnülinin kimyasal yapısı.....	9
Şekil 3.2	CMI polimerinin şematik olarak gösterimi.....	9
Şekil 3.3	İnülinin fiziksel olarak görünümü	11
Şekil 3.4	Hindiba bitkisi.....	12
Şekil 3.5	Karboksimetilasyon işlemi	14
Şekil 5.1	Deney düzeneği.....	20
Şekil 6.1	Çözeltide katkı maddesi olmadan gerçekleştirilen kristalizasyon deneyinde elde edilen değerler	23
Şekil 6.2	İyon konsantrasyonunun HAP kristalizasyon reaksiyon hızına etkisi	25
Şekil 6.3	İyon konsantrasyonunun reaksiyon başlama zamanına etkisi	26
Şekil 6.4	CMI15 polimerinin HAP kristalizasyonuna etkisi	29
Şekil 6.5	0.1 ppm CMI15 varlığında elde edilen kristallerin X-ışını difraktometre diyagramı	30
Şekil 6.6	0.1 ppm CMI15 varlığında elde edilen kristallerin FT-IR spektrumları	30
Şekil 6.7	0.1 ppm CMI15 varlığında elde edilen kristallerin SEM fotoğrafları.....	31
Şekil 6.8	CMI20 polimerinin HAP kristalizasyonuna etkisi	32
Şekil 6.9	0.1 ppm CMI20 varlığında elde edilen kristallerin X-ışını difraktometre diyagramı	33
Şekil 6.10	0.1 ppm CMI20 varlığında elde edilen kristal FT-IR spektrumları	34
Şekil 6.11	CMI25 polimerinin HAP kristalizasyonuna etkisi	35
Şekil 6.12	0.1 ppm CMI25 varlığında elde edilen kristallerin X-ışını difraktometre diyagramı	36
Şekil 6.13	0.1 ppm CMI25 varlığında elde edilen kristal FT-IR spektrumları	37
Şekil 6.14	0.1 ppm CMI25 varlığında elde edilen kristallerin SEM fotoğrafları.....	38
Şekil 6.15	0.1 ppm polimer varlığında zamanla eklenen titrant hacimleri	39
Şekil 6.16	Katkı maddesi konsantrasyonuna göre hesaplanan hız değerleri.....	40
Şekil 6.17	HAP aşısı kristali SEM fotoğrafı.....	41
Şekil 6.18	0.1 ppm katkı maddesi CMI eklenerek oluşan kristaller için FT-IR spektrumları	42
Şekil 6.19	Langmuir adsorpsiyon modeli ile HAP kristalizasyonuna polimer konsantrasyonunun etkisi.....	44
Şekil 6.20	Boş ve 0.1 ppm polimer varlığında X-ışını analizleri.....	46

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 3.1	İnülinin fiziksel özellikleri.....	10
Çizelge 3.2	Bitkilerin inülin içerikleri	12
Çizelge 4.1	Sulu çözeltilerdeki kalsiyum fosfat tuzları	16
Çizelge 6.1	Katkı maddesi olmayan kristalizasyon deneyinde eklenen titrant hacminin zamanla değişimi.....	22
Çizelge 6.2	Farklı konsantrasyondaki reaksiyon çözeltilerinin 0.1 ppm CMI15 varlığında kristalizasyon hız değerleri	25
Çizelge 6.3	Reaksiyon gecikme zamanına konsantrasyonun etkisi.....	26
Çizelge 6.4	CMI15 polimerinin HAP kristalizasyonuna etkisi	28
Çizelge 6.5	0.1 ppm CMI15 varlığında elde edilen kristallerin X-ışını değerleri	29
Çizelge 6.6	CMI20 polimerinin HAP kristalizasyonuna etkisi	32
Çizelge 6.7	0.1 ppm CMI20 varlığında elde edilen kristallerin X-ışını değerleri	33
Çizelge 6.8	CMI25 polimerinin HAP kristalizasyonuna etkisi	35
Çizelge 6.9	0.1 ppm CMI25 varlığında elde edilen kristallerin X-ışını değerleri	36
Çizelge 6.10	0.1 ppm farklı substitusyon derecesindeki polimer varlığında eklenen hacim-zaman değerleri	39
Çizelge 6.11	Farklı karboksimetilasyon derecelerindeki CMI'nın HAP kristalizasyonuna etkisi	40
Çizelge 6.12	CMI polimeri varlığında elde edilen kristallerin boyut analizi.....	42
Çizelge 6.13	HAP kristalizasyonu için hesaplanan afinite sabitleri	44
Çizelge 6.14	Scherrer Denklemi ile Boyut Analizi	45

ÖNSÖZ

Kirli sularda ve vücut ortamında uygun şartlarda oluşan mineralizasyon sonucu, kalsiyum fosfat tuzları çökmektedir. Yapılan araştırmalar, gerek kirli sularda bu çökelmenin önlenmesi gerekse vücut ortamında kontrollü çökme sağlanması veya önlenmesi alanlarında dikkat çekmektedir.

Bu çalışmada kalsiyum fosfat reaksiyon kinetiğine farklı substitusyon derecesindeki polimerlerin etkisi incelenmiştir.

Çalışmalarım süresince her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmadım Sayın Prof. Dr. Mualla Öner'e teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarımı yürütürken büyük desteğini gördüğüm, her konuda beni yönlendiren Sayın Yrd. Doç. Dr. Özlem Doğan'a, HAP aşırı kristallerinin üretilip bu çalışmada kullanılmasını sağlayan Sayın Arş. Gör. Umut Uysal'a, her konuda desteğini gördüğüm Sayın Arş. Gör. Bora Akın'a, XRD ve FT-IR analizlerim için destek olan Sayın Prof. Dr. Sabriye Pişkin'e, karboksimetil inülin polimerlerini sağlayan Girit Üniversitesi öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Kostas Demadis'e teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca olduğu gibi, tez çalışmam süresince desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşım H. Sercan Öztürk'e ve her zaman yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Kimyasal formülü $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ olan hidroksiapatit (HAP), yüksek biyouyumluluğu ve kimyasal ve biyolojik olarak kemik yapısına benzerlik özellikleri ile ortopedi, dişçilik, cerrahi ve ilaç salınım sistemlerinde implant malzeme olarak oldukça geniş kullanım alanı bulan bir biyomalzemedir. Bugüne kadar HAP tozu üretmek amacı ile sol-jel, homojen çöktürme, hidrotermal, mekanokimyasal, püskürterek kurutma ve yanma sentezi yöntemleri uygulanmıştır.

Bu çalışmada HAP üretimi için düşük maliyet ve proses uygulanabilirliğinin kolaylığı açısından çözelti prosesi kullanılmıştır. Ancak bu durumda malzemelerin yapısı ve pH, sıcaklık gibi çözelti koşulları sürekli kontrol altında tutulmalıdır.

Çalışmada, bozunabilen çevre dostu polisakkarit bazlı polikarboksilat olan karboksimetil inülin'in (CMI), doymuş kalsiyum fosfat çözeltisine eklenen HAP aşısı kristali üzerinden gerçekleşen kristalizasyon reaksiyon kinetiğine etkisi incelenmiştir. Eklenen polimerin konsantrasyonu ve karboksilasyon derecesi kristalizasyon prosesi üzerinde etkilidir.

Anahtar kelimeler: Hidroksiapatit, kristalizasyon prosesi, çevre dostu polimerler, polimerik katkı maddeleri.

ABSTRACT

Hydroxyapatite (HAP), or $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, has been widely considered as one of the most important bioceramics for medical and dental applications such as dental implants, orthopaedics, surgery and drug delivery systems due to its biocompatibility and chemical and biological affinity with bone tissue. Up to now, many methods such as sol-gel, homogeneous precipitation, hydrothermal, mechano-chemical, spray dry and combustion synthesis methods have been developed to prepare HAP powders.

In this work, wet chemical process was usually used to prepare HAP powders because it is easy to operate and need not any expensive equipments. However, it needs highly qualified and controlled parameters such as nature and composition of the starting materials, pH and temperature of the solutions prepared to obtain HAP monophase.

In the present work, the effect of a biodegradable, environmentally friendly polysaccharide-based polycarboxylate, carboxymethyl inulin (CMI), on the growth kinetics of hydroxyapatite was studied by seeding stable supersaturated calcium phosphate solutions with crystals. The polymer concentration and the carboxylation degree of the polymer were important factors for controlling crystallisation.

Keywords: Hydroxyapatite, crystallisation process, biopolymers, polymeric additives.

1. GİRİŞ

Günümüzde büyük ilerlemelerin kaydedildiği bilim dallarından biri olan biyomalzeme biliminde, biyolojik sistemlerle etkileştiğinde uyum sağlayabilecek yeni malzemelerin geliştirilmesi için yoğun çaba harcanmaktadır.

Biyomalzemeler, insan vücudundaki canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek, desteklemek amacıyla kullanılan doğal yada sentetik malzemeler olup, sürekli olarak veya belli aralıklarla vücut akışkanlarıyla temas ederler.

Biyomalzeme bilimindeki gelişmelere bağlı olarak, biyolojik ortamla etkileşiminde uyum sağlayabilen yeni malzemelerin geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. İmplant malzeme olarak kullanılan biyomalzemeler, insan vücut ortamındaki canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek veya desteklemek amacıyla kullanılan doğal sentetik malzemelerdir. Bu malzemeler sürekli olarak veya belli aralıklarla vücut ortamında temas halinde olup, vücudun maruz kaldığı kuvvet etkisi altındadır. Biyomalzemelerin hem biyoyumlu hem de aşınma ve mekanik yönden dayanımlı olması gerekir (Wang vd., 2007).

Genel olarak apatit olarak adlandırılan ve Ca^{2+} , OH^- ve PO_4^{3-} gruplarını içeren HAP biyoyumlu bir biyomalzedir ve kemik yapısına oldukça benzer bir yapıda olması farklı alanlarda kullanım olanakları yaratmaktadır.

Yapılan çeşitli çalışmalarla HAP'ın kemik yapısına benzerliğinden yararlanılabilecek prosesler geliştirilmeye çalışılmaktadır. HAP ile ilgili karşılaşılan problemlerden biri yüksek biyoyumluluğunun yanı sıra düşük mukavemet göstermesidir. Yapılan çalışmalarla bu zayıf yönü ortadan kaldıracak farklı kompozit malzemeler üzerinde durulmaktadır (Wang vd., 2007).

HAP doğal kemiğin deprotenizasyonu ile üretilebilirken farklı bileşenlerden anorganik şekilde de üretilebilmektedir (İpekoğlu vd, 2004). Bu şekilde anorganik üretim yönteminde HAP kristal kafes yapısının biyomalzemenin kimyasal yapısı kadar önemli olduğu görülmüştür. Üretim sırasında kalsiyum fosfat iyonlarının deneysel şartlara bağlı olarak farklı stokiometrik yapılarda bir araya gelmesi, sistemi stabil bir oluşum prosesinden saptırmaktadır. Bu durum, kristalizasyon sisteminde kontrolün sağlanmasına önem kazandırmakta ve daha küçük veya büyük yapılarda kristal oluşumu ile biyomalzemenin farklı özellikler kazanması sağlanmaktadır.

Kristal boyutunu etkilemede farklı katkı maddeleri kullanılmaktadır. Böylece kristalin büyüyen basamaklarına yerleşen bu yapılar sayesinde kristalizasyonun yavaşlaması veya hızlandırılması amaçlanmaktadır.

Bu çalışmada sabit bileşim kontrollü kristalizasyon sistemi ile kalsiyum fosfat büyümesine çevre dostu bir polimer olan karboksimetil inülinin (CMI) etkisi incelenmiştir.

2. KRİSTALİZASYON PROSESİ

2.1 Kristalizasyon Süreci

Kristalizasyon, farklı içerikteki karışımları birbirinden ayırmak için kullanılan bir yöntemdir. Sıcaklık, konsantrasyon, katkı maddesi ve karıştırma gibi fiziksel etkenler kristalizasyon prosesini etkileyen başlıca etkenlerdir.

Kristalizasyon oldukça karmaşık bir süreçtir. Bu karmaşıklığın temel nedeni, bu süreçte yer alan kütle aktarım kademelerinin sayısıdır. Kristalizasyon süreci, genel olarak, aşırı doymuş bir çözeltide nükleasyonla yeni yüzeyinin oluşması, bu oluşan yüzeye çözeltiden difüzyonla yapısal iyonların aktarımı ve ardından yüzey tarafından adsorplanması, adsorplanan bu iyonların kristal yüzeyi boyunca taşınması ve kristal kafesi içerisine yerleşmesi kademelerinden oluşmaktadır. Farklı fiziksel olaylardan oluşan bütün bu kademeler sonucundaki kristalizasyon davranışlarını mevcut bilgileri kullanarak açıklamak oldukça zordur. Bu davranışlardan biri, aynı şartlar altında aynı partikül boyutuna sahip kristallerin farklı hızlarda büyümesi ve çözünmesi veya diğer bir ifade ile büyüme ve çözünmedeki saçılımdır. Birçok araştırmacı büyümedeki saçılmanın nedeninin yüzey reaksiyonu ile ilgili olması gerektiği göstermiştir. Saçılma olayının açıklamasında çeşitli modeller geliştirilmiştir. Bunların en temeli Burton ve diğerleri (1951) tarafından geliştirilmiş olan BCF modelidir. Bu model, büyümedeki saçılımı, kristal yüzeyinde oluşan dislokasyon noktalarının dağılımına bağlı olarak farklı büyüme hızlarının olabileceği temeline dayanarak açıklamaktadır (İlyaskarov vd., 2003).

Kristalizasyon bir yüzey olayı olarak tanımlanmasına rağmen, yüzeye ilişkin etkenler genelde göz ardı edilmektedir. Özellikle çözünme olayında, difüzyon harici herhangi bir etken göz önüne alınmamaktaydı. Fabian ve Ulrich (1993) tarafından belirlenmiş olan potasyum sülfat kristallerinin çözünme hızlarındaki saçılımı, sadece difüzyon olayına dayanarak açıklayabilmek oldukça zordur. Oysa çözünme olayında kristal yüzeyi ile ilgili etkenler göz önüne alınabilirse, o zaman saçılımın nedenini açıklamak kolay olacaktır. Kristalizasyon kinetiği açısından oldukça önemli olan etkenlerden birisi, kristal yüzeylerin çeşitli nedenlere bağlı olarak elektriksel yüzey potansiyeline sahip olmalarıdır. Kolloidal çözeltilerde kolloid partiküllerinin seçici iyon adsorpsiyonu veya desorpsiyonu ile yüzey potansiyeli kazandıkları uzun zamandan beri bilinmektedir. Çözelti ile temasta bulunan yüklü bir yüzey, elektronötraleiteyi sağlamak üzere ters yüklü iyonların atmosferiyle kuşatılmaktadır. Yüklü yüzeyle bu yüzeyi elektriksel olarak dengeleyen ters yüklü iyonların oluşturduğu bölgeye

elektriksel çift tabaka denir. Bu elektriksel çift tabaka zeta potansiyeli olarak bilinen ve ölçülebilen bir büyüklükle ifade edilir. Kristalizasyon kinetiğine partikül yüzey potansiyelinin etkisi Knapp'ın çözünürlük için yaptığı yaklaşıma dayanmaktadır. Bu yaklaşıma göre yüzey, potansiyel partikül çözünürlüğünü etkilemektedir. Aynı partikül boyutuna sahip kristallerin farklı hızlarda büyümesi veya çözünmesi, Knapp etkisi nedeniyle olabildiği gibi elektriksel çift tabakanın direncinden de kaynaklanabilir. Dolayısıyla, elektriksel yüzey potansiyeli, kristallerin büyüme ve çözünme davranışlarına her zaman aynı yönden etkilememektedir (İlyaskarov vd., 2003).

2.2 Çekirdeklenme

Aşırı doymun bir çözelti içinde kristal çekirdeklerin oluşması olayına çekirdeklenme adı verilir. Sıvı içerisinde, çevresinden belirgin sınırlarla ayrılmış yaklaşık olarak 200 atomdan oluşan ve atom salkımı olarak nitelendirilen kararlı bir katının teşekkülü olayıdır. Daha sonra oluşan çekirdeklenme tüm sıvı katı hale dönüşünceye kadar devam eder. Burada bir itici kuvvetin etkisi altında kararlı veya yarı kararlı bir denge halinden diğerine geçişi söz konusudur. Sistemin serbest enerjisinde bir azalma olarak ortaya çıkan itici kuvvet, dönüşümün meydana gelebileceğini gösterir. Bu kuvvet gerekli fakat yeterli değildir. Dönüşümün olup olmayacağı kinetik faktörler tarafından belirlenir (Mullin, 1993).

Katı kristal yapının serbest enerjisi, sıvının enerjisinden daha düşük olduğu için sıcaklık dönüşüm noktasının altına indiği zaman sıvı katılaşır. Sıcaklık düştükçe sıvı ile katı arasındaki serbest enerji farkı daha da büyür ve katı faz daha kararlı hale gelir. Bu enerji farkına hacim serbest enerjisi adı verilir (Koutsoukos, 1980).

Ancak katının oluşabilmesi için, katı ve sıvıyı birbirinden ayıran bir ara yüzeyin meydana getirilmesi gerekir. Yüzey serbest enerjisi bu ara yüzeyle ilgilidir ve yüzey alanındaki artışla birlikte bu enerji de artar. Sıvının sıcaklığı katılaşma noktasına ulaştığı anda sıvıdaki atomlar toplanarak salkım oluştururlar ve katıya benzer küçük bir bölge meydana getirirler. Bu küçük katı partikül, embriyo (nüve veya çekirdekçik) olarak adlandırılır ve çapı belirli bir kritik değere ulaştığı anda çekirdek adını alır (Koutsoukos, 1980).

Çekirdeklenme mekanizmaları temelde iki ana grupta toplanabilir. Bu mekanizmalar aşağıdaki şekilde belirtilmiştir:

Birincil Çekirdeklenme:

- Homojen nükleasyon
- Heterojen nükleasyon

İkincil Çekirdeklenme:

- Katı fazdan oluşan
- Katı sıvı ara yüzeyinden oluşan
- Çarpışmadan meydana gelen

2.2.1 Birincil çekirdeklenme

Birincil çekirdeklenme kristallenen maddenin katı partiküllerinin bulunmadığı durumda gerçekleşir. Homojen çekirdeklenme için katı faz gerekli değilken heterojen çekirdeklenme herhangi bir yüzey tarafından başlatılır.

Homojen çekirdeklenme, aşırı doymuş çözeltilerde çekirdek oluşumunun kendi kendine yani moleküllerin bir araya gelmesiyle oluşan çekirdeklenme biçimidir. Çekirdeklenmenin en basit şeklidir. Homojen çekirdeklenme sıvı ergiyikte metal atomlarının kendi kendilerine bir araya gelmeleri ile oluşur (Doğan, 2005).

Heterojen çekirdeklenmede ise aşırı doymuş çözeltilerden kristalizasyonda, ortamda yabancı maddelerin varlığı çekirdeklenme oluşumu için gerekli enerji engelini düşürür. Bu durumda çekirdeklenme, homojen sistemlerle karşılaştırıldığında daha düşük aşırı doymuşluklarda gerçekleşir. Ancak çekirdeklenmenin gerçekleşebilmesi için ortamda yer alan taneciklerin boyutunun 10 nm'den daha büyük olması gerekir.

Heterojen çekirdeklenme, çekirdekleyici ajan (altlık) üzerinde oluşur, çünkü kararlı bir çekirdeği oluşturmak için gerekli serbest enerji değişimi değeri homojen çekirdeklenme için gerekli olandan daha düşüktür. Heterojen çekirdeklenmede yüzey serbest enerjisi ve net serbest enerji değeri daha düşüktür. Buna paralel olarak kritik yarıçap değeri de azalmaktadır. Öte yandan ortamda yer alan ve katalizör görevi gören yabancı madde taneciklerinin yüzey kalitesi de ayrıca önemlidir (Sung vd., 2007).

2.2.2 İkincil çekirdeklenme

Bir kristalizatör içinde çekirdeklenme neticesinde oluşmuş, büyümüş ve kristallerin neden olduğu yeni çekirdeklerin oluşumu olarak tanımlanabilir.

2.3 Katkı Maddelerinin Kristalizasyona Etkisi

Aşırı doymun çözeltiler çekirdeklenme için itici güç potansiyeli taşırlar. Böylece kristalizasyon için aşırı doymun çözeltiler uygun ortam oluşturur. Kristal oluşumu için aşırı doymunluk tek başına yeterli değildir. Kristalizasyon sırasında önce çekirdeklenme, daha sonra kristal büyümesi görülür. Kristal büyümesi, aktif bölgelere uygun molekölse yapının bağlanması şeklinde gerçekleşir. Kristaller basamak şeklinde moleköl eklenmesi ile büyümeye devam eder ve mükemmel bir kristal yapının oluşumu için adım, köşe ve basamaklar gereklidir (Koutsoukos 1980).

Katkı maddesi eklenen bir kristalizasyon prosesinde ise kristal büyümesi için gerekli bu basamak ve köşeler katkı maddesi molekülleri tarafından tutulur ve aktif adsorban yüzey deaktif hale getirilerek asıl kristalin büyüerek adımlarını atması engellenmiş olur. Bu durum yabancı yüzey ve partiköl varlığının, daha düşük bir çekirdeklenme serbest enerjisi gerektirmesinden kaynaklanmaktadır (Koutsoukos, 1980).

3. ÇEVRE DOSTU POLİMERLER

20. yüzyılın ortalarına doğru, özellikle bazı üretim türlerinin çevreyi, solunan havayı, içilen suyu kirleterek başta insanlar olmak üzere tüm canlıların yaşamını olumsuz etkilediği anlaşılmıştır. Fabrikalardan çevreye yayılan duman ve tozlarla kirlenen fabrika çevresindeki tarım arazileri zarar görmeye, fabrika atık sularının karıştığı nehirlerde toplu balık ölümleri görülmeye başladığında zorunlu olarak çevrenin de üretim kadar düşünülmesi gereği tartışılmağa başlanmıştır. Üretim esnasında çevrenin korunması talepleri yükselmiş ve özellikle kimyasal üretim yapan fabrikaların çevreyi daha çok kirlettiği şikayetleri artmıştır (Kurple, 1999).

Kirlenen çevrenin tekrar temizlenmesi, çoğu kez üretilen ürün değerinin üzerinde bir harcama gerektirdiğinden ve üretim yapmaktan daha zor olduğundan bir yandan üreticiler çevreyi kirletmeden üretim yapmanın yollarını ararken, bir yandan da daha bilinçlenen çevreci kuruluşlar ve kişiler “çevreyi kirleten temizlesin” yerine “hiç kimse çevreyi kirletmesin!” sloganını geliştirmişlerdir. Üretim yapacak kimselerin daha fabrikalarını kurmadan, planlama sürecinde tesislerinin çevreyi olumsuz etkilemeyeceğini garanti etmeleri koşulu ile kuruluş izni almaları zorunlu olmuştur. Tüm bu tartışmalar üreticileri eski üretim teknolojilerini çevreyi kirletmeyen, “çevre dostu üretim teknolojileri” ile değiştirmeye zorlamıştır.

Çevreye zarar veren atık bırakmadan, hatta hiç yeni atık üretmeden, diğer üretimlerin atığını hammadde olarak kullanarak, doğa ve doğadaki canlılara, hatta doğal çevre ve tarihsel dokuya zarar vermeden, zehirli atık ve zehir üretmeden, metan ve karbondioksit gibi sera gazlarını oluşturmada, gelecek kuşakları ve doğanın diğer unsurlarını da düşünerek, doğal kaynakları tüketmeden yararlanarak, doğa ile birlikte çalışarak yapılan üretim çevre dostu üretimdir.

Çevre dostu üretimin en önemli uygulaması ürünlerin kullanımlarından sonraki atığın yeniden üretimde hammadde olarak değerlendirilerek başka bir ürüne dönüştürülmesi ile gerçekleştirilmiştir. Böylece yeni üretim için daha az hammadde tüketimine gereksinim olduğu gibi, hammaddeden ilk ürünün üretimi için gerekli enerjiden de büyük oranda tasarruf sağlanabilmektedir.

Kimyasal araştırmalarla bir yandan yeni, daha değerli ürünlerin daha ekonomik, daha yüksek verimle üretilmesi sağlanırken bir yandan da doğadaki değersiz ürünler daha değerli saf türlerine dönüştürülerek daha ilginç kullanım alanları insanlığın hizmetine sunulmuştur. Yeni polimerler, doğal benzeri lifler, kompozit maddeler, yeni ilaçlar, yanmaz maddeler, yanma önleyici ve yangın söndürücü maddeler, çevreye zarar vermeyen gübreler, kumdan saf

silisyum dioksit lişer yani fiber optikler, kömürden grafit, elmas, karbon lişer ve nano tüpler, saf silisyum yarıiletkenler, hep kimyasal araştırmalarla ve doğa dostu üretim teknikleri ile üretilmiştir (Doğan, 2005).

3.1 Çevre Dostu Polimerlerden Karboksimetil İnülin (CMI)

İnülin bir çeşit karbonhidrattır. Birçok bitkide bulunmaktadır. 36 bini aşkın bitkide bir karbonhidrat deposu olarak bulunan inülin "fruktanlar" ailesine mensup olup β (2-1) bağlarıyla bağlanmış fruktoz moleküllerinin lineer zincirlerinden oluşmaktadır. En yoğun miktarda bulunduğu bitkiler arasında soğan, pırasa, meyan kökü ve sarımsak gibi sebzeler bulunmaktadır.

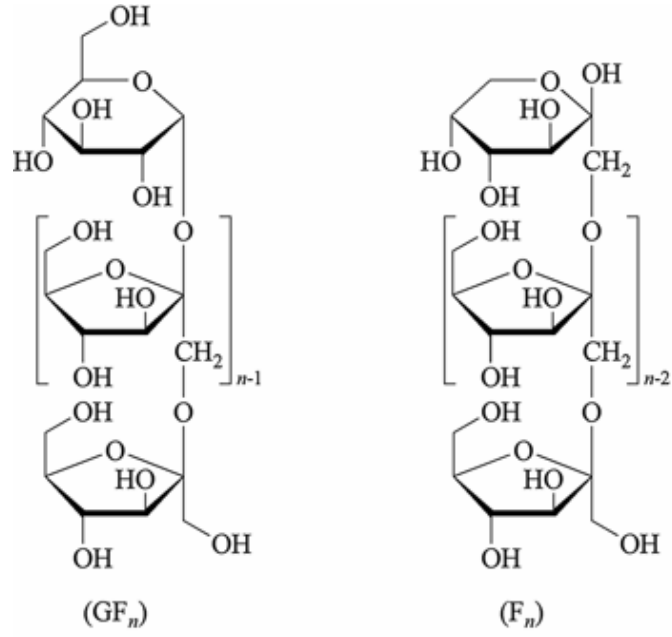
İnülin vücutta sindirilmeden direkt olarak kalın bağırsağa geçer. Vücutta monosakkaridlerine hidrolize olmadığı için glisemiye ve kan şekerini yükseltmez ve dolayısı ile diabetikler için uygundur. Çözünür lif olduğu için dışkı ağırlığını artırır, pH'ını düşürür. Kolonda bulunan faydalı bifidobakterileri artırıp istenmeyen bakterilerin azalmasına neden olduğu için daha sağlıklı bir kolona olanak tanır. Bunun yanı sıra inülinin kandaki trigliseridlerin düşmesini ve HDL/LDL kolesterol oranının yükselmesini sağlayıcı etkisi vardır. İnülinin kalorik değeri yalnızca kalın bağırsaktaki fermentasyon etkisi sonucu ortaya çıkan maddeler sonucu olmaktadır. Yapılan araştırmalar sonunda inülin için 1 kcal/g enerji değeri saptanmıştır [1].

İnülin beslenmenin yanında endüstriyel olarak hindiba bitkisinin işlenmesi ile elde edilmektedir.

CMI ise hindiba bitkisinin karboksimetilasyonu ile elde edilmektedir.

3.2 İnülinin Kimyasal Yapısı

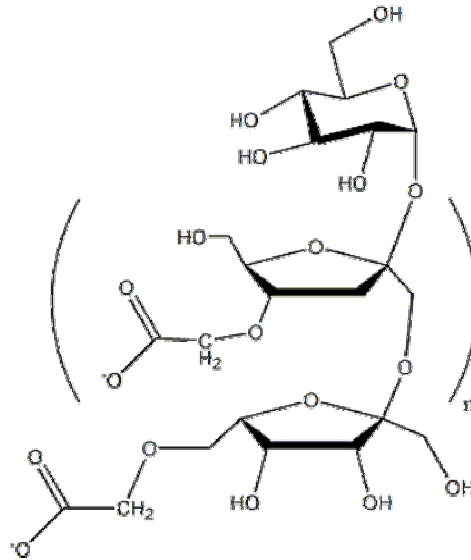
İnülin, $\beta(2\rightarrow1)$ bağıyla bağlanmış fruktoz birimlerinden oluşan bir karbonhidrattır. İnülinin tanımından söz edilirken GF_n ve F_n (F fruktozil birimlerini ve G glukozil birimlerini göstermek üzere) aynı bilimsel adlandırma altında yer alırlar. Hindiba inülinde, fruktoz birimlerinin sayısını gösteren n değeri 2 ile 60 arasında değişebilir (Franck, 2002). Örneğin, inülin oligomerlerin ve polimerlerin oluşturduğu bir karışımdır. Moleküler yapısı Şekil 3.1'de verilmektedir.



Şekil 3.1 İnülinin kimyasal yapısı (Franck, 2002)

Polimerizasyon derecesi (DP) ve olası dallanmaların varlığı inülinin işlevselliğini etkilemesi bakımından önemlidir.

Şekil 3.2’de ise inülinin karboksimetilasyonu ile oluşmuş CMI polimeri şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 3.2 CMI polimerinin şematik olarak gösterimi [2]

3.3 İnülinin Fiziksel Özellikleri

İnülin beyaz renkte toz şeklindedir. Hindiba inülin suda kısmen çözünürdür (oda sıcaklığında yaklaşık %10) ve bu özellik ona sulu sistemlerle çökelme olmadan birleşme olanağı sağlar. Hindiba inülin çözeltilerinin viskozitesi oldukça düşüktür. İnülinin fiziksel özellikleri Çizelge 3.1’de verilmektedir. Şekil 3.2’de ise inülinin fiziksel görünümü görülmektedir.

Çizelge 3.1 İnülinin fiziksel özellikleri [3]

	Standart inülin	Uzun zincirli inülin
Kimyasal yapı	$GF_n (2 \leq n \leq 60)$	$GF_n (10 \leq n \leq 60)$
Ortalama polimerizasyon derecesi	12	25
% Kuru madde	> 95	> 95
Şeker içeriği (% kuru madde temelinde)	8	0.5
pH (ağırlıkça %10)	5-7	5-7
Görünüm	Beyaz toz	Beyaz toz
Tat	Nötr	Nötr
Sudaki viskozite(10°C’de, %5’lik çözeltide, mPa.s)	1.6	2.4
Isıl dayanıklılık	İyi	İyi



Şekil 3.3 İnülinin fiziksel olarak görünümü [4]

Konsantrasyonu %25'den büyük olan suda inülinin jelleşme özellikleri mevcuttur ve kaymadan sonra birbirine bağlı jel ağı oluşturur.

Elde edilen jelin kuvveti, inülin konsantrasyonuna, toplam kuru madde içeriğine, sıcaklık, zaman, hız ve basınç gibi kayma parametrelerine bağlıdır.

İnülin jeli viskoelastik akış özellikleri gösterir ve kayma inceltici (shear-thinning) ve tiksotropik özellikler sergiler. İnülin ayrıca diğer birçok jelleştirici ajanla (jelatin, kappa ve iota karragenan, gellan gum (polisakkarit)) uyum sağlama yetisine sahiptir.

3.4 İnülin Kaynakları

Beslenme alanında kullanılan inülinin sağlanabileceği bitkilerin bir kısmı aşağıda görülmektedir. Çizelge 3.2'de inülin içeren bitkiler, Şekil 3.4'de ise hindiba bitkisi görülmektedir.

Çizelge 3.2 Bitkilerin inülin içerikleri (Van vd., 1995)

Kaynak	Yenilebilir kısım	Kuru katı madde içeriği (%)	İnülin içeriği (%)
Enginar	Yaprak ve iç kısım	14-16	3-10
Muz	Meyve	24-26	0.3-0.7
Arpa	Tahıl	Ulaşılamadı	0.5-1.5
Dulavrat otu	Kök	21-25	3.5-4.0
Yabani sümbül	Soğan	31-50	12-22
Hindiba	Kök	20-25	15-20



Şekil 3.4 Hindiba bitkisi [5]

İnülin üretiminde en çok kullanılan hindiba bitkisi her tür toprakta yetişebilir. Vitaminler, acı maddeler, triterpen, sterol, carotin, şavon, tanen, mineraller (bolca kalsiyum), uçucu yağlar ve inülin içerir.

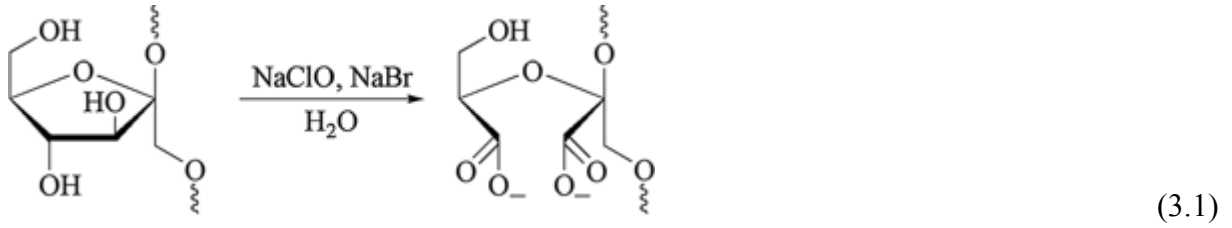
3.5 İnülin Üretimi ve Karboksimetilasyon

Üretim iki basamaktan oluşur. İlk basamak ekstraksiyon ikinci basamak ise saflaştırma aşamasıdır. İlk aşamada inülin elde edilecek köklerden sıcak su geçirilir ve içerdiği inülin ekstrakte edilir. İkinci aşamada ise saflaştırma gerçekleşir. Bu amaçla ekstraksiyon sıvısına

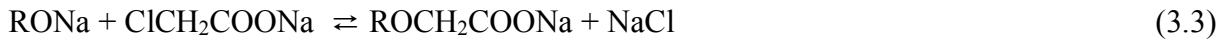
kireç ve karbonat eklenerek çöktürme sağlanır. Daha sonra deminerilizasyon gerçekleşir ve evaporasyon işlemi uygulanır.

Gıda dışındaki endüstriyel kullanımında ise 3 farklı reaksiyonu gerçekleştirilebilir. Bunlar sırası ile oksidasyon, karboksimetilasyon ve sudan kaçma reaksiyonlarıdır.

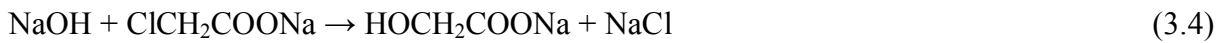
Oksidasyon reaksiyonunda oksitleyici olarak sodyum hipoklorit, katalizör olarak ise sodyum bromit kullanılabilir. Aşağıda inülinin oksidasyon reaksiyonunda kullanılma reaksiyonu görülmektedir.



Karboksimetilasyon reaksiyonunda ise inülinin sulu bir çözeltisini sodyum hidroksit aşırısında monokloroasetik asit varlığında ısıtılması sonucu CMI oluşur. Bu eterifikasyon reaksiyonunun verimi reaksiyon sıcaklığı ve su içeriğine oldukça bağlı olarak değişir. Düşük su içeriği ve düşük sıcaklık daha iyi bir verim sağlar. Reaksiyonda inülinin karboksimetillenmesi görülmektedir.

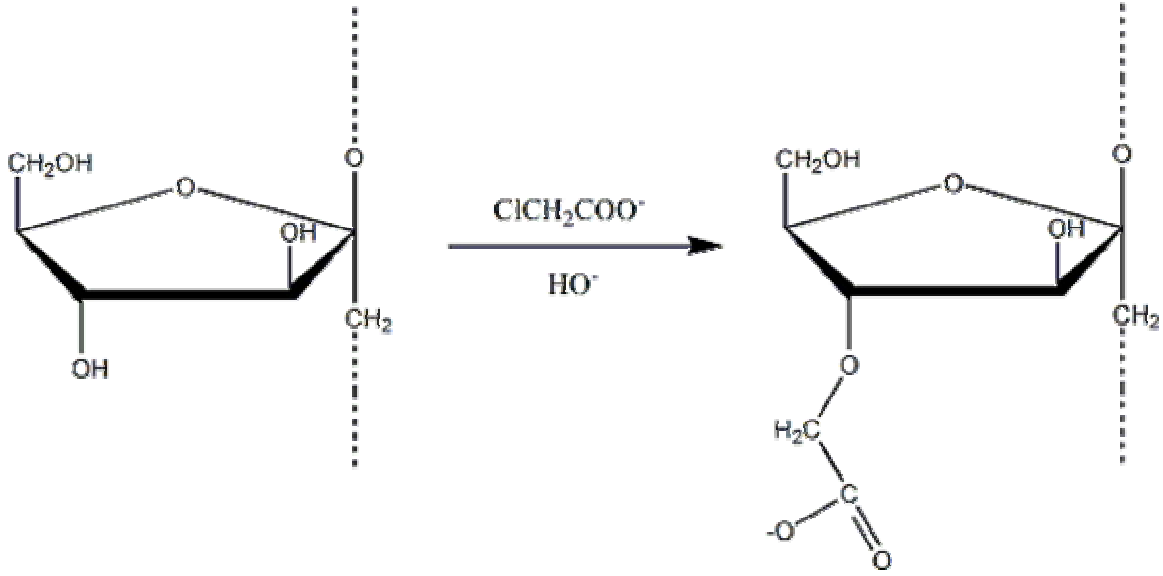


Burada NaOH istenmeyen bazı ürünlere sebebiyet vermektedir mesela;



(3.2), (3.3) ve (3.4)'de inülinin karboksimetilasyonu, sulu alkali ortamda monokloroasetikasit kullanılarak yapılmıştır. Karboksimetilasyon derecesi inülin/monokloroasetikasit oranına bağlıdır. Karboksimetilasyon derecesinin artmasıyla beraber ürünlerdeki karboksilat grup sayısı da artar. Reaksiyon karışımının konsantrasyonunu arttırmak ve sıcaklığı düşürmek yüksek seçicilikte CMI elde edilmesini sağlar. Karboksimetilasyon işlemi inülinin zincir uzunluğunda yok denilecek kadar az bir bozunmaya yol açar (Verraest vd., 1997).

Şekil 3.5'de karboksimetilasyon işlemi şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 3.5 Karboksimetilasyon işlemi (Durcilene vd., 2004)

Sudan kaçma reaksiyonunda ise alkil zincirleri inüline eklenir. Bu ekleme esterifikasyon ve karbamoylasyon ile gerçekleşebilir. Alkil zincirinin uzunluğuna ve polimerizasyon derecesine bağlı olarak inülin türevleri sulu çözeltilerin yüzey gerilimlerini ve yağ-su ara yüzündeki yüzeyler arası gerilimi azaltabilir. Yukarıda bahsedilen aktif gerilim özellikleri, bu moleküllerin deterjan uygulamalarında, kozmetikte ve ekin koruyucu bileşimlerin üretilmesinde kullanılmalarını sağlar.

3.6 İnülin ve Bir Türevi Olan CMI'nın Kullanım Alanları

İnülin doğal bir probiyotiktir ve yapısı insana zararlı olmayan bir özellik sergilemektedir (Nilüfer vd., 2003). Sıcak su ile ekstrakte edilerek hindiba inlinden elde edilir. Kalın bağırsakta sağlığa yararlı bakterilerin büyüme ve aktivitelerini arttırarak sindirimi kolaylaştırır. Bağırsaklarda istenen şorayı devam ettirir. Bu da bakterilerin inülin kullanabilmesi nedeniyledir. En belirgin etki inülin ile beslenen bakteri sayısındaki artış zararlı bakteri sayısını düşürür. Kan basıncını ve şekerini düşürücü etkisi vardır. Deney hayvanlarında ise kanser önleyici özelliğinin bulunduğu ile ilgili ilk kanıtlar bulunmaktadır (Johannsen, 2002).

İnülinin bir türevi olan CMI, kalsiyum karbonat kristalizasyonunu önlemede kullanılan iyi bir inhibitördür (Dorine vd, 1995). Yapılan çalışmalar sonucu CMI'nın kalsiyum kristalizasyon prosesinde kristalizasyonu önemli etkide etkilediği görülmüştür. Çok düşük konsantrasyonlarda bile (5-200 ppm), CMI kristalizasyon için sonuca varma süresini uzatabilir. Etki, karboksilat içeriği, zincir uzunluğu ve katkı maddesi konsantrasyonu ile

ilişkilidir. Bu sürenin uzatılması karboksilat gruplarının kristal yüzeylerine absorplanması ile gerçekleşebilir (Johannsen, 2002).

CMI tekstil, su şartlandırma, gıda, yağ ekstraksiyonu, deterjan gibi proseslerde ve kristalizasyon engelleyici olarak kullanım alanı bulmaktadır. Kristalizasyonu engelleyici özelliği sayesinde engelleyici katkı maddesi olarak kazanlarda konteynırlarda kullanılmaktadır. Özellikle su sistemlerinde Ca^{+2} ve Mg^{+2} gibi iyonlarını tutarak bu iyonların, karbonat, oksalat, sülfat gibi tuzlarının oluşumunu engeller. Bu özelliği bakımından tekstil ve gıda endüstrilerinde kullanım alanı bulmaktadır (Johannsen, 2002).

Kalsiyum karbonat taşlaşması için en çok kullanılan engelleyiciler; poliakrilat, polimetakrilat, akrilat ve maleat kopolimerleri gibi polielektrolitlerdir. Bu gibi engelleyicilerin biyoyumlu olmaması bakımından, çevre dostu engelleyicilerin araştırılmasına ihtiyaç duyulmuştur. En çekici çevre dostu engelleyiciler ise polisakkaridlerdir. Polisakkaridlere karboksilat grupları, monokloroasetat eşliğinde karboksimetilasyon ile bağlanır ve karboksimetil inülin gibi karboksil grubuna sahip polisakkaridler elde edilir. Farklı konsantrasyon ve karboksilasyon derecesindeki CMI polimeri ile yapılan denemeler sonucu CMI'nın diğer kristalizasyon engelleyici katkı maddelerine oranla daha iyi bir engelleyici etki gösterdiği görülmüştür (Peters vd., 1996).

CMI'nın yukarıda bahsedilen alanlardaki kullanımına ilişkin herhangi bir toksikolojik özellik gösterip göstermediği farklı çalışmalarla gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucu CMI verilen kontrol gruplarında normalden farklı özellikler gözlenmemiştir. Bakteriler üzerinde yapılan çalışmada herhangi bir mutasyon durumu gözlenmemiştir. Gine domuzlarında yapılan çalışmada herhangi bir cilt bozukluğuna sebep olmamıştır. Aynı zamanda fareler üzerindeki deneylerde de herhangi bir kromozal etki gözlenmemiştir.

Uluslar arası test standartlarına göre yapılan bu çalışmalar CMI'nın toksikolojik özelliklerinin bir çok sektörde ve özellikle gıda alanında kullanılan diğer polikarboksilat gruplarının standartlarında olduğunu göstermiştir. İnsan sağlığı açısından kullanılmasında sakınca olmadığı kanıtlanmıştır (Johannsen, 2002).

4. HİDROKSİAPATİT KRİSTALİZASYONU

4.1 Hidroksiapatit (HAP) Yapısı

HAP bilinen en kararlı kalsiyum fosfat grubudur. HAP ile ilgili çalışmalar 19. yy başında Berzelius tarafından başlatılmış, daha sonra Hansen farklı kalsiyum fosfat fazlarını tanıtmıştır. Aşağıda Çizelge 4.1’de bu fazlardan bazıları görülmektedir.

Çizelge 4.1 Sulu çözeltilerdeki kalsiyum fosfat tuzları [6]

Molekül Yapısı	Ca/P oranı	İsim
$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0.50	Monohidrat Kalsiyum Fosfat, (MCPH)
$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	0.50	Monokalsiyum Fosfat, (MCP)
$\text{Ca}(\text{HPO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$	1.00	Dikalsiyum Fosfat Dihidrat, (DCPD)
$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	1.33	Oktakalsiyum Fosfat, (OCP)
a- and b- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.50	Trikalsiyum Fosfat, (TCP)
$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$	1.67	Hidroksiapatit, (HAP)

HAP ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), kemiğin mineral yapısına benzerliğiyle vücut tarafından kolayca kabul edilen, yüksek biyoyumluluğa sahip bir implant ve implant kaplama malzemesi olarak ortopedi ve diş hekimliğinde sıklıkla kullanılmaktadır [6].

Kemik, kolajen ana faz içerisinde HAP kristalleriyle desteklenmiş kompozit bir yapıdır. HAP kemik ve diş gibi doğal kaynaklardan doğrudan ayrıştırılabildiği gibi, midye kabuğu, yumurta kabuğu veya kalsiyum içeren doğal olmayan başka malzemelerin fosfat bileşikleriyle reaksiyonu yoluyla anorganik olarak da elde edilebilmektedir (Baykara vd., (2005))

Kemik yapısına benzerliği ve biyoyumlu olması implant malzeme olarak kullanımına olanak verir. Mukavemetlerinin yüksek oluşu sebebiyle implant malzemelerin pek çok çeşidinde tercih edilen metaller, korozyon ve aşınma sebebiyle hasara uğrayabilmektedirler. Bu hasarlar en iyimser düşünceyle hastanın acı çekmesine sebep olabilir, bunun ötesinde ise literatürde ihtimallerin kansere kadar ulaşabileceği ifade edilmektedir. İnsan sağlığı her şeyden önce geldiğinden, uygun standartlarda ve kalitede implant malzemelerin üretilmesi, kalite

kontrolün son derece hassas yapılması, malzemelerin aşınma ve korozyonu azaltacak daha uygun dizaynlarının araştırılması gerekmektedir. Özellikle kalsiyum fosfat bileşiği olan ve son yıllara kadar yapay kemik malzemesi olarak kullanılan hidroksiapatit kaplamalar sert doku ile çok çabuk reaksiyona girerek dokuya bağlanmaları sebebiyle çok ilgi görmektedirler. Günümüzde, sağlıkta önemli bir yeri olan ve yaşam kalitesini arttıran implantların HAP kaplanmasıyla, kemiğe daha hızlı ve kararlı tutunması, kemikle implant arasında güçlü bir bağ oluşturulması, kemik-implant ara-yüzeyinde düzenli ve hızlı kemik büyümesi, implanttan vücuda metal iyonlarının çözünerek geçmesinin önlenmesi sağlanmaktadır [7].

HAP aynı zamanda katıların akışını düzenleyici bir etkiye de sahiptir. Bu nedenle ticari uygulamalarda da HAP'a rastlanmaktadır. HAP partikülleri diğer partiküllerin birbirinden uzak durmasını sağlarken kekleşmeyi engellemektedir.

Ticari uygulamalarda ise bazı durumlarda kalsiyum fosfat çökmesi büyük sorunlara neden olabilmekte ve kabuk oluşumu görülmektedir. Aynı zamanda atık sularda bulunan fosfat iyonlarının geri kazanımı sırasında da kalsiyum fosfat çöktürme yöntemi kullanılabilmektedir.

4.2 HAP ile İlgili Yapılmış Bazı Çalışmalar

HAP özellikle tıp alanında kemiğe benzer yapısına dayanarak kullanım avantajı dolayısı ile üzerinde yoğun ilgi uyandıran bir araştırma konusudur. Günümüze kadar farkı alanlarda bir çok araştırma yapılmış ve bunlardan birkaçı aşağıda verilmiştir.

Boğaziçi Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada HAP üretimi için dana femuruna başvurulmuş ve en yüksek yüzey alanı ile kesim yapılmasını sağlamak amacı ile matlab uygulaması ile işlem izlenmiştir. Matlab programı ile elde edilen kemik, kesiş açısının daha önceden uygulamada kullanılan Catia modeli ile büyük benzerlik gösterdiği ve programın verdiği açı değerinin en uygun değerle örtüştüğü gözlenmiştir. Böylece HAP üretimi için gerekli kesiş açısı belirlenmesinde yeni bir modelleme sağlanmıştır (Baykara vd., 2005)

Boğaziçi Üniversitesinde yapılan diğer bir çalışmada ise HAP üretiminde farklı yöntemler karşılaştırılmıştır. HAP kemik ve diş gibi doğal kaynaklardan doğrudan ayrıştırılabildiği gibi midye kabuğu, yumurta kabuğu veya kalsiyum içeren doğal olmayan başka malzemelerin fosfat bileşikleriyle reaksiyonu yolu ile de anorganik olarak da elde edilebilmektedir. Yapılan çalışmada oluşan HAP kristalleri FT-IR ile karşılaştırılmıştır.

Vermont Üniversitesinde yapılmış diğer bir çalışmada ise kemik matriks yapısının kristallenmesi sırasında, ortamdaki spesifik kemik proteinlerinin kristalizasyon prosesini ne

ölçüde etkilediği gözlenmiştir. Bu şekilde oluşan kemik yapısının kontrol edilebilmesi amaçlanmıştır. Kemik minerilizasyonu ortamdaki kemik proteinlerinden etkilenebilir. Ortamda bulunan γ -karboksiglutamik asit (Gla) proteini ve osteonektin ve diğer bu tür proteinlerin kristalizasyonu yavaşlatma hızı CaCl_2 ve KH_2PO_4 bulunan ortamda PH 7.4 ve 37 °C koşullarında, ortama HAP aşısı eklenerek hesaplanmıştır. Belli molaritelerde eklenen protein konsantrasyonlarının reaksiyon üzerindeki etkisi karşılaştırılmıştır (Robert vd., 1985).

Sidney Teknoloji Üniversitesinde yapılmış olan çalışmada ise mukavemeti düşük olan HAP prosesine karbon nanotüpler eklenerek mukavemeti arttırmak üzere bir kompozit malzeme üretme çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada HAP ve karbon nanotüplerinin çökmesini sağlamak amacı ile uygun koşullar hazırlanıp elde edilen örnekler nötron difraksiyonu ile incelenerek, nanotüp çökmesi ile yapının bozulmadığı gözlenmiştir. Kompozit malzemede karbon nanotübünün seçilme nedeni iyi mekanik özellik göstermesidir (Kealley vd., 2006).

HAP ile ilgili çalışmalar bunlarla sınırlı olmamakla birlikte genel itibarı ile vücutta implant olarak kullanım özellikleri üzerine çok farklı çalışmalar bulunmaktadır.

5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

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

Bu çalışmada katkı maddesi olarak CMI polimeri kullanılmıştır. Katkı maddesi olarak kullanılan CMI Yunanistan'ın Girit Üniversitesinden temin edilmiş olup üç farklı karboksimetilasyon derecesine ve buna bağlı olarak üç farklı karboksilat grubuna (CMI15, CMI20, CMI25) sahiptir. Karboksimetilasyon dereceleri CMI15 için 1.5, CMI20 için 2.0, CMI25 için 2.5'dur.

Çalışmalar sabit kompozisyon ortamında pH ve iyon miktarı otomatik büret sistemi ile sabit tutularak gerçekleştirilmiştir.

HAP aşısı kristalleri daha önceden hazırlanmış ve yapılan deneylerde bu kristaller kullanılmıştır. Kristaller kalsiyum klorür (CaCl_2) ve potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4) çözeltileri kullanılarak elde edilmiş ve bir süre yaşlandırılıp kurutulmuştur.

5.1 Kristalizasyon Deneyleri

HAP kristalizasyonunun incelendiği deneyler daha önce hazırlanmış olan düzeneğe yapılmıştır. Deneyler 500 ml hacimli çift cidarlı reaktör kabında gerçekleştirilmiştir. Çift cidarlı reaktör kullanılarak sıcaklığın sabit kalması ($\sim 37^\circ\text{C}$) sağlanmıştır. Sirkülasyonlu su banyosu (Sirkülasyonlu Su Banyosu, Polyscience) kullanılarak sabit sıcaklıkta çalışılmıştır. Reaksiyonun gerçekleşmesi sırasında oluşacak karıştırma işlemi karışım hızını ~ 550 rpm olarak sağlayacak karıştırıcı (Isıticılı Manyetik Karıştırıcı, MR3001 K, Heidolph) ile sağlanmıştır.

Reaksiyonda çözelti hazırlamak için kullanılan su, safsızlıkların giderilmesi için ilk önce süzgeç kağıdından geçirilmiştir ve çözeltiler belli zaman aralıklarında hazırlanmıştır.

$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ kimyasal yapısındaki Ca/P iyon oranı : $(\text{Ca}/\text{P})=(5/3)=1.67$ oranını sağlayacak şekilde çözelti hazırlanmıştır. Reaksiyonu başlatmadan önce 1 saat kadar sabit pH ortamında denge kurulması beklenmiştir. Sabit pH reaktöre 0.1 mol/l KOH çözeltisi eklenerek sağlanmıştır. Ortamda oluşan CO_2 'yi gidermek için sistemden sürekli azot geçişi sağlanmıştır. Deney reaktöre önceden karakterizasyonu yapılmış HAP kristalleri eklendiği an başlamıştır. Denge kurulduktan sonra HAP kristalleri KH_2PO_4 ile reaktöre aktarılmış ve reaksiyon

başlamıştır. Kristalizasyon işlemi HAP kristalleri üzerinden işlemektedir. Polimer etkisinin incelendiği deneysel çalışmalarda aynı yöntem uygulanmış ancak belli konsantrasyonlardaki polimer katkısı KH_2PO_4 çözeltisi ile birlikte gerçekleştirilmiştir.

Deneylerde çökme deneyinin gözlemlendiği çözeltinin pH'ı, sıcaklığı ve kalsiyum iyon miktarı sürekli kontrol edilmiştir. Çözeltinin pH değeri pH elektrodu (pH-elektrodu, Metler Toledo InLab413), kalsiyum iyon miktarı ise, referans elektrodun (Radiometer, Ref 201) eşlik ettiği özel kalsiyum iyon seçici elektrod (Kalsiyum Referans Elektrodu, Radiometer, ISE-K-CA) ile ölçülmüştür.

Kristalizasyon reaksiyonu süresince çöken iyonların karşılığı olan miktarlar otomatik büret sistemi (Otomatik Büret Sistemi, ABU901) ile reaktöre eklenir. Reaksiyon pH'ı ve sabit kompozisyon, kontrol programı ile sabit tutulmuştur. Böylece bilgisayardan gelen komut ile büret eklenecek hacmi sisteme eklenmiş ve ilave edilen titrant hacminden HAP kristallerinin büyüme hızı hesaplanmıştır.



Şekil 5.1 Deney düzeneği

5.2 Elde Edilen HAP Kristallerinin Karakterizasyonu

Çözeltide katkı maddesi varlığında ve katkı maddesi olmaksızın gerçekleştirilen kristalizasyon deneylerinde elde edilen kristaller 0.2 μm poliamid membran filtreden süzülüp saf suyla yıkanarak üzerindeki doymuş çözelti uzaklaştırılmıştır. Daha sonra fırın etüvünde

(Fırın Etüvü, Binder) kurutularak analizi yapılmak üzere hava almayacak şekilde saklanmıştır.

Deneysel çalışmalarda elde edilen kristallerin analizinde FT-IR spektrometre, SEM, BET ve XRD çalışmaları yapılmıştır. FT-IR için daha önceden hava almadan saklanan kristaller KBr ile karıştırılmış ve peletler hazırlanarak ölçümler gerçekleştirilmiştir. SEM ve BET ölçümleri içinse kurutulmuş süzüntüler kullanılmıştır. Bu ölçümler TÜBİTAK'ta gerçekleştirilmiştir.

XRD analizi sonucunda elde edilen mineralojik bilgiye göre, oluşan kristallerin HAP olduğu doğrulanmıştır. SEM analizinde ise katkı maddelerinin kristal yapısına etkisi incelenmiştir. BET analizinde toz halindeki kristallerin spesifik yüzey alanları hesaplanmıştır. FT-IR incelemesinde ise veriler grafik haline dönüştürülüp değerlendirilmiştir.

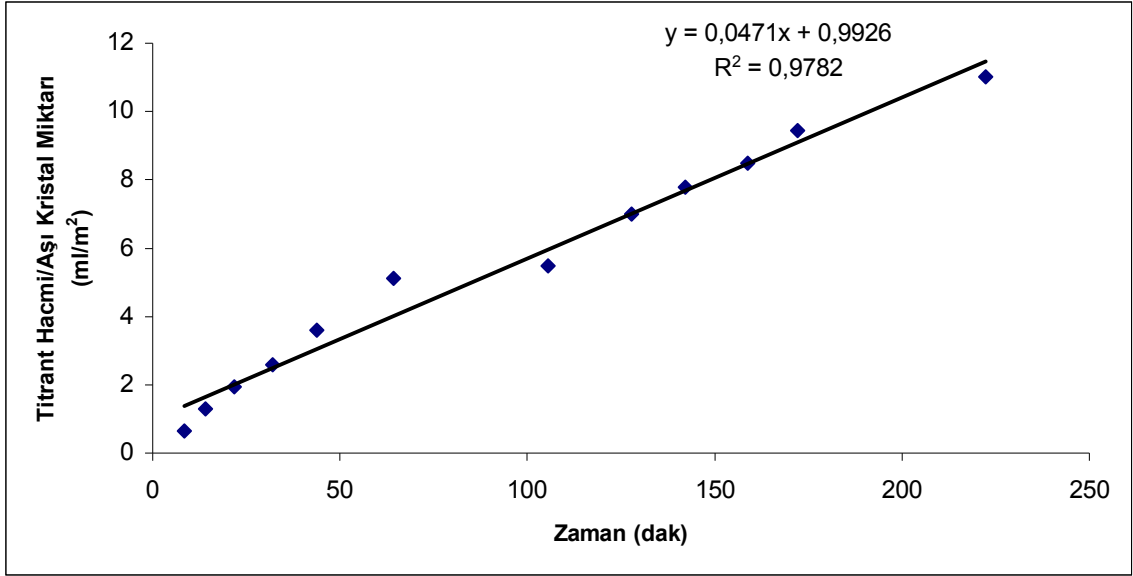
6. DENEY SONUÇLARI

Kristal büyümesinin aşı kristal üzerinden gerçekleştirildiği kristalizasyon deneylerinde, çökmenin gözlemlendiği çözeltiye zamanla eklenen titrant hacminden HAP kristallerinin büyüme hızları hesaplanmıştır.

Deneyle esnasında eklenen titrant hacimleri kaydedilmiş ve ilave edilen hacimlerin zamanla değişim grafikleri çizilmiştir. Çizelge 6.1’de katkı maddesi olmayan kristalizasyon deneyinde eklenen titrant hacminin zamanla değişimi görülürken Şekil 6.1’de eklenen hacme karşılık olarak zaman grafikleri görülmektedir. Buradan eğim değerine geçilerek hız hesabı denklem (6.1) ile yapılmıştır (Doğan, 2005).

Çizelge 6.1 Katkı maddesi olmayan kristalizasyon deneyinde eklenen titrant hacminin zamanla değişimi

Zaman (dak)	Eklenen Hacim (ml)
8.44	0.64
14.11	1.29
21.67	1.95
32.00	2.59
43.78	3.60
105.56	5.47
127.78	7.00
142.22	7.78
158.89	8.50
172.22	9.45
222.22	11.01



Şekil 6.1 Çözeltide katkı maddesi olmadan gerçekleştirilen kristalizasyon deneyinde elde edilen değerler

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

R_{HAP} : HAP kristalizasyon hızı ($\text{mol/m}^2\text{dak}$)

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

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

$m_{ası kristal}$: Çözeltiye eklenen aşı kristal miktarı (g)

$SA_{ası kristal}$: Çözeltiye eklenen aşı kristalin spesifik yüzey alanı (m^2/g)

Kullanılan HAP aşı kristallerinin spesifik yüzey alanları BET analizine göre $26.63 (\text{m}^2/\text{g})$ 'dır.

6.1 Çözeltide Katkı Maddesi Olmadan Gerçekleştirilen HAP Kristalizasyon Deneyi

Yapılan deneysel çalışmalarda öncelikle katkı maddesi olmadan HAP kristalizasyon deneyi gerçekleştirilmiştir. Böylece katkı maddesi eklenen deneylerde elde edilecek değerler, bu deney sonuçları ile karşılaştırılabilmesi ve reaksiyon hızına katkı maddesinin etkisi gözlemlenmesi amaçlanmıştır. $\text{pH}=7.4$ ve 37°C 'de kalsiyum/fosfat oranı (Ca/P) 1.67 olan eşit hacimdeki CaCl_2 ve KH_2PO_4 önceden hazırlanan çözeltiler kullanılmıştır.

Kristalizasyonun gerçekleşmesi için çözeltiye 0.016 gr (40 mg/L) HAP aşı kristalleri eklenmiş

ve 300 dakika sonucu elde edilen kristaller süzülerek kurutulmuştur. Kurutulan kristaller karakterizasyon deneyleri için saklanmıştır. Kristalizasyon deneylerinde $26.63 \text{ m}^2/\text{g}$ yüzey alanındaki HAP aşırı kristalleri kullanılmıştır. Kristalizasyon reaksiyonu süresince ortam bileşimi otomatik büret sistemi ile sabit tutulmuştur.

HAP aşırı kristalleri üzerinde büyüyen kristallerin büyüme hızı Şekil 6.1'deki doğrunun eğim değeri ile denklem (6.1)'den hesaplanmış ve $13.2 \text{ mol/m}^2\text{dak}$ olarak bulunmuştur.

6.2 HAP Kristalizasyonuna İyon Konsantrasyonunun Etkisi

Kristalizasyon hızı reaksiyona giren iyonların konsantrasyonları ile ilgilidir. Yapılan çalışmalarda iyon konsantrasyonu ile reaksiyon hızı arasındaki ilişki incelenmiştir. Denklem (6.2) kristalizasyon reaksiyon hızının iyon konsantrasyonu ile değişimini göstermektedir.

$$R_{\text{HAP}} = k_G \cdot s \cdot \sigma^n \quad (6.2)$$

R_{HAP} : HAP kristalizasyon hızı ($\text{mol/m}^2\text{dak}$)

k_G : Hız sabiti

s : Kristal yüzeyindeki aktif büyüme bölge sayısının fonksiyonu

σ : Relatif aşırı doyumluk değeri

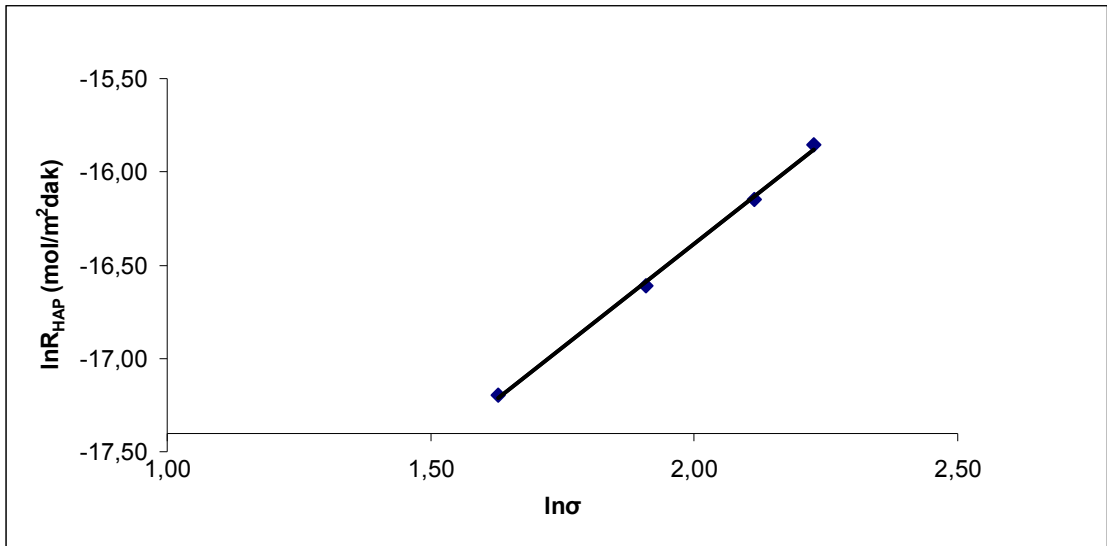
n : Kristalizasyon reaksiyonunun mertebesi

MINEQL+4.5 versiyonu ile kalsiyum fosfat çözeltilerinin dengeleri incelenmiş, hesaplanan σ değerleri alınmış ve aşağıdaki Çizelge 6.2'de gösterilmiştir. Şekil 6.2'de Ca^{2+} iyon konsantrasyonunun HAP kristalizasyon reaksiyon hızına etkisi incelenmiştir.

Çizelge 6.2 Farklı konsantrasyondaki reaksiyon çözeltilerinin 0.1 ppm CMI15 varlığında kristalizasyon hız değerleri ($T_{Ca}/T_P=1.67$, $T_{KCL}=5.5 \times 10^{-3}$, $pH=7.4$, $T=37^\circ C$)

$T_{Ca} \times 10^4$	$R_{HAP} \times 10^8$ (mol/m ² dak)	σ
6	13	9.27
5	9.7	8.27
4	6.1	6.73
3	3.4	5.09

Denklem (6.2)'nin logaritması alınıp $\ln R_{HAP}$ ile $\ln \sigma$ arasında grafik çizilerek reaksiyon mertebesi hesaplanmıştır.



Şekil 6.2 İyon konsantrasyonunun HAP kristalizasyon reaksiyon hızına etkisi

Doğrunun eğimi $n=2.22$ olarak bulunur. $n=2 \pm 0.2$ olduğu zaman HAP aşırı kristalleri üzerinde büyüyen HAP kristallerinin spiral büyüme mekanizmalarının yüzey difüzyon kontrollü gerçekleştiği düşünülmektedir (Koutsopoulos, 1980).

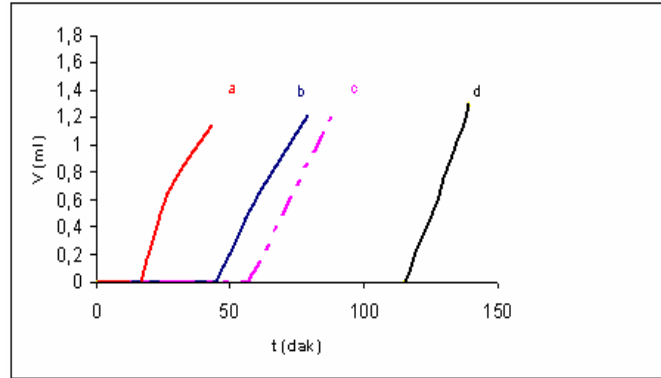
CMI15 polimerinin farklı Ca^{2+} konsantrasyonundaki reaksiyon çözeltileri için HAP kristalizasyonunun incelendiği deneylerde ise, reaksiyon gecikme zamanları ölçülmüş ve artan konsantrasyonlarda, başlama zamanının arttığı gözlenmiştir. Buna göre 10^{-3} konsantrasyonundaki Ca^{2+} içeren reaksiyon çözeltisi için, boş deneydeki başlangıç zamanı 17 dakika iken bu değer 0.1 ppm CMI15 konsantrasyonu için 45 dakika ve 1.0 ppm CMI15

konsantrasyonu için 57 dakika olarak ölçülmüştür. Artan polimer ve Ca^{2+} konsantrasyonunda gecikme zamanı Çizelge 6.3’de verilmiştir.

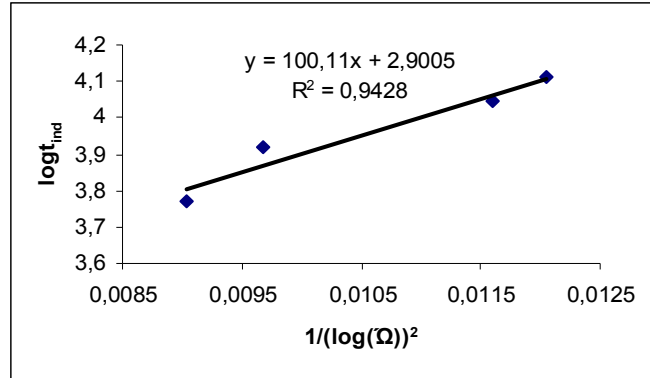
Çizelge 6.3 Reaksiyon gecikme zamanına konsantrasyonun etkisi

CMI15 Konsantrasyonu (mg/L)	t (dak)	0.1 ppm CMI15 Konsantrasyonu	t_{ind} (sn)	Ω
0	17	$T_{\text{Ca}} = 9 \times 10^{-4}$	5880	3.31×10^{10}
0.1	45	$T_{\text{Ca}} = 8 \times 10^{-4}$	8280	1.46×10^{10}
1	57	$T_{\text{Ca}} = 7 \times 10^{-4}$	11100	1.93×10^9
5	116	$T_{\text{Ca}} = 6 \times 10^{-4}$	12900	1.28×10^9

Aşağıda Şekil 6.3 iyon konsantrasyonunun reaktöre eklenen titrant hacmine ve başlangıç zamanına etkisini grafiksel olarak göstermektedir.



Aşı kristal olmadan, $T_{\text{Ca}} = 10^{-3}$ için hesaplanan $\sigma = 14.99$ değerinde a: Katkı maddesi kullanılmayan deney için eklenen hacim değerleri, b: 0.1 ppm CMI15 varlığında eklenen hacim değerleri, c: 1 ppm CMI15 varlığında eklenen hacim değerleri, d: 5 ppm CMI15 varlığında eklenen hacim değerleri



Şekil 6.3 İyon konsantrasyonunun reaksiyon başlama zamanına etkisi

Denklem (6.3) bize kristalizasyon prosesinin işleyişini vermektedir. Şekil 6.3'ün eğiminden yararlanılarak kristaller arası ara yüzey gerilimi bulunabilir.

$$\log(t)=\log(A)+B/(\log\Omega)^2 \quad (6.3)$$

t: Gecikme zamanı (sn)

Ω : Çözelti aşırı doymunluğu

Denklem (6.4) kullanılarak ara yüzey gerilimi hesaplanabilir.

$$B= \beta v^2 \gamma^3 / (2.3kT)^3 \quad (6.4)$$

β : Düzeltme faktörü (16.76)

v: Moleküler hacim ($2.93 \times 10^{-29} \text{ m}^3$)

γ : Ara yüzey gerilimi (mj/m^2)

k: Boltzman sabiti ($1.38 \times 10^{-23} \text{ J/K}$)

T: Sıcaklık (310 K)

Denklem (6.4)'den yararlanılarak eğim değerinin yerine koyulması ile γ ara yüzey gerilimi değeri 187 mj/m^2 olarak bulunmuştur. Bu değer hidroksiapatit varlığında elde edilen 80 mj/m^2 değeri ile uyum göstermektedir (Koutsoukos, 2001). Yüzeylerarası gerilim arttıkça kristalizasyon engellenmektedir.

6.3 CMI Polimeri Varlığında Gerçekleşen HAP Kristalizasyon Deneyleri

Çözeltide katkı maddesi kullanılan kristalizasyon deneyleri, katkı maddesi kullanılmayan deneylerle aynı şekilde hazırlanmıştır. Katkı maddesi olarak kullanılan CMI reaksiyon çözeltisine ppm mertebesinde ve KH_2PO_4 çözeltisi ile eklenmiştir. Çöken kristal karşılığında sabit kompozisyonu sağlamak üzere, titrant çözeltileri otomatik büret sistemi ile reaktöre ekleme gerçekleştirmiştir. Çözelti bileşiminin değişmemesi için KH_2PO_4 titrantının bulunduğu bürete polimer çözeltisi ilave edilmiştir.

Farklı konsantrasyonlardaki polimer varlığında 300 dakika boyunca takip edilen deneylerde hız değerlerine ulaşılmıştır.

Katkı maddesi olarak farklı substitusyon derecelerine sahip CMI polimerlerinin kullanıldığı deneylerdeki hız değerleri incelenmiştir.

6.3.1 CMI polimerlerinin HAP kristalizasyonuna etkisi

Farklı karboksimetilasyon derecelerindeki CMI15, CMI20, CMI25 polimerleri varlığında gerçekleştirilen deney sonuçlarında elde edilen değerler birbirleri ile karşılaştırılmış ve polimerlerin kristalizasyona etkisi incelenmiştir.

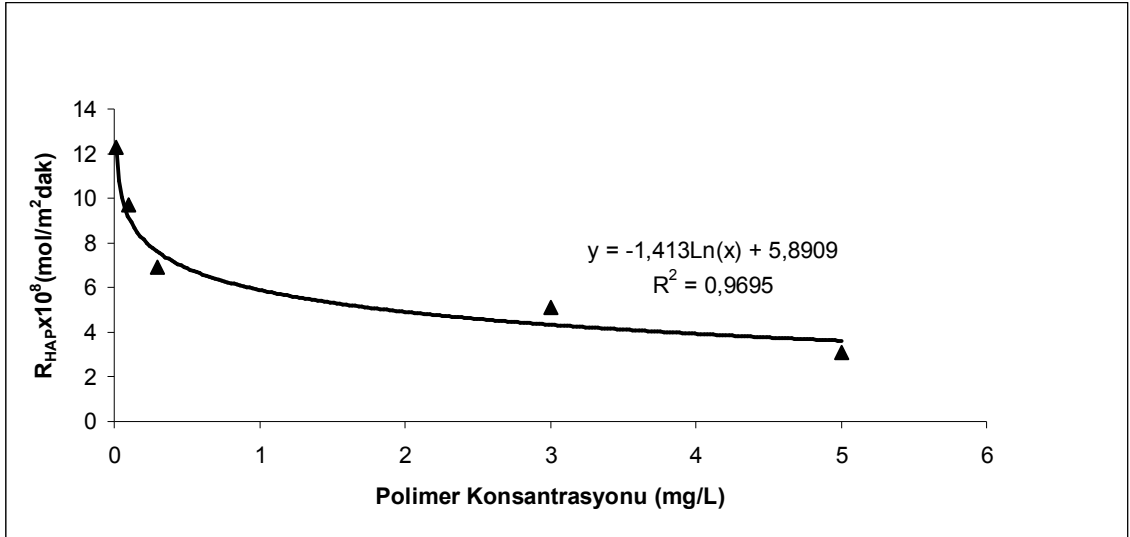
6.3.1.1 CMI15 polimeri varlığında gerçekleşen HAP kristalizasyon deney sonuçları

CMI polimerinin HAP kristalizasyon kinetiğine etkisinin incelendiği kristalizasyon deneylerinden ilki CMI15 polimeri için gerçekleştirilmiştir. Katkı maddesinin kristalizasyon deneyine eklenmesinde amaç reaksiyon hızını yavaşlatmaktır. Bu deneylerde eklenen farklı CMI konsantrasyonlarında, substitusyon derecesine göre her bir reaksiyon için hız değerleri hesaplanmıştır. Farklı konsantrasyonlarda yapılan deneylerde CMI15 polimerinin kristal büyüme hızını oldukça yavaşlattığı görülmüştür. Polimer konsantrasyonu 0.01 mg/L olduğunda hız değeri 12.3×10^{-8} mol/m² dak iken 5.0 mg/L için bu değer 3.2×10^{-8} mol/m² dak olarak hesaplanmıştır. Diğer değerler Çizelge 6.4 ve Şekil 6.4’de görülmektedir. Bu sonuçlara göre eklenen konsantrasyon arttıkça hızın yavaşlamaya devam ettiği görülmüştür.

Farklı konsantrasyonlarda CMI15 polimeri eklenen kristalizasyon deneyleri için elde edilen hız değerleri Çizelge 6.4 ve Şekil 6.4’de görülmektedir.

Çizelge 6.4 CMI15 polimerinin HAP kristalizasyonuna etkisi

CMI15 Polimer Konsantrasyonu (mg/L)	$R_{HAP} \times 10^8$ (mol/m² dak)
- - -	13.2
0.01	12.3
0.1	9.7
0.3	6.9
3.0	5.0
5.0	3.2



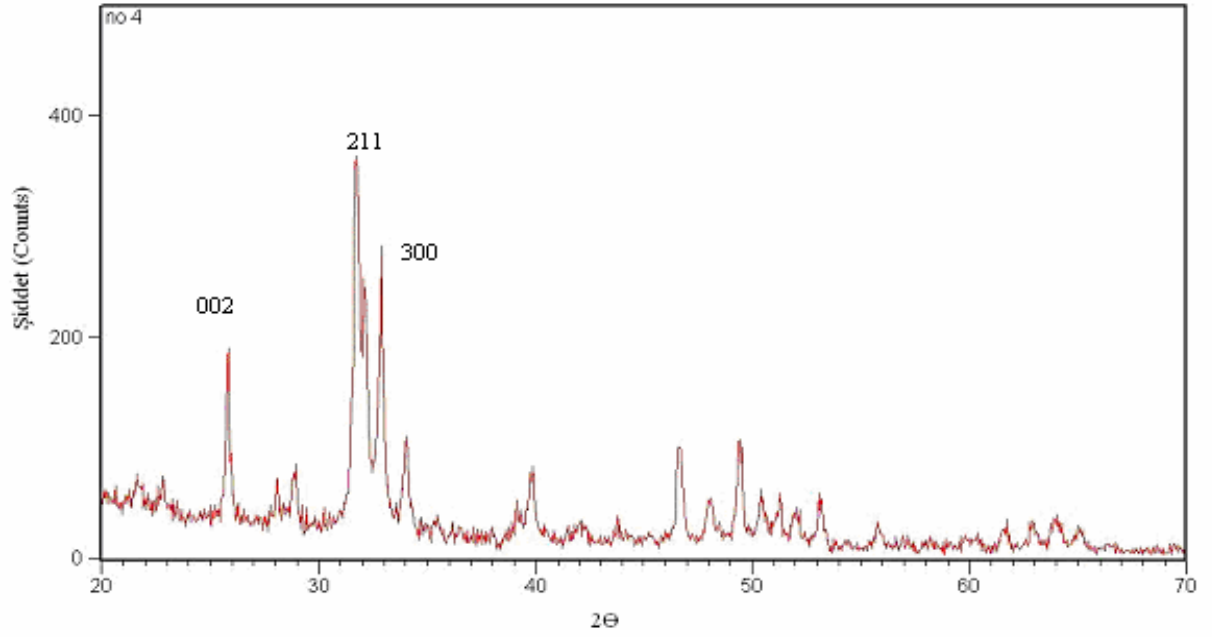
Şekil 6.4 CMI15 polimerinin HAP kristalizasyonuna etkisi

0.1 ppm CMI15 polimeri varlığında elde edilen kristaller için X-ışını difraktometre sonuçları Çizelge 6.5 ve Şekil 6.5’de görülmektedir. Bu sonuçlara göre 0.1 ppm CMI15 varlığında elde edilen kristallerin HAP kristalleri olduğu doğrulanmıştır.

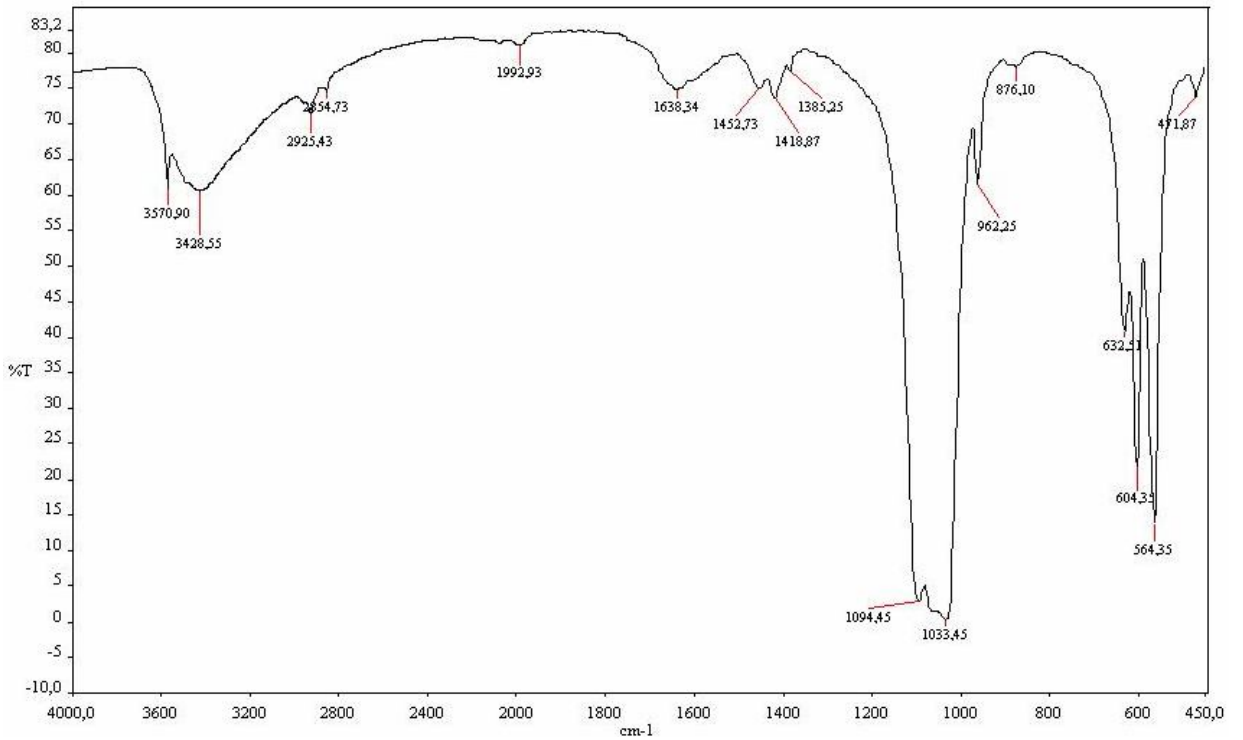
Çizelge 6.5 0.1 ppm CMI15 varlığında elde edilen kristallerin X-ışını değerleri

0.1 ppm CMI15 varlığında HAP Deneyi				ASTM (09-0432)			
2 Θ	d (Å)	I/II	hkl	2 Θ	d (Å)	I/II	hkl
25.797	3.454	34	002	25.879	3.440	40	002
31.733	2.820	100	211	31.773	2.814	100	211
32.870	2.725	77	300	32.902	2.720	60	300
34.009	2.636	20	202	34.048	2.631	25	202
39.791	2.265	25	310	39.818	2.262	20	310
46.651	1.947	32	222	46.711	1.943	30	222
49.436	1.844	33	213	49.468	1.841	40	213
50.454	1.809	19	321	50.493	1.806	20	321
53.142	1.724	27	004	53.143	1.722	20	004

Şekil 6.5’de HAP kristallerinin difraksiyon pikleri 002, 211 ve 300 yansımaları görülmektedir.



Şekil 6.5 0.1 ppm CMI15 varlığında elde edilen kristallerin X-ışını difraktometre diyagramı

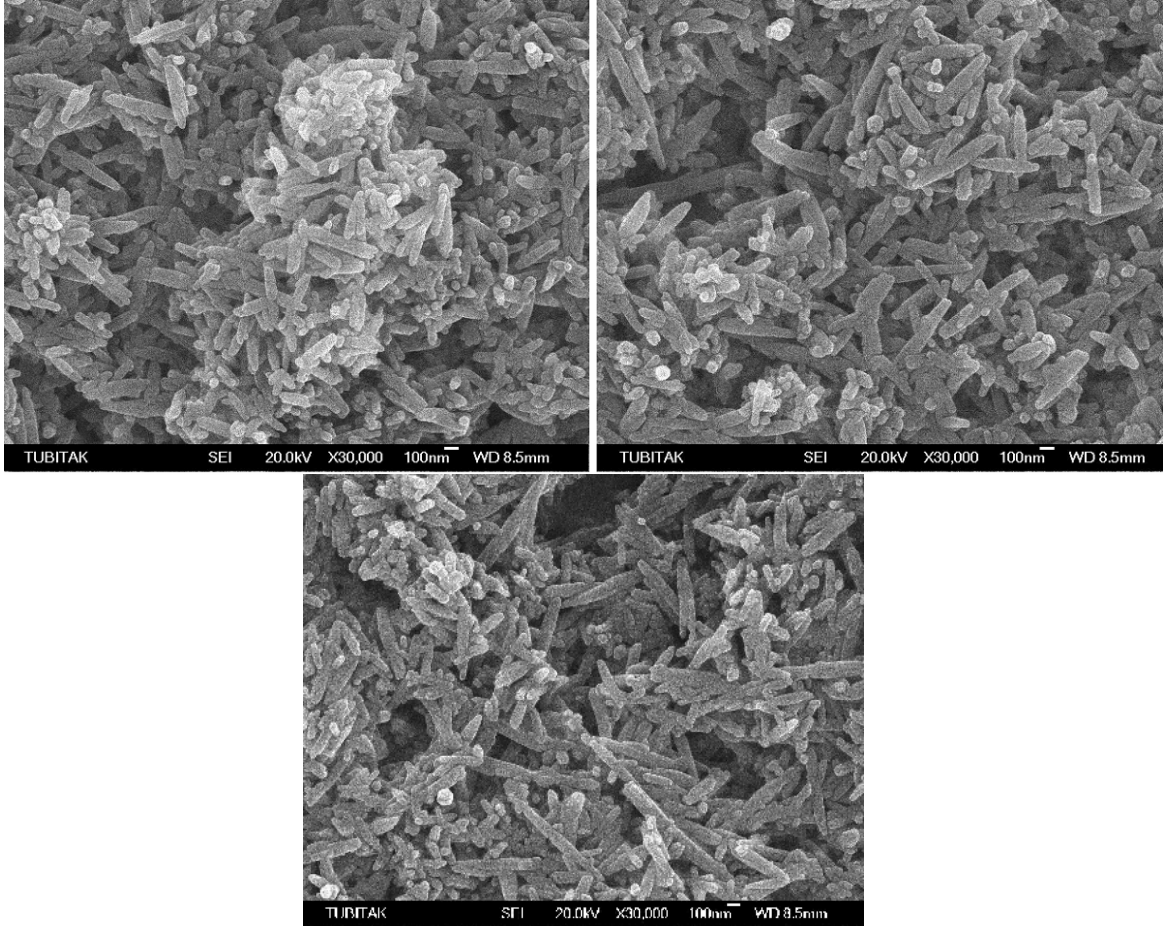


Şekil 6.6 0.1 ppm CMI15 varlığında elde edilen kristallerin FT-IR spektrumları

Şekil 6.6'de FT-IR spektrumunda görülen değerler saf HAP kristalleri ile yaklaşık aynı

sonuçları göstermektedir.

Şekil 6.7’de 0.1 ppm CMI15 varlığında elde edilen kristallerin SEM fotoğrafları görülmektedir. Bu fotoğraftan elde edilen verilere göre kristallerin boyu 304 nm ve eni 66 nm olarak hesaplanmıştır.



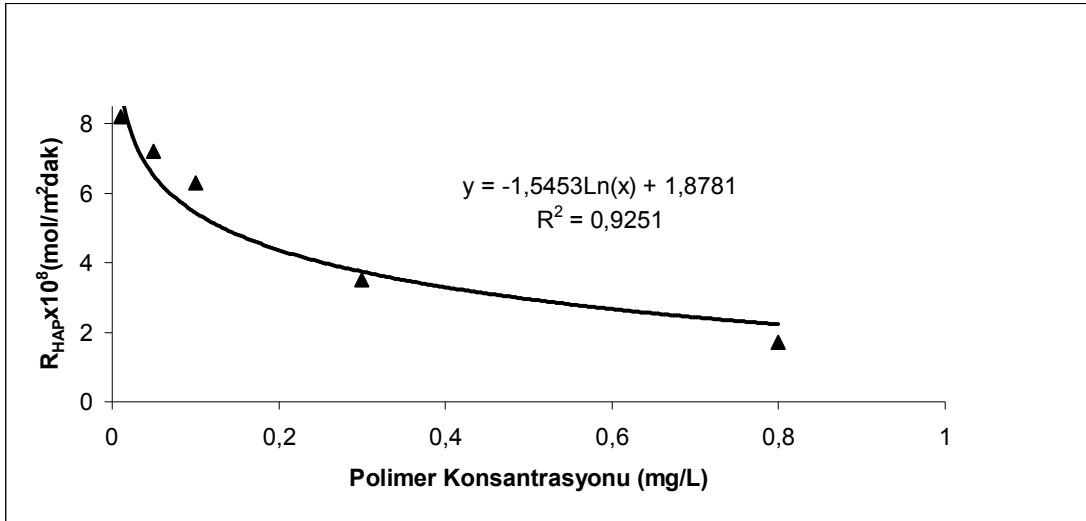
Şekil 6.7 0.1 ppm CMI15 varlığında elde edilen kristallerin SEM fotoğrafları

6.3.1.2 CMI20 polimeri varlığında gerçekleşen HAP kristalizasyon deney sonuçları

Substitusyon derecesi 2 olan CMI20 polimeri için, farklı konsantrasyonlarda polimer eklenen kristalizasyon deneylerinde elde edilen hız değerleri Çizelge 6.6’da görülmektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda boş deneye oranla kristalizasyon hızının artan konsantrasyonda CMI15 polimerine benzer bir şekilde azaldığı görülmektedir. Hız, 0.01 mg/L polimer konsantrasyonunda boş deney hızı olan 13.2×10^{-8} mol/m²dak’dan 8.2×10^{-8} mol/m²dak’ya, 0.05 mg/L konsantrasyonda ise 7.2×10^{-8} mol/m²dak’ya inmiştir ve artan konsantrasyonda hız azalmaya devam etmektedir. Bunun nedeni artan polimer konsantrasyonu ile polimerin kristalin aktif bölgelerine adsorbe olması ile açıklanmaktadır (Doğan, 2005).

Çizelge 6.6 CMI20 polimerinin HAP kristalizasyonuna etkisi

CMI20 Polimer Konsantrasyonu (mg/L)	$R_{HAP} \times 10^8$ (mol/m²dak)
---	13.2
0.01	8.2
0.05	7.2
0.1	6.3
0.3	3.5
0.8	1.7



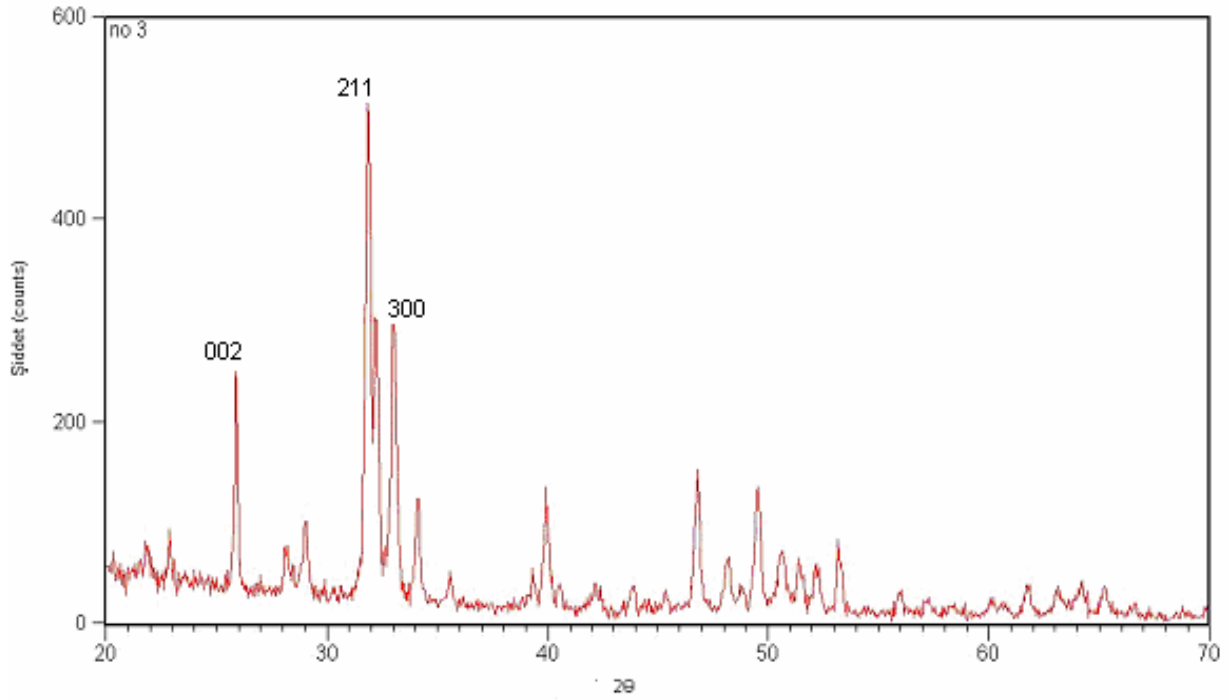
Şekil 6.8 CMI20 polimerinin HAP kristalizasyonuna etkisi

Bu hız değerlerinden CMI20 polimerinin CMI15 polimerinden daha etkili bir engelleyici olduğu görülmektedir.

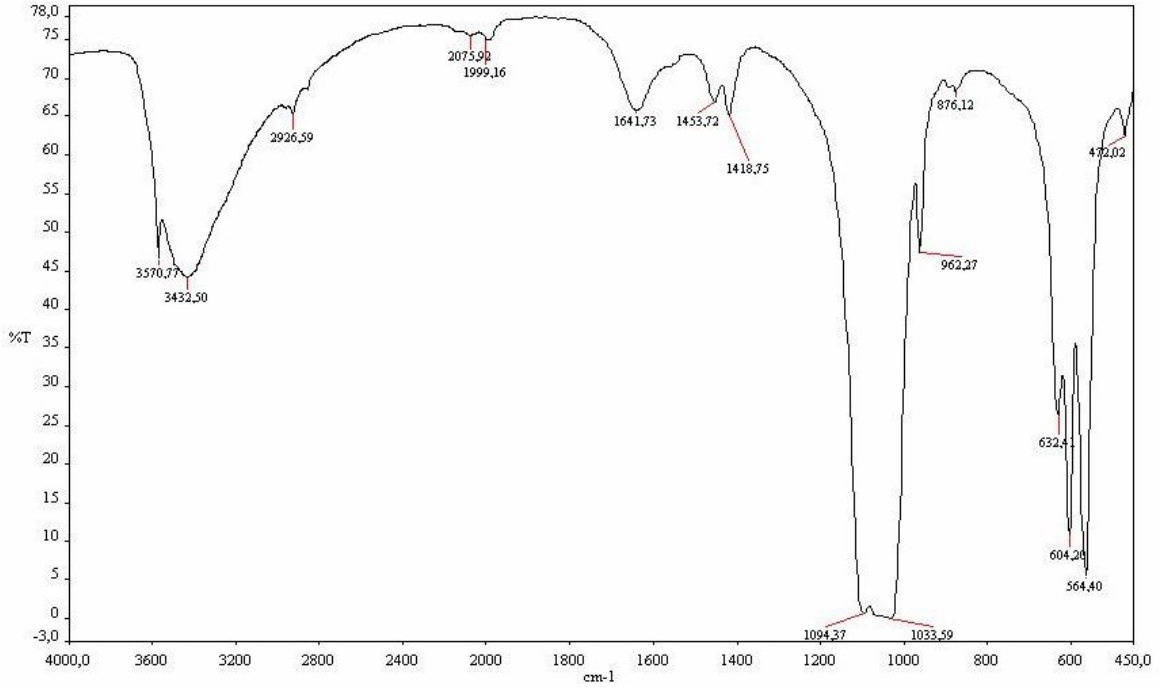
0.1 ppm CMI20 polimeri varlığında elde edilen kristaller için X-ışınları difraktometre sonuçları Çizelge 6.7 ve Şekil 6.9'da görülmektedir. Bu sonuçlara göre 0.1 ppm CMI20 varlığında elde edilen kristallerin HAP kristalleri olduğu doğrulanmıştır.

Çizelge 6.7 0.1 ppm CMI20 varlığında elde edilen kristallerin X-ışını değerleri

0.1 ppm CMI20 varlığında HAP Deneyi				ASTM (09-0432)			
2 θ	d (Å)	I/II	hkl	2 θ	d (Å)	I/II	hkl
25.910	3.439	34	002	25.879	3.440	40	002
31.802	2.814	100	211	31.773	2.814	100	211
32.948	2.719	56	300	32.902	2.720	60	300
34.086	2.630	21	202	34.048	2.631	25	202
39.868	2.261	19	310	39.818	2.262	20	310
46.740	1.944	29	222	46.711	1.943	30	222
49.518	1.841	32	213	49.468	1.841	40	213
50.529	1.806	14	321	50.493	1.806	20	321
52.152	1.754	13	402	52.100	1.754	16	402
53.196	1.722	14	004	53.143	1.722	20	004



Şekil 6.9 0.1 ppm CMI20 varlığında elde edilen kristallerin X-ışını difraktometre diyagramı



Şekil 6.10 0.1 ppm CMI20 varlığında elde edilen kristal FT-IR spektrumları

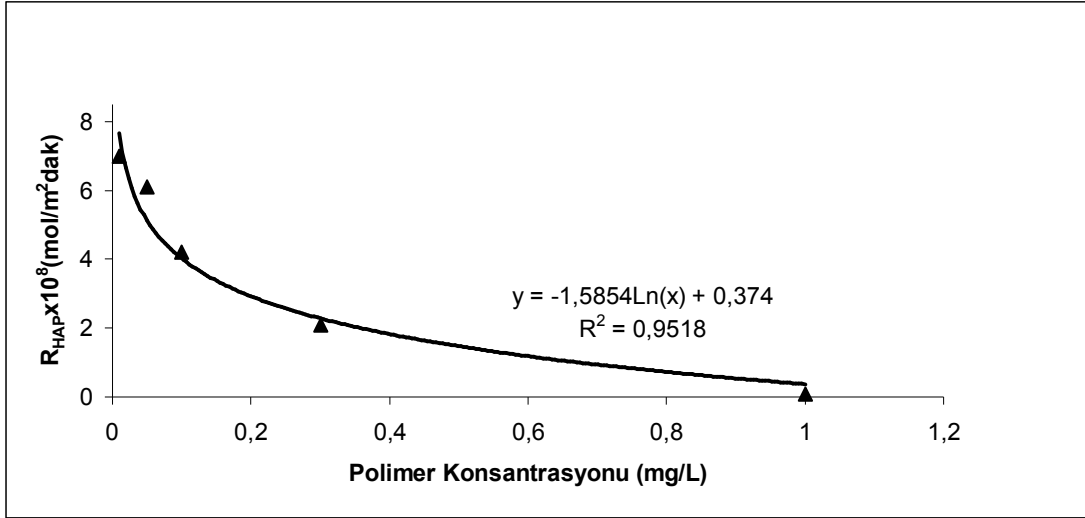
Şekil 6.10’da 0.1 ppm CMI20 varlığında elde edilen kristaller için elde edilen FT-IR grafiği görülmektedir. Spektrumda görülen değerler saf HAP kristalleri ile yaklaşık aynı sonuçları göstermektedir.

6.3.1.3 CMI25 polimeri varlığında gerçekleşen HAP kristalizasyon deney sonuçları

Substitusyon derecesi 2.5 olan CMI25 polimeri için farklı konsantrasyonlarda polimer eklenen kristalizasyon deneylerinde elde edilen hız değerleri Çizelge 6.8 ve Şekil 6.11’de görülmektedir. Bu polimer için de CMI15 ve CMI20 polimerlerine benzer şekilde kristalizasyon hızını azaltıcı etki gözlenmiştir. Çözeltide katkı maddesi olmadan elde edilen HAP kristal büyüme hızı 13.2×10^{-8} mol/m²’dak’dır. Çözeltide 0.01 mg/L CMI25 varlığında hız değeri 7.0×10^{-8} mol/m²’dak, 0.05 mg/L CMI25 varlığında ise 6.1×10^{-8} mol/m²’dak olarak hesaplanmış ve diğer artan konsantrasyonlarda hızın azalmaya devam ettiği görülmüştür.

Çizelge 6.8 CMI25 polimerinin HAP kristalizasyonuna etkisi

CMI25 Polimer Konsantrasyonu (mg/L)	$R_{HAP} \times 10^8$ (mol/m²dak)
---	13.2
0.01	7.0
0.05	6.1
0.1	4.2
0.2	3.0
0.3	2.1
1.0	0.08



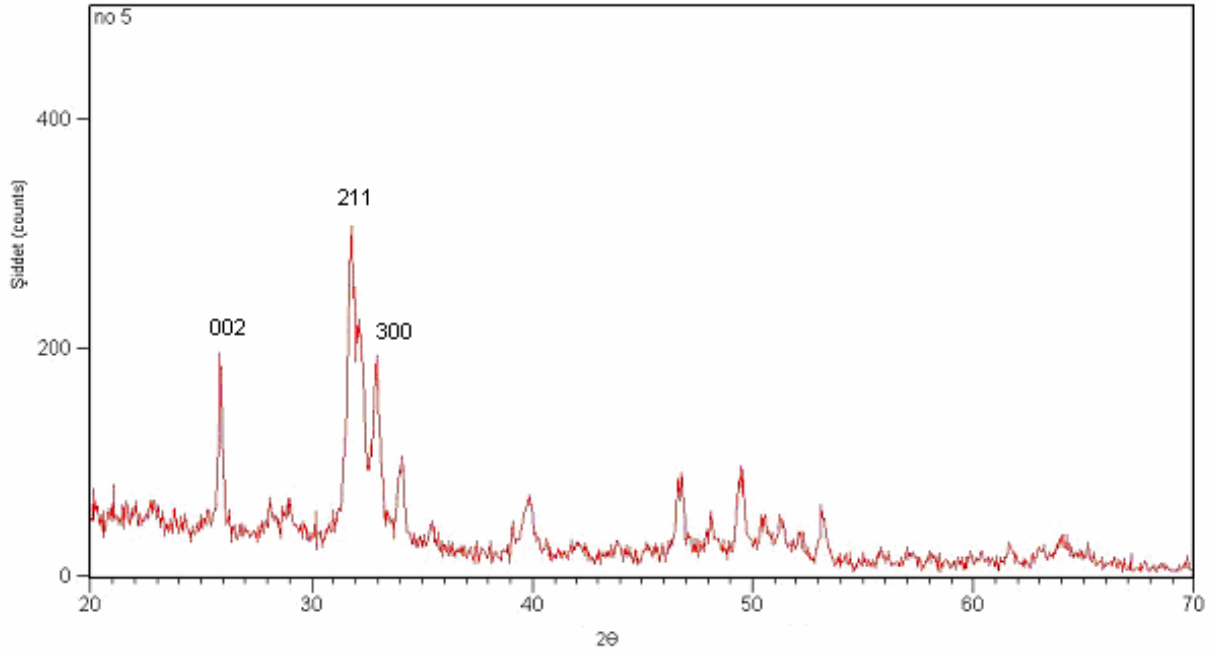
Şekil 6.11 CMI25 polimerinin HAP kristalizasyonuna etkisi

Bu hız değerlerinden CMI25 polimerinin CMI15 ve CMI20 polimerlerinden daha etkili bir engelleyici olduğu görülmektedir.

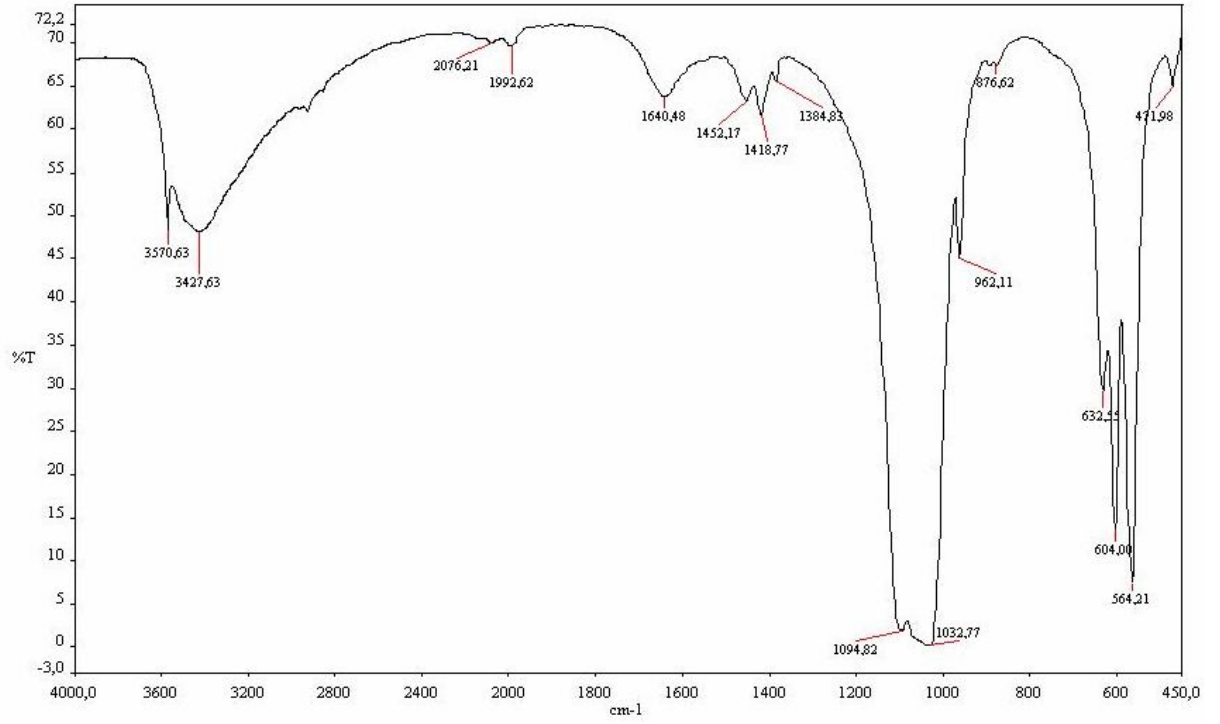
Çizelge 6.9 ve Şekil 6.12’de 0.1ppm CMI varlığında oluşan HAP kristalleri için X- ışınları difraktometre sonuçları görülmektedir.

Çizelge 6.9 0.1 ppm CMI25 varlığında elde edilen kristallerin X-ışını değerleri

0.1 ppm CMI25 varlığında HAP Deneyi				ASTM (09-0432)			
2 θ	d (Å)	I/II	hkl	2 θ	d (Å)	I/II	hkl
25.883	3.442	57	002	25.879	3.440	40	002
31.809	2.813	100	211	31.773	2.814	100	211
32.925	2.720	67	300	32.902	2.720	60	300
34.053	2.633	39	202	34.048	2.631	25	202
39.847	2.262	45	310	39.818	2.262	20	310
46.726	1.944	45	222	46.711	1.943	30	222
48.164	1.889	18	213	49.468	1.841	40	213
49.489	1.842	32	321	50.493	1.806	20	321
53.181	1.721	43	004	53.143	1.722	20	004



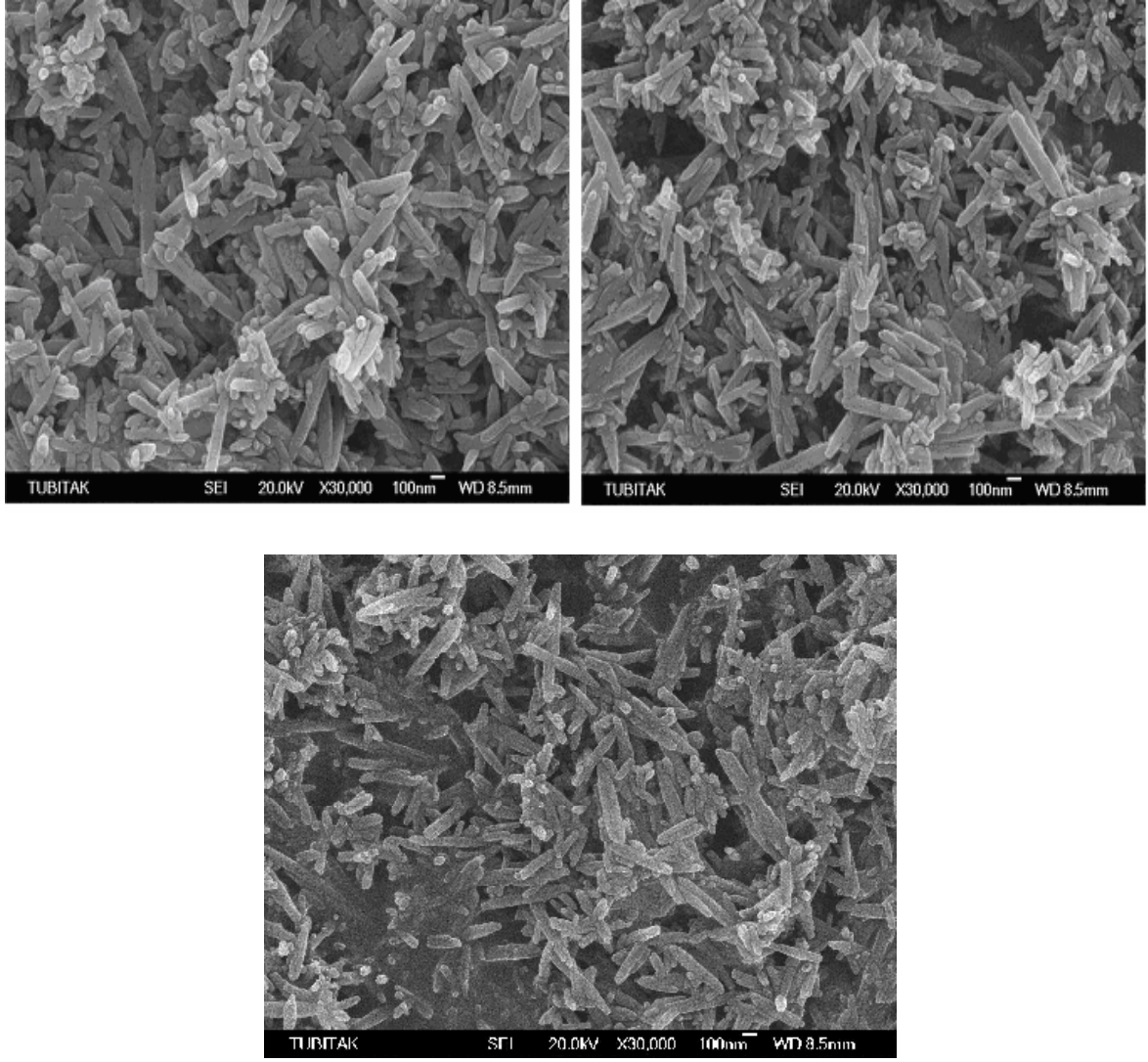
Şekil 6.12 0.1 ppm CMI25 varlığında elde edilen kristallerin X-ışını difraktometre diyagramı



Şekil 6.13 0.1 ppm CMI25 varlığında elde edilen kristal FT-IR spektrumları

Şekil 6.13’de 0.1 ppm CMI25 varlığında elde edilen kristallerin FT-IR spektrumları görülmektedir. Diğer polimerlerde olduğu gibi CMI25 varlığında elde edilen kristaller HAP kristal yapısına uymaktadır.

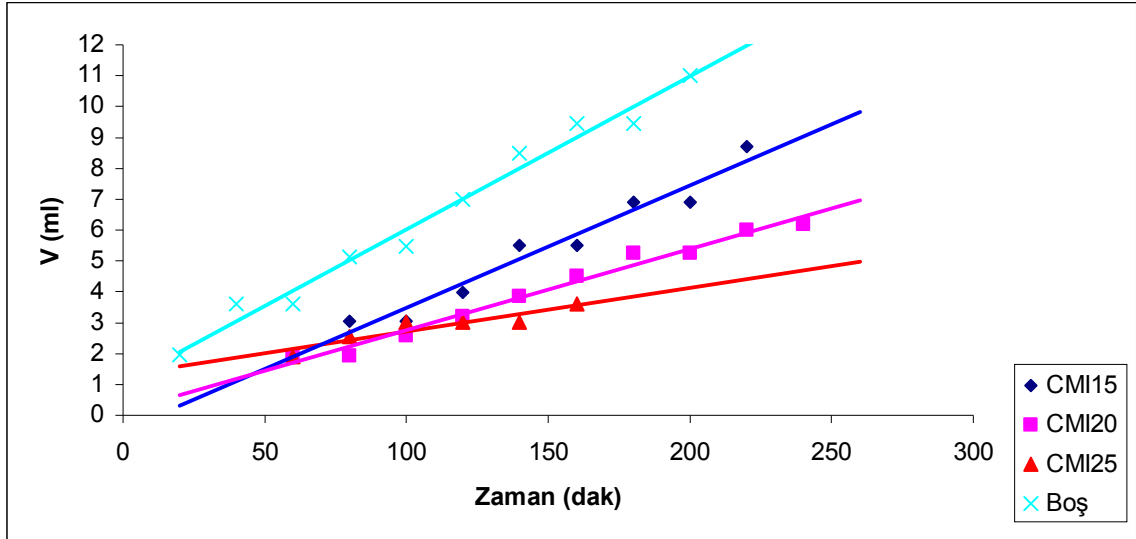
Şekil 6.14’de 0.1 ppm CMI25 varlığında elde edilen kristallerin SEM fotoğrafları görülmektedir. Bu fotoğraftan elde edilen verilere göre kristallerin boyutları 227 nm boyutunda ve 62 nm eninde olarak hesaplanmıştır.



Şekil 6.14 0.1 ppm CMI25 varlığında elde edilen kristallerin SEM fotoğrafları

6.3.2 CMI polimeri varlığında gerçekleşen HAP kristalizasyon deney sonuçlarının karşılaştırılması

Şekil 6.15’de farklı substitusyon derecelerinde 0.1 ppm polimer varlığında eklenen titrant hacimleri görülmektedir.



Şekil 6.15 0.1 ppm polimer varlığında zamanla eklenen titrant hacimleri

Bu sonuçlardan görüldüğü üzere katkı maddesi kullanılmayan ve boş olarak adlandırılan deneylerden başlayarak, artan substitusyon derecesine doğru eklenen titrant hacmi azalmaktadır. Bu durum dengeyi sağlamak için eklenen titrant miktarının azalmasından, farklı bir ifade ile reaksiyonun yavaşlamasından kaynaklanmaktadır.

Çizelge 6.10'da, Şekil 6.15'de görülen grafiklerin elde edilmesinde kullanılan hacim-zaman değerleri görülmektedir.

Çizelge 6.10 0.1 ppm farklı substitusyon derecesindeki polimer varlığında eklenen hacim-zaman değerleri

			t (dak):	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240	260
			v (ml) :	1.94	3.59	3.59	5.12	5.47	7.00	8.50	9.45	9.45	11.01	11.01	11.01	11.01
Boş	$y = 0.0471x + 0.8636$	$R^2 = 0.9885$	t (dak):	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240	260
			v (ml) :	---	---	1.99	3.05	3.05	3.99	5.5	5.5	6.9	6.9	8.7	8.7	8.7
CMI15	$y = 0.0365x + 0.4982$	$R^2 = 0.9907$	t (dak):	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240	260
			v (ml) :	---	---	1.94	1.94	2.57	3.21	3.87	4.51	5.25	5.25	5.99	6.20	6.20
CMI20	$y = 0.0223x + 0.4516$	$R^2 = 0.9285$	t (dak):	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240	260
			v (ml) :	---	---	1.91	2.55	3.01	3.01	3.01	3.61	3.61	3.61	3.61	3.61	3.61
CMI25	$y = 0.0149x + 1.1959$	$R^2 = 0.9376$	t (dak):	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240	260
			v (ml) :	---	---	1.91	2.55	3.01	3.01	3.01	3.61	3.61	3.61	3.61	3.61	3.61

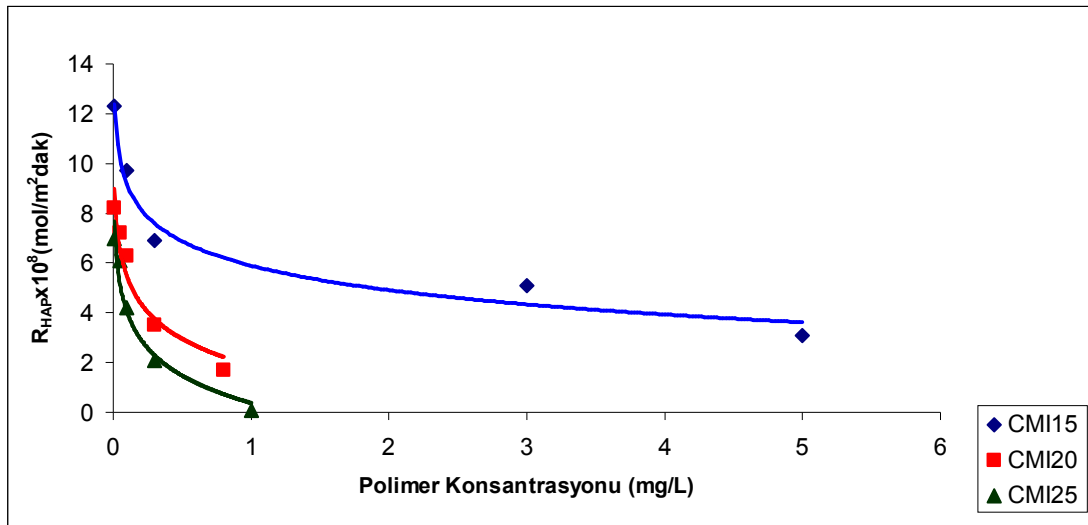
*Polimer kullanılan deneyler için ilk 40 dakikaya kadar eklenen hacimler hesaplanmamıştır.

HAP aşısı kristali üzerinde kristal büyümesi deneylerinde elde edilen hız değerleri Çizelge 6.11’de verilmiştir.

Çizelge 6.11 Farklı karboksimetilasyon derecelerindeki CMI’nın HAP kristalizasyonuna etkisi

Polimer	Polimer Konsantrasyonu (mg/L)	$R_{HAP} \times 10^8$ (mol/m ² dak)
Katkı maddesi olmadan	---	13.2
CMI15	0.01	12.3
	0.1	9.7
	0.3	6.9
	3.0	5.0
	5.0	3.2
CMI20	0.01	8.2
	0.05	7.2
	0.1	6.3
	0.3	3.5
	0.8	1.7
CMI25	0.01	7.0
	0.05	6.1
	0.1	4.2
	0.2	3.0
	0.3	2.1
	1.0	0.08

Şekil 6.16’da reaksiyona eklenen katkı maddesi konsantrasyonu etkisi ile reaksiyon hız değişimi görülmektedir.

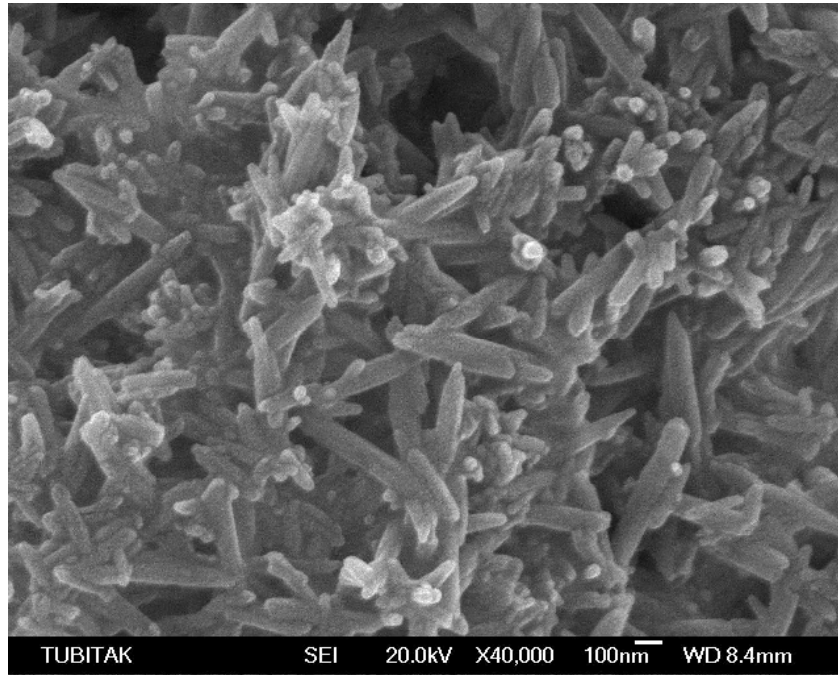


Şekil 6.16 Katkı maddesi konsantrasyonuna göre hesaplanan hız değerleri

0.01 ppm CMI15 varlığında yaptığımız çalışmada hız değeri 12.3×10^{-8} mol/m²dak iken bu değer CMI20 polimeri için 8.2×10^{-8} mol/m²dak, CMI25 polimeri için 7×10^{-8} mol/m²dak olarak hesaplanmıştır. 0.1 ppm CMI15 varlığında hız değeri 9.7×10^{-8} mol/m²dak, CMI20 varlığında 6.3×10^{-8} mol/m²dak, CMI25 varlığında ise 4.2×10^{-8} mol/m²dak olarak hesaplanmıştır. Şekil 6.16'dan görüldüğü gibi katkı maddesi konsantrasyonu ve substitusyon derecesi ile hız ters orantılı olarak değişmektedir. Bu durumda yüksek konsantrasyonlu inülin kullanımı reaksiyonu yavaşlatıcı etki göstermektedir.

6.3.3 Elektron tarama mikroskobu sonuçları ve kristal boyut analizi

Katkı maddelerinin eklenmesi, reaksiyon sırasında çekirdek oluşumunu ve özelliklerini etkileyebilir. Farklı polimerizasyon derecesindeki katkı maddelerinin eklenmesi ile oluşan kristallerin SEM fotoğrafları bölüm 6.3.1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Yapılan FT-IR analizi ile incelenen bu örneklerin HAP kristal yapısının değişmediği, SEM sonuçlarına göre ise kristal boyutunun etkilendiği görülmektedir. Şekil 6.17'de HAP aşısı kristallerinin SEM fotoğrafı görülmektedir. Bu fotoğraftan elde edilen verilere göre kristallerin boyutları 343 nm boyutunda ve 74 nm eninde olarak hesaplanmıştır.



Şekil 6.17 HAP aşısı kristali SEM fotoğrafı

Elektron tarama mikroskobu kullanılarak yapılan çalışmada SEM fotoğraflarından hesaplanan kristal boyutları aşağıda Çizelge 6.12'de belirtilmiştir. Buradan görüldüğü üzere polimerizasyon derecesi arttıkça boyut önemli ölçüde azalmaktadır.

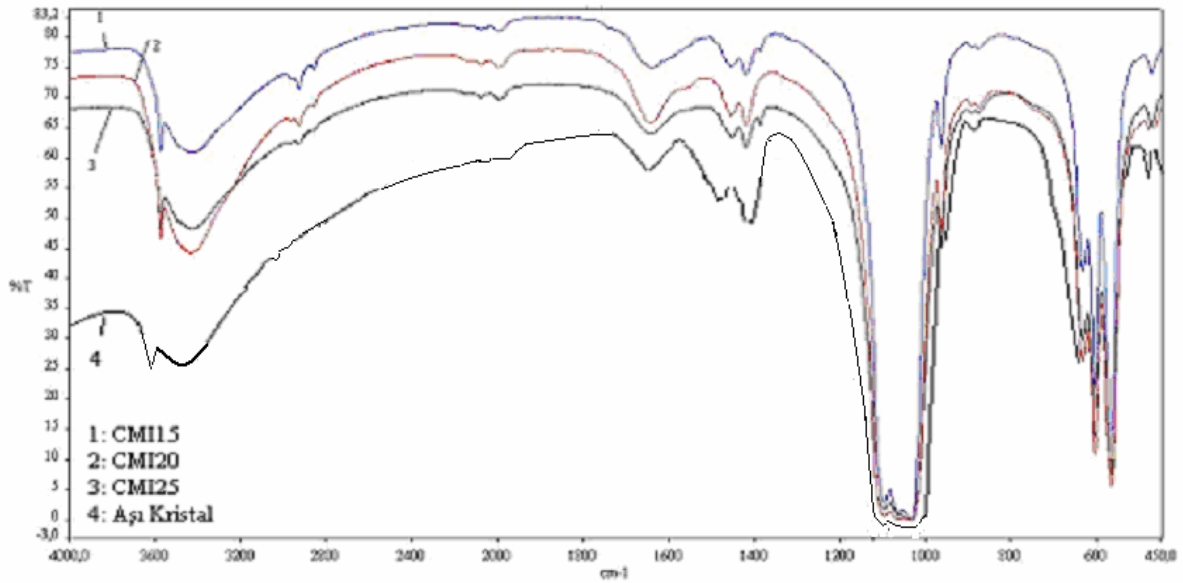
Çizelge 6.12 CMI polimeri varlığında elde edilen kristallerin boyut analizi

Polimer	Boy (L) (nm)	En (W) (nm)	L/W
Saf HAP	343	74	4.63
CMI15 (0.1 ppm)	304	66	4.61
CMI25 (0.1 ppm)	227	62	3.66

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

Çizelge 6.12’den görüldüğü üzere polimer substitusyon derecesi ile kristal boy ve eninde belirgin bir azalma görülmektedir.

Şekil 6.18’de 0.1 ppm farklı substitusyon derecelerindeki katkı maddesi kullanılarak elde edilen kristallerin FT-IR spektrumları birlikte verilmiştir.



Şekil 6.18 0.1 ppm katkı maddesi CMI eklenerek oluşan kristaller için FT-IR spektrumları

3400 cm^{-1} civarında su moleküllerinden kaynaklanan geniş bir pik görülmektedir. Yaklaşık 3570 cm^{-1} civarındaki zayıf pik ise HAP kristalindeki O-H grubunu göstermektedir. 1090-1030 cm^{-1} arasında PO_4^{3-} grubunun titreşimi ve 600-560 cm^{-1} arasında orta şiddette O-P-O bağının üçlü bir deformasyon titreşimi görülmektedir. 961 cm^{-1} civarındaki zayıf pikler ise HPO_4^{2-} grubunu belirtmektedir. 630 cm^{-1} civarında görülen pik, OH^- grubuna ait titreşimdir.

1600 cm⁻¹ civarında görülen zayıf titreşim CO₃²⁻ gruplarının varlığını gösterir. Bu ortamdaki CO₂²⁻'nin tam olarak uzaklaştırılmadığını belirtmektedir (Doğan, 2005). Şekil 6.18'de FT-IR spektrumlarında görüldüğü gibi farklı polimer varlığında elde edilen kristal yapısında bir değişiklik görülmektedir. Bu bize polimerlerin kristal yapısına girmediğini ve sadece yüzey adsorpsiyonu ile kristalizasyonu engellediğini göstermektedir.

Farklı substitusyon derecelerindeki CMI katkı polimeri eklenen deneyler için bulunan hız değerlerinde belirgin bir oranda azalma görülmektedir. Hız değerlerinin katkı maddesi konsantrasyonu ve substitusyon derecesi ile ters orantılı olarak değiştiği görülmektedir. Beklenen daha etkili bir sonuç alınması gereken yüksek konsantrasyon için, daha düşük bir hızdır ve deneyler sonucu bu azalış kanıtlanmıştır. Ayrıca yüksek substitusyon derecesi ile de katkı maddesi etkinliği artmaktadır ve burada da beklenen şekilde hızı azaltıcı bir etki görülmektedir. Polimer varlığının kristal büyüme hızını yavaşlatmasının nedeni polimerin kristal büyüme bölgeleri üzerine adsorbe olması ile açıklanmaktadır.

6.4 Kinetik Sonuçların Langmuir Adsorpsiyon Modeli ile Açıklanması

HAP kristalizasyon prosesi günümüze kadar pek çok araştırmacı tarafında çalışılan bir konudur. Araştırmacılar inhibitörün kristalizasyon engelleyici etkisini kristal yüzeyindeki aktif büyüme bölgelerine adsorpsiyonu olarak açıklamışlar ve kinetik sonuçların Langmuir adsorpsiyon modeline uygunluğunu göstererek bunu doğrulamışlardır (Doğan, 2005).

Katkı maddesi olarak eklenen polimerlerin kristalde aktif bölgelere adsorpsiyonu ile kristalizasyonu engellediğini gösteren eşitlik, denklem (6.5) ile verilmiştir. Bu eşitliğe göre düşük polimer konsantrasyonunda $R_0/(R_0-R_i)$ ile $1/C_i$ arasında grafik çizilirse lineer bir bağıntı olduğu görülür (Şekil 6.19).

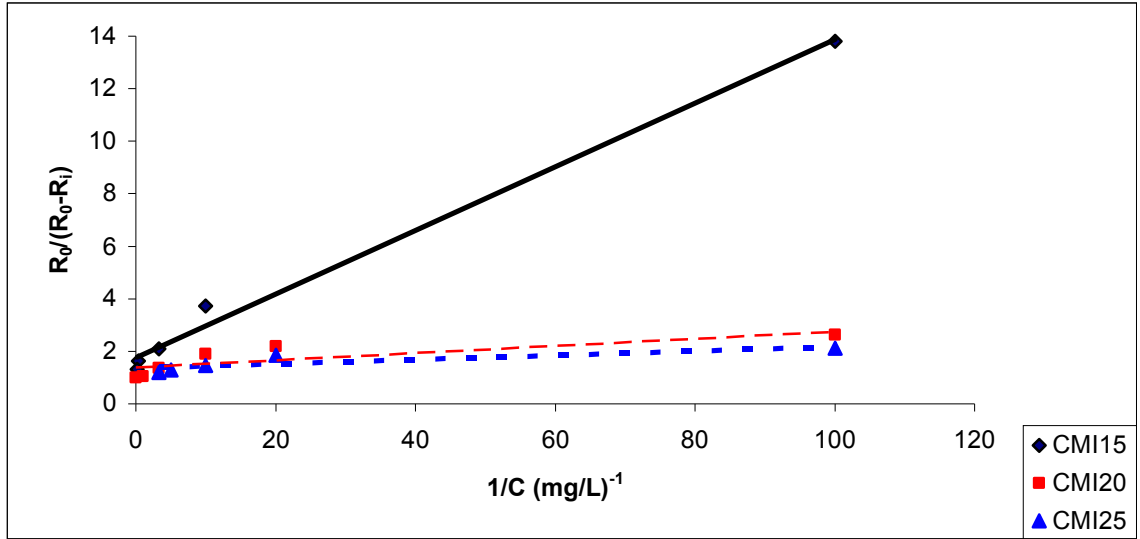
$$\frac{R_0}{R_0 - R_i} = 1 + \frac{1}{k_{aff}} \frac{1}{C_i} \quad (6.5)$$

R_0 : Katkı maddesi kullanılmadan gerçekleşen reaksiyon hızı (mol/m²dak)

R_i : Polimer varlığında kristalizasyon hızı (mol/m²dak)

k_{aff} : Afinite sabiti (L/mg)

C_i : Polimer konsantrasyonu (mg/L)



Şekil 6.19 Langmuir adsorpsiyon modeli ile HAP kristalizasyonuna polimer konsantrasyonunun etkisi

Katkı maddesi olarak farklı substitusyon derecelerindeki polimerlerin kullanıldığı deneyler sonucu elde edilen kristallerin Şekil 6.19'daki doğruların eğimlerinden her bir polimer için afinite sabitleri hesaplanmış ve Çizelge 6.13'de verilmiştir. Bu değerlere göre en yüksek değer, CMI25 için 121.95 (L/mg) olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç düşük konsantrasyonlarda CMI25'in daha az substitusyon derecesine sahip olan CMI20 ve CMI15'ten daha etkili olduğunu göstermektedir. Etkinlik sırası; CMI25>CMI20>CMI15 şeklindedir.

Çizelge 6.13 HAP kristalizasyonu için hesaplanan afinite sabitleri

Polimer	k_{aff} (L/mg)
CMI25	121.95
CMI20	76.33
CMI15	8.23

6.5 Scherrer Denklemi ile Boyut Analizi

Scherrer denklemi daha çok katı fazlar için X-Ray analizinde kullanılır. Pik genişliğinden yola çıkılarak kristal boyutu hesaplanması sağlanır. Geniş kristal boyutunda keskin pikler görülür. Scherrer denklemi (6.6) şeklinde ifade edilir.

$$D = \frac{K\lambda}{B \cos \theta} \quad (6.6)$$

D: Kristal boyu (nm)

K: Scherrer sabiti (HAP için 0.9)

λ : Dalga boyu (1.5405 Å)

B: Spesifik faz piki dalga genişliği (rad)

θ : Pik merkez açısı

X-Ray ışını analizlerine göre polimer CMI15, CMI20 ve CMI25 için elde edilen değerler bölüm 6.3.1’de verilmiştir.

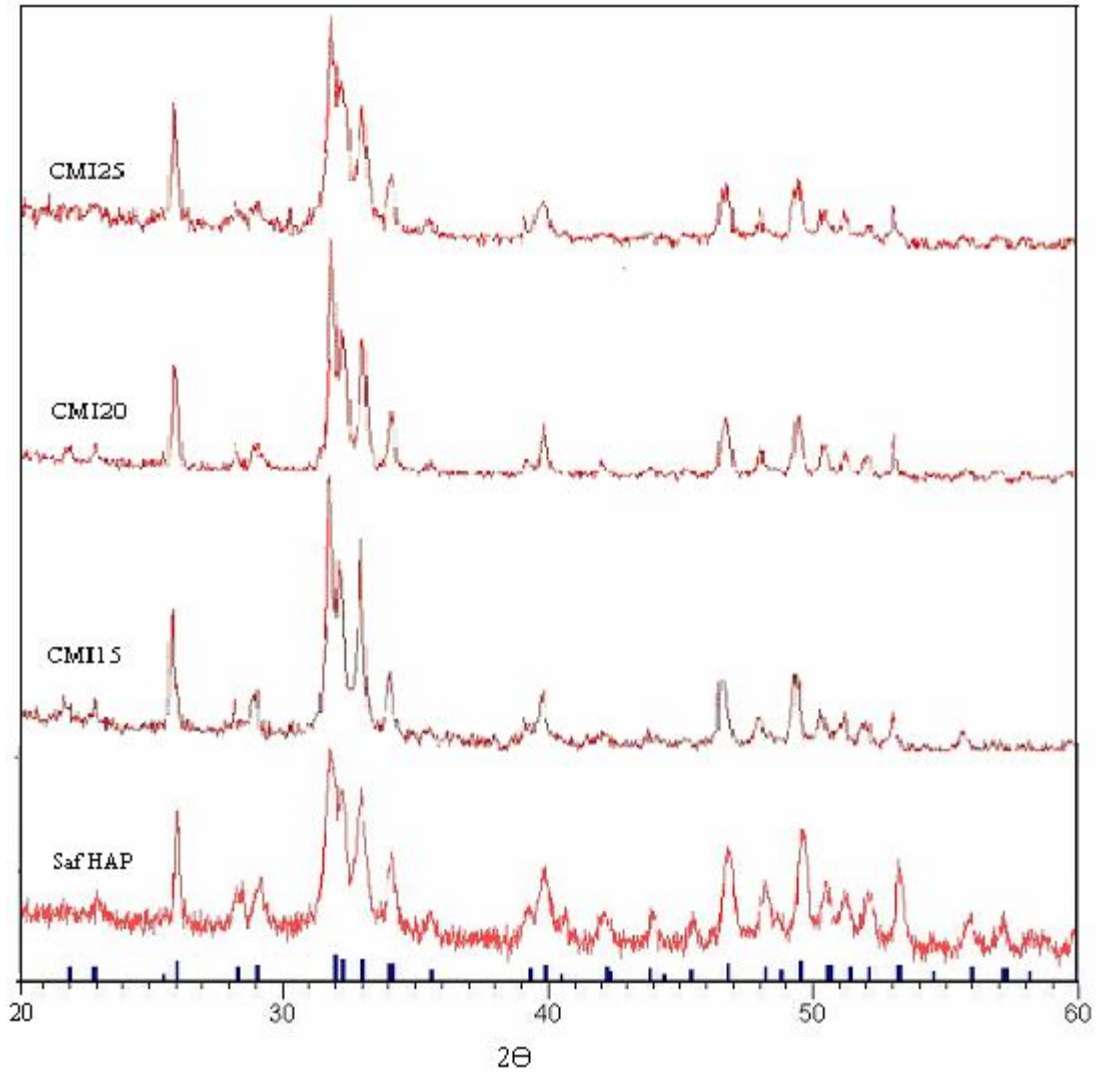
Değerler 0.1 ppm konsantrasyonda farklı karboksilasyon derecesindeki polimerler varlığında hesaplanmış ve aşağıda Çizelge 6.14 elde edilmiştir. Artan karboksilasyon derecesi ile kristal boyunda azalma olduğu görülmektedir.

Çizelge 6.14 Scherrer Denklemi ile Boyut Analizi

	$1/B_{002}$	L_{002} (nm)	$1/B_{300}$	L_{300} (nm)	L_{002}/L_{300}
Aşı Kristal	10.16	83	8.47	30	2.76
CMI15	6.77	55.21	5.08	42.09	1.31
CMI20	5.08	41.42	4.06	33.67	1.23
CMI25	5.08	41.42	4.06	33.67	1.23

*L: Kristal boyu

Artan substitusyon derecesi ile, genel olarak azalan kristal boyutundaki yapılar oluştuğu görülmektedir. Dolayısı ile bu sonuçlara göre artan polimerizasyon derecesi, kristalizasyon hızını azaltırken kristal yapısını da etkilemekte ve genel olarak kristal boyutunu küçültmektedir. L_{002}/L_{300} değerleri ise kristalinitenin azaldığını göstermektedir. Şekil 6.20’de boş ve 0.1 ppm polimer varlığında X-ışını analizleri görülmektedir. Benzer pikler analiz sonuçlarında görülmektedir.



Şekil 6.20 Boş ve 0.1 ppm polimer varlığında X-ışını analizleri

7. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

HAP kristalizasyonunda kristallerin boyutu, elde edilen ürünün kullanılabilirliği ve özelliklerini etkileyen önemli bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Kristal boyutunu kontrol etme anlamında kullanılan katkı maddelerinin, kristalizasyon prosesini yavaşlattığı yapılan çalışmalar sonucu görülmüştür.

Biyolojik mineralizasyon ile canlılarda kalsiyum türevleri ve bunlardan biri olan HAP çökmesi ile sert doku oluşumu görülmektedir. Bu çökme, kristal şeklini, büyüklüğünü ve özelliklerini kontrol eden maddelerin etkisinde gerçekleşmekte, kimi çökmeyi hızlandırırken kimisi de yavaşlatmaktadır. Ayrıca kristalizasyon prosesi ile farklı konsantrasyonlardaki safsızlık giderimi son dönemlerde üzerinde sıkça çalışılan konular arasındadır. Bu safsızlıklar kristalizasyon yöntemi ile çöktürülerek çeperlerde oluşabilecek istenmeyen maddelerin ortamdan uzaklaştırılması sağlanır. HAP birim hücrelerini oluşturan ve birçok proseste sık rastlanan Ca^{2+} , OH^- ve PO_4^{3-} gruplarının birleşip çökmeleri bu gibi durumlarda istenmez. HAP kristalizasyonunun kontrol altına alınması istenen özelliklerin sağlanması açısından önemlidir.

Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda farklı substitusyon derecesindeki CMI'nın HAP kristalizasyon hızını etkilediği görülmüştür. Substitusyon derecesi en düşük olan CMI15 polimeri eklendiğinde reaksiyon hızının, hiçbir katkı maddesi kullanılmadığı durumdaki reaksiyon hızına göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Buna göre CMI polimeri varlığında kristalizasyon hızının yavaşladığı gözlemlenmiştir. CMI substitusyon derecesinin artması ile kristalizasyon hızının yavaşladığı gözlenmiştir. Aynı şekilde polimerin konsantrasyonunun artması da kristalizasyon hızını yavaşlatmıştır.

Reaksiyon gecikme zamanının karşılaştırılması için yapılan deneyler sonucu ise aynı kalsiyum konsantrasyonunda CMI katkı polimerinin konsantrasyonu arttıkça kristalizasyon reaksiyonu başlama zamanı gecikmektedir. Aynı şekilde aynı konsantrasyonundaki CMI polimeri kullanıldığında ise substitusyon derecesi arttıkça reaksiyon gecikme zamanının arttığı gözlenmiştir.

Bu çalışmalar sonucu, CMI polimerinin HAP kristalizasyon hızını engelleyici bir etkisi olduğu görülmüştür.

CMI katkı maddesi kullanılan deneyler sonucu oluşan kristal morfolojisinde değişiklik olmadığı ancak kristal yapısının etkilendiği görülmüştür.

Yapılan SEM analizlerine göre CMI varlığında oluşan kristal boy ve eninde saf HAP kristallerine göre azalma görülmüştür. Azalma CMI substitusyon derecesi ve konsantrasyon artışı ile ters orantılı değişmiştir. En küçük kristal boyut oranı (L/W) ve kristal boyu (L) CMI25 varlığında elde edilmiştir. XRD analiz verileri kullanılarak hesaplama yapılan Scherrer denkleminde göre bu azalış doğrulanmıştır.

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

Langmuir adsorpsiyon modelinden hesaplanan afinite sabitlerine göre polimerler HAP kristalizasyonuna etkisi bakımından sıralanırsa; CMI25>CMI20>CMI20 şeklinde verilebilir.

KAYNAKLAR

- Baykara, M.Z., Özkan, T., İpekoğlu, M. ve Altıntaş, S., (2005), “Hidroksiapatit Üretimi İçin Dana Femuru Kesme Yüzey Alanının Teorik Maksimizasyonu”, Boğaziçi Üniversitesi, İstanbul.
- Doğan, M., (2005), “Çevre Dostu Kimyasal Üretim Teknikleri”, Kimya Teknolojileri, Hacettepe Üniversitesi, 59.
- Doğan, Ö., (2005), “Nano Boyutlu Hidroksiapatit Kristalizasyonunun Polielektrolitlerle Kontrolü” Doktora Tezi, YTÜ, İstanbul.
- Durcilene, A.S., Regina, C.M., Judith, P.A., Ana, C.F., Jeanny, S. ve Haroldo, C.B., (2004), “Carboxymethylation of Cashew Tree Exudate Polysaccharide”, Journal of Carbohydrate Polymers, 58: 163-171.
- Dorine, L.V., Joop, A.P., Herman, V.B. ve Gerda, M.V.R., (1995), “Carboxymethyl Inulin: A New Inhibitor for Calcium Carbonate Precipitation”, Journal of Jaocs, 73:55-62.
- Franck, A., (2002), “Technological functionality of inulin and oligofructose”, British Journal of Nutrition, 87: 287-291.
- Ilyaskarov, A. ve Nusret, A., (2003), “Yüzey Potansiyelinin Sitrik Asitin Kristalizasyon Kinetiğine Etkisi”, İTÜ Mühendislik Dergisi, 2: 3.
- İpekoğlu, M., Gören, Ş., İpek, M., Gümüşpala, Ş. ve Altıntaş, S., (2004), “Hidroksiapatit Üretiminde Farklı Yöntemlerin Karşılaştırılması”, Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Kongresi, İstanbul.
- Johannsen, F.R., (2002), “Toxicological Profile of Carboxymethyl Inulin”, Journal of Food and Chemical Toxicology, 41:49-59.
- Kealley, C., Elcombe, M., Riessen, A. ve Ben-Nissan, B., (2006), “Development of Carbon Nanotube-Reinforced Hydroxyapatite Bioceramics”, Journal of Physica B, 385-386, 496-498.
- Koutsoukos, P.G. ve Spanos, N., (2001), “Hydroxyapatite Precipitation on a Carboxylated Vinyl Chloride - Vinyl Acetate Copolymer”, Journal of Science, 36: 573-577.
- Koutsoukos, P.G., (1980), “Kinetics of Precipitation of Hydroxyapatite from Aqueous Solutions”, Doktora Tezi, State University of New York.
- Kurple, K., (1999), “Environmentally-Friendly Polymer Replaces Petroleum-Based Resins”, Inventions & Innovation Program, Washington DC.
- MINEQL+ Chemical Equilibrium Modeling System Ver. 4.5
- Mullin, J.W., (1993), “Crystallization”, Butterworth-Heinemann, Oxford.
- Nilüfer, D., ve Boyacıoğlu, D., (2003), “Süt Ürünlerinde Diyet Liflerinin İçeriği Olarak Kullanımı”, Süt Ürünlerinde Yeni Eğilimler Sempozyumu, İzmir.
- Öner, M., Doğan, Ö. ve Öner, G., (1998), “ The Influence of Polyelectrolytes Architecture on Calcium Sulfate Dihydrate Growth Retardation”, Journal of Crystal Growth, 186: 427-437.
- Peters, J.A. ve Bekkum, G., (1996), “Carboxymethyl Inulin: A New Inhibitor for Calcium Carbonate Precipitation”, Journal of The American Oil Chemists' Society, 73:1.

Robert, W.R., Peter, G.W., Lawrence, B.R. ve Kenneth G.M., (1985), "Inhibition of Hydroxyapatite Crystal Growth by Bone-Specific and Other Calcium Binding Proteins", Journal of Biochemistry, 25: 1176-1180.

Sung, Y.P., Abigail, K.R., Lytton, J., Byeongdu, L., Steven, W., George, C.S. ve Chad, A.M., (2007), "DNA-Programmable Nanoparticle Crystallization", Journal of Nature, 451: 553-556.

Van, L.J., Coussement, P., Leenheer, L., Hoebregs, H. ve Smits, G., (1995), "On the Presence of Inulin and Oligofructose as Natural Ingredients in the Western Diet", Journal of Food Engineering, 35: 525-552.

Verraest, D.L., Peters, J.A., Kuzee, H.C., Raaijmakers, H.W.C. ve Bekkum, H., (1997), "Distribution of Substituents in O-carboxymethyl and O-cyanoethyl Ethers of Inulin", Carbohydr. Res. 302, 203-212.

Wang, F.W., Amis, E.J., Eidelman, N., Deng, Y., Yamada, K.M. ve Kohn, J., (2007), "Combinatorial Methods for Rapid Screening of Biomaterials", Program of Biomaterials, 26: 10.

[1] http://www.google.com.tr/search?hl=tr&rlz=1T4ADBFenTR232TR232&q=in%C3%BClin&meta=lr%3Dlang_tr

[2] <http://www.scientificpsychic.com/fitness/inulin.gif>

[3] http://www.pubmedcentral.nih.gov/pagerender.fcgi?artid=1215175&pageindex=2#_page

[4] <http://www.CBH Qingdao Co., Ltd.>

[5] http://img2.blogcu.com/images/s/i/f/sifalicaylar/hindiba_ufak.jpg

[6] <http://www.chemistry.upatras.gr/studs/sotk/hap.htm>

[7] <http://www.biltek.tubitak.gov.tr/bdergi/yeniufuk/icerik/biyomalzemeler.pdf>