

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MCF-7 MEME KANSERİ HÜCRELERİNE MUAMELE
EDİLECEK SOĞUK PLAZMA SİSTEMİNİN TASARLANMASI**

Sevde Nur KUTLU

**Danışman
Doç. Dr. Ali GÜLEÇ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
ISPARTA - 2018**



© 2018 [Sevde Nur KUTLU]

TEZ ONAYI

Sevde Nur KUTLU tarafından hazırlanan "MCF-7 Meme Kanseri Hücrelerine Muamele Edilecek Soğuk Plazma Sisteminin Tasarlanması" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak başarı ile savunulmuştur.

Danışman

Doç. Dr. Ali GÜLEÇ
Süleyman Demirel Üniversitesi



Jüri Üyesi

Doç. Dr. Pınar ASLAN KOŞAR
Süleyman Demirel Üniversitesi



Jüri Üyesi

Doç. Dr. Halil GÖKCE
Giresun Üniversitesi



Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Yasin TUNCER

.....

TAAHHÜTNAME

Bu tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek tezde yer aldığını beyan ederim.

Sevde Nur KUTLU



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	4
2.1. Plazmanın Tanımı ve Tarihçesi.....	4
2.2. Plazmanın Sınıflandırılması	6
2.3. Atmosferik Basınç Plazma Sisteminin Oluşturulması	8
2.3.1. Atmosferik basınçta plazmanın etki mekanizması.....	13
2.3.2. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin önemi	17
2.4. Atmosferik Basınç Plazmanın Biyomedikal Uygulamaları	22
2.4.1. Sterilizasyon ve dekontaminasyon	24
2.4.2. Yara tedavisinde kullanımı	25
2.4.3. Kanser ve tümör tedavisi.....	27
3. MATERYAL VE METOT	31
3.1. Materyal	31
3.2. Metot	33
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	37
4.1. 1-2 mm İç Çapa Sahip Seramik Tüp, kHz Voltaj, He Gazı APP Bulguları.	37
4.2. 1 mm İç Çapa Sahip Cam, Seramik Tüp, kHz Voltaj, Ar Gazı APP Bulguları.....	42
4.3. Reaksiyon Tahmini, Uyarma Sıcaklığı ve Elektron Yoğunluğu Bulguları .	47
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
KAYNAKÇA	54
ÖZGEÇMİŞ.....	62

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

MCF-7 MEME KANSERİ HÜCRELERİNE MUAMELE EDİLECEK SOĞUK PLAZMA SİSTEMİNİN TASARLANMASI

Sevde Nur KUTLU

Süleyman Demirel Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ali GÜLEÇ

Bu tez çalışmasında meme kanseri hücrelerine uygulamada kullanılabilecek bir atmosferik basınç soğuk plazma kalem sistemi tasarlanmış ve plazma optik emisyon spektroskopisi yöntemiyle incelenmiştir. Başka bir deyişle, hücresel çalışmaya geçmeden önce kullanılabilecek sistemin tasarlanması amaçlanmıştır.

Atmosferik basınçta, argon ve helyum gazlarının, 1-5 L/dk farklı akış hızlarında, plazma kalem sistemi kullanılarak deşarjları elde edildi. Bu amaçla 1-2 mm iç çapa sahip seramik ve cam tüpler kullanıldı. Deşarj için kHz ve darbeli doğru akım güç kaynakları kullanıldı. Elde edilen plazmalar optik emisyon spektrumlarıyla (OES) ile analiz edildi.

3 cm'ye kadar ulaşabilen helyum ve 2 cm'ye kadar ulaşabilen argon plazmalar üretildi. Hücre çalışmalarında önemli olan (309 nm) OH ve (282,9 nm) NO radikalleri OES lerden tespit edildi. Bu reaktif türelere ait dalga boyu şiddetleri karşılaştırıldığında, 3 L/dk ve üstü akış hızlarının kanser hücrelerine uygulama için daha etkili olacağı görüldü. Ayrıca çalıştırılan plazma kalem sisteminde, aynı güç kaynağıyla (7 kV, 50 kHz) elde edilen helyum plazmanın üretebildiği reaktif türler bakımından argon plazmadan daha etkili bir tedavi sunacağı belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Atmosferik basınç soğuk plazma, helyum, argon, yalıtkan engel deşarjı, optik emisyon spektroskopisi, kanser.

2018, 62 sayfa

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

DESIGN OF COLD PLASMA SYSTEM TO BE TREATED TO MCF-7 BREAST CANCER CELLS

Sevde Nur KUTLU

**Süleyman Demirel University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biomedical Engineering**

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ali GÜLEÇ

In this thesis study, an atmospheric pressure cold plasma pencil system which can be used for breast cancer cells was designed and plasma examined by optical emission spectroscopy. In other words, it is intended to design a system that can be used before going to cellular work.

At atmospheric pressure, discharges of argon and helium gases were obtained using the plasma pen system at different flow rates of 1-5 L / min. Ceramic and glass tubes with an inner diameter of 1-2 mm were used for this purpose. For discharge, kHz and pulsed direct current power supplies were used. The resulting plasmas were analyzed by optical emission spectra (OES).

Helium reaching up to 3 cm and argon plasmas reaching up to 2 cm were produced. The OH radicals (309 nm) and (282,9 nm) NO radicals which were important in cell studies were detected from OES. When the wavelength intensities of these reactive species were compared, it was observed that flow rates of 3 L / min and above were more effective for application to cancer cells. It was also found that in the operated plasma pencil system, the helium plasma obtained with the same power source (7 kV, 50 kHz) would provide a more effective treatment than the argon plasma for the reactive species produced by the plasma.

Keywords: Atmospheric pressure cold plasma, helium, argon, dielectric barrier discharge, optical emission spectroscopy, cancer

2018, 62 pages

TEŞEKKÜR

Tezi yazma sürecinde bana yardım etmede oldukça cömert ve sabırlı davranan, tüm metni okuyup yorumlarını ve önerilerini paylaşma inceliği gösteren ve karşılaştığım zorlukları bilgi ve tecrübesi ile aşmamda yardımcı olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Ali GÜLEÇ’e teşekkür ediyorum ve saygımı sunmuş olmayı diliyorum.

Araştırmayı yapıp tamamlayabilmem için sahip olduğu imkânları sunan ve plazma fiziği bilgisi açısından çok az dengi bulunan PLAZMATEK şirketi kurucusu Prof. Dr. Lütfi ÖKSÜZ’e teşekkürlerimi sunuyorum.

Akademik çalışma hayatı için beni yönlendirmesinin yanı sıra, bir süre için çok ihtiyaç duyduğum teşviki sağlayan ve gerektiğinde fikirlerine başvurmak için kıymetli vaktini aldığım değerli hocam Prof. Dr. M. NAZIROĞLU’na teşekkür ediyorum.

Araştırmayı tamamlarken her aşamada yanımda ve yardımcı olan sevgili arkadaşım Fazilet CANATAN’a teşekkür ediyorum.

PLAZMATEK ekibinden, Orkun, Emre, Ferhat ve Emir,’e yardımları için teşekkür ediyorum.

5054-YL2-17 No’lu Proje ile tezimi maddi olarak destekleyen Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı’na teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleşmesinde 117S474 numaralı proje ile maddi destek sağlayan TÜBİTAK’a teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca beni yalnız bırakmayan, yıllarca gösterdikleri sevgi ile bana manevi destek sağlayan ve en önemlisi araştırma yapmamı mümkün kılacak belki çok sıradan şartları bile oluşturmadaki katkılarından dolayı aileme sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunuyor ve bir gün haklarını ödeyebilmeyi umuyorum.

Son olarak yüksek lisans eğitimim boyunca bana destek olan burada tek tek sayabileceğimden daha fazla insana teşekkür borçluyum. Dahası, literatür kısmında kaçınılmaz olarak pek çok araştırmacının çalışmalarına başvurdum. Yetersiz olsa bile, “kaynaklar” kısmında bu borcu yerine getirmiş olmayı umuyorum.

Sevde Nur KUTLU
ISPARTA, 2018

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Maddenin dört hali.....	4
Şekil 2.2. Plazmaların sınıflandırılması	6
Şekil 2.3. Korona deşarjın şematik gösterimi	9
Şekil 2.4. DBD sistemi, düzlemsel ve silindirik elektrot düzenlemelerinin şematik gösterimi.....	10
Şekil 2.5. Yaklaşık ölçeklerde çizilen APPJ şematik gösterim.....	11
Şekil 2.6. Plazma kalemin şematik gösterimi	12
Şekil 2.7. Atmosferik basınç plazma kaynaklarının elektron sıcaklığı ve elektron yoğunluğuna göre sınıflandırılması.....	13
Şekil 2.8. Plazma ve canlı dokular arasındaki etkileşimde çeşitli aşamalar ve önemli bileşenler	15
Şekil 3.1. kHz, darbeli DC güç kaynaklarının resmi, a) ön yüz, b) yan yüz ve kHz, darbeli DC, akış hızı ayar alanı.....	31
Şekil 3.2. Argon (sol) ve Helyum (sağ) gazları	32
Şekil 3.3. LR1-B optik emisyon spektrum cihazı	32
Şekil 3.4. 3D hareket düzlemi	33
Şekil 3.5. Plazma kalem sisteminin 2D şematik gösterimi.....	33
Şekil 3.6. kHz güç kaynağı kullanılarak He ve Ar gazları için 1-2 mm iç çapa sahip cam ve seramik tüplerinde oluşturulan plazmaların elektrot düzenlemeleri.....	34
Şekil 3.7. a) 1 mm seramik tüpte oluşturulan He plazma b) plastik kılıf içinde 3D hareket düzlemine sabitlenmiş hali c) 3 cm uzunluğunda He plazma.....	34
Şekil 3.8. Darbeli DC güç kaynağı kullanılarak He ve Ar gazları için 1-3 mm iç çapa sahip cam tüpünde oluşturulan plazmaların elektrot düzenlemeleri.....	35
Şekil 3.9. Darbeli DC, 0,6 mm çaplı 10 cm uzunluğunda bakır elektrot, 3 mm cam tüp kullanılarak oluşturulan He plazmanın resmi	35
Şekil 3.10. Spektrum alırken nozul -fiber optik - örnek arasındaki mesafe.....	36
Şekil 4.1. 1 mm iç çapa sahip seramik tüpte farklı akış hızlarında He gazı kullanılarak üretilen plazmalarda bazı reaktif türlerin şiddetlerinin karşılaştırılması.....	37
Şekil 4.2. 1 mm seramikte oluşturulan plazmanın 5 L/dk He akışında OES ölçümü, (NIST verileri; O I; uyarılmış O, O II; iyonlaşmış O, He I; uyarılmış He'dir)	39
Şekil 4.3. 2 mm seramik tüpte He gazı kullanılarak üretilen plazmaların bazı reaktif türlerin şiddetlerinin akış hızına göre karşılaştırılması	40
Şekil 4.4. 2 mm seramikte oluşturulan plazmanın 5 L/dk He akışında OES ölçümü, (NIST verileri; O I; uyarılmış O, O II; iyonlaşmış O, He I; uyarılmış He'dir)	41
Şekil 4.5. 1 mm iç çapa sahip cam tüpte farklı akış hızlarında Ar gazı kullanılarak üretilen plazmalarda bazı reaktif türlerin şiddetlerinin karşılaştırılması.....	42
Şekil 4.6. 1 mm seramik tüpte üretilen Ar plazmanın OES ölçümü	45
Şekil 4.7. 1 mm Ar-He plazmaların 5 L/dk akış hızında OES karşılaştırması....	46
Şekil 4.8. Önemli reaktiflerin akış hızı ve plazma türüne göre şiddet değerleri.	47
Şekil 4.9. Argon için Boltzmann yöntemi kullanılarak hesaplanan T_{exc}	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 4.10. Helyum için Boltzmann yöntemi kullanılarak hesaplanmış T_{exc} 49



ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 2.1. Frekans aralıklarına göre plazma tipleri	8
Çizelge 2.2. Önemli reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin listesi	19
Çizelge 2.3. Bazı bakteri, maya ve virüs türlerinin APP maruziyeti ve sonuçları.....	24
Çizelge 2.4. APP'nin bazı kanser hücre hattı uygulamalarının listesi	30
Çizelge 4.1. 1 mm iç çapa sahip seramik tüpte farklı akış hızlarında He gazı kullanılarak oluşturulan plazmalarda tespit edilen dalga boyları(pik şiddeti 5000'in üzerinde olanlar gösterilmiştir.)	38
Çizelge 4.2. 2 mm iç çapa sahip seramik tüpte farklı akış hızlarında He gazı kullanılarak oluşturulan plazmalarda tespit edilen dalga boyları (pik şiddeti 2000'in üzerinde olanlar gösterilmiştir.)	41
Çizelge 4.3. 1 mm iç çapa sahip cam tüpte farklı akış hızlarında Ar gazı kullanılarak oluşturulan plazmalarda tespit edilen dalga boyları ..	43
Çizelge 4.4. 1 mm iç çapa sahip seramik tüpte farklı akış hızlarında Ar gazı kullanılarak oluşturulan plazmalarda tespit edilen dalga boyları ..	44
Çizelge 4.5. 1 mm seramik He, 1 mm cam Ar ile oluşturulan plazmaların T_{exc} değerinin hesaplanması için kullanılan veriler	48
Çizelge 4.6. He ve Ar plazma için hesaplanan T_{exc} ve n_e değerleri	50
Çizelge 4.7. Reaktif türlere ait reaksiyon tahminleri	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A549	Akciğer adenokarsinoma hücre hattı
ACP	Atmosferik soğuk plazma
AGP	Atmosferik gaz plazma
ANTP	Atmosferik termal olmayan plazma
APC	Argon plazma koagülasyon
APP	Atmosferik basınç plazma
APPJ	Atmosferik basınç plazma jet
Ar	Argon
AuNP	Altın nano partikül
BrCa	Metastatik meme kanseri hücre hattı
CAP	Soğuk atmosferik plazma
CP	Soğuk plazma
CTE	Tam termodinamik denge
DNA	Deoksiribonükleik asit
DBD	Dielektrik bariyer deşarjı, yalıtkan engel boşalması
EM	Elektromanyetik
FE-DBD	Yüzen(floating) elektrot-dielektrik bariyer deşarjı
HCT-15	Kolon kanseri, kolorektal adenokarsinoma hücre hattı
He	Helyum
HepG2	Karaciğer kanseri hücre hattı
IL-6, IL8	İnterlökin 6, İnterlökin 8 genleri
LTE	Lokal termodinamik denge
MCF-7	Meme kanseri hücre hattı
MDA-MB-231	Metastatik meme kanseri hücre hattı
MSC	Mezenkimal kök hücreler
MW	Mikrodalga
NCI-H1299	Metastatik akciğer kanseri hücre hattı
n _e	Elektron yoğunluğu
non-TE	Termodinamik dengede olmayan
PAM	Plazma ile aktive edilmiş medyum
PAW	Plazma ile aktive edilmiş deiyonize su
PES	Poliethersülfon
PMJ	Plazma mikro jet
RNT	Reaktif nitrojen türleri
RONT	Reaktif oksijen ve nitrojen türleri
ROT	Reaktif oksijen türleri
SCaBER	Mesane kanser hücre hattı
SCC25	Dil, sküamöz hücre karsinomu
T98G	Beyin glioblastoma multiform kanser hücre hattı
T	Sıcaklık
U87	Beyin glioblastoma kanser hücre hattı
UV	Ultraviyole, morötesi

1. GİRİŞ

Kanser yüzyıllar önce olduğu gibi günümüzün de en önemli sağlık sorunlarından biridir. Araştırmalar, nüfusun sürekli yaşlanması, yaşama tarzı ve çevre faktörleri, teşhis ve tedavi yöntemlerindeki sınırlamalar vs. sebeplerle kanser hastalığının 2020 yılında 15 milyon, 2050 yılında ise 25 milyondan fazla yeni vaka sayısına ulaşacağını öngörmektedir (Hewitt vd., 2006; Cassileth vd., 2007). Bu rakamlar göz korkutucudur. Nitekim Türkiye’de en sık rastlanan ölüm sebepleri incelendiğinde ikinci sırada iyi ve kötü huylu tümörler yer almaktadır (TÜİK,2017). Kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinden sonra ikinci sırada meme kanseri gelmektedir. En sık rastlanan kanser türleri yaşa ve cinsiyete göre farklılık göstermekle birlikte, Türkiye’de, erkeklerde akciğer, bronş kanseri, kadınlarda ise meme kanseridir. Kadınlarda görülen meme kanseri her 4 kadın kanserinden birisi olmaya devam ederken, hayat boyu her sağlıklı 8 kadından birisi de risk altındadır (THSK,2017).

Tarihte ilk yazılı kanser vakası olan meme kanserine M.Ö. 3000’li yıllarda yazılan Edwin Smith papirüsünde (1862) rastlanır. Yazar, göğüste şişkin tümörün ciddi bir rahatsızlık olduğunu ve tedavisinin olmadığını belirtir (Hajdu, 2011). Bununla beraber günümüzde kanserden korunma yollarının bilinmesi, erken tanı yöntemleri, gelişmiş cerrahi ve etkili tıbbi tedavi yöntemleri, düzenli hasta takibi hastalara umut olmuş ve olmaya devam etmektedir. Sayılan bu sebeplerin hastanın sağ kalım süresini artırdığı bildirilmiştir (Hewitt vd., 2006).

Günümüzde kanser tedavisinde cerrahi tedavi, kemoterapi, radyoterapi, hormonal tedavi, immünoterapi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Ancak mevcut tedavilerle sağ kalım oranı artırılmasına rağmen istenilen düzeye ulaşamamıştır. Üstelik tedavilerin ciddi biyolojik, psikolojik, sosyoekonomik problemleri beraberinde getirmesi araştırmacıları yeni yöntemler geliştirmeye sevk etmiştir. Bu durum hasta için de aynıdır. Zorlu tanı ve tedavi süreci, baş etmesi zor kemoterapi ve radyoterapi yan etkileri, sağlığına tekrar kavuşamayacağı hissi ve umutsuzluk nedeniyle kanser hastaları mevcut tedavilerinin dışında tedavi arayışları içine girmiştir (Şahin, 2017).

İdeal bir anti kanser tedavisi, normal hücreler üzerinde sınırlı yan etkiye sahip, kanser hücreleri için sitotoksik olmalıdır. En sık başvuru kemoterapi ve

radoterapi gibi geleneksel tedavi yöntemlerindeki en büyük doğal sınırlama da budur; seçici olmayan tümör ablasyonu (Wang vd., 2013). Güvenli kanser tedavilerinin geliştirilmesi için yeni yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Bu anlamda “Plazma Tıp” bilimi kanser tedavisinde yeni ve umut verici bir yaklaşım olarak ortaya çıkmaktadır (Laroussi vd., 2015).

Plazma terimi genellikle maddenin dördüncü hali olarak adlandırılır ve serbestçe hareket edebilen yüklü parçacıklar, elektronlar ve pozitif iyonlar içeren bir iyonize gaz karışımıdır. Laboratuvar şartlarında bir gaz enerji aktarım yöntemlerinden biri kullanılarak plazmaya dönüştürülür ve tekstil, kimya, tıp, otomotiv, enerji vs. endüstrilerde sterilizasyon, yüzey modifikasyonu, dekontaminasyon, kesme vb. amaçlar için kullanılır. Sıklıkla tam termodinamik dengede (CTE) olan, lokal termodinamik dengede olan (LTE) ve termodinamik dengede olmayan (non-TE) plazmalar olarak sınıflandırılır (Fridman ve Kennedy, 2004). non-TE plazmalar literatürde çok farklı isimlerle anılır. Bunlara örnek olarak; atmosferik gaz plazma (AGP), atmosferik termal olmayan plazma (ANTP), atmosferik basınç plazma (APP), atmosferik soğuk plazma (ACP), soğuk atmosferik plazma (CAP), soğuk plazma (CP), düşük sıcaklık plazması (LTP) verilebilir. Hangi plazmanın ne tür uygulamada ne amaçla kullanılacağı plazmanın sahip olduğu özelliğe bağlıdır.

Bahsi geçen “Plazma Tıp”, atmosferik soğuk plazmanın biyomedikal uygulamaları ile ilgilenen bilim dalıdır. Bu tip plazmalar termal hasara sebep olmadan biyolojik sistemlere (hücre, doku, organ vs.) uygulanabilir (Laroussi vd., 2015). Örneğin dış yüzeylerinde yüzey modifikasyonu yaparak beyazlatma gibi etkiler elde etmek (Lee vd. 2010), kanserli hücreleri tahrip etmek (Mohades vd., 2014), yaraların iyileşmesini hızlandırmak bir anlamda sağlıklı hücrelerin çoğalmasını uyarmak (Xu vd., 2015), patojenleri çevreleyip sterilizasyon, dekontaminasyon, dezenfeksiyon gibi değişik etkiler elde etmek (Nishime vd., 2017) için ayarlanabilir.

Plazma, elektron, iyon, nötr atom, uyarılmış atom, foton, reaktif moleküler parçacıklar ihtiva etmektedir. İçerdiği reaktif oksijen ve nitrojen türleri (RONT) sayesinde biyolojik sistemlerde daha kompleks reaksiyonların başlatılmasına yahut yerine getirilmesine sebep olur. Örneğin lipidlerin peroksidasyonu, deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı, hücresel sinyallerin uyarılması (Laroussi vd., 2015). Çalışmalar

hem APP'nin hem de redoks ajanlarının RONT ürettiğini ve DNA hasarını uyardığını ve bu da hücrelerin apoptozuna neden olduğunu göstermiştir (Ishaq vd., 2014). Yani plazma ihtiva ettiği türler ile tümörlerde var olan spesifik genetik defektlerden yararlanarak kanser hücrelerinin ölümüne sebep olurken, toksik etkileri, metabolik yolları bozulmamış olan normal hücreler tarafından hafifletilir (Ishaq vd., 2014). Sağlıklı hücreler zarar görmeden kanser hücreleri tahrip edilmiş olur.

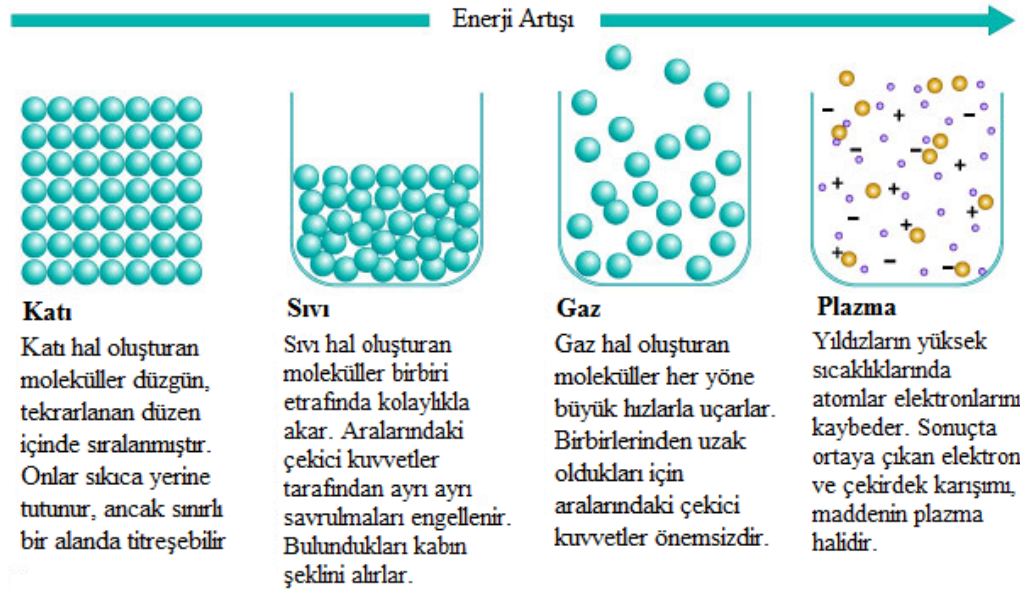
Laboratuvar şartlarında atmosferik soğuk plazma üretmek ve istenen etkiyi elde etmek için; plazmaya dönüştürülecek olan uygun bir gaz ya da gaz karışımı (Argon, Ar; Oksijen, O; Azot, N; Helyum, He vs.), uygulanacak gerilimin dalga türü (RF, radyo frekans; DC, doğru akım (kHz); Darbeli DC, Mikrodalga vb.), elektrotların seçimi (bakır [Cu], alüminyum [Al], titanyum [Ti] vb. malzeme; tel, halka, disk vb. şekilde), gazın içinden geçip plazmaya dönüşeceği yalıtkan tüp seçimi (cam, seramik, TEFLON, kuartz vb.) ayarlamaları yapılır.

Bu tez çalışması MCF-7 meme kanseri hücrelerini, sağlıklı hücrelere zarar vermeden tahrip etmek için Ar, He gazları, kHz, darbeli DC güç kaynakları, 1 mm ve 2 mm çaplarında seramik, cam tüp kullanılarak atmosferik basınç plazma sisteminin oluşturulmasını ve oluşturulan plazmaların spektrometrik karşılaştırılmasını içerir. Bu basamak oluşan plazmanın MCF-7 meme kanseri hücrelerinde öldürücü etki için kullanılıp kullanılamayacağının ön bilgisidir. Bunu yaparken atmosferik basınçta soğuk plazmanın biyomedikal uygulamalarına yani plazma tıp alanına genel bir bakış sunar.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Plazmanın Tanımı ve Tarihçesi

Plazma terimi genellikle maddenin dördüncü hali olarak adlandırılır. Sıcaklık arttıkça moleküller daha enerjik hale gelir ve dönüşürler; sırasıyla katı, sıvı, gaz ve plazma (Bkz. Şekil 1). Son aşamalarda, gazdaki moleküller, bir atom gazı oluşturmak için birbirinden ayrışır ve daha sonra serbestçe hareket eden yüklü parçacıklar, elektronlar ve elektronlarını kaybetmiş pozitif iyonları içeren bir iyonize gaz karışımı oluştururlar. Bu iyonize gaz karışımı, Langmuir'e atfedilen bir terim olan ve bariyer ve/veya elektrotlardan etkilenmeyen bir deşarj bölgesinin tanımlanacağı, plazma hali olarak adlandırılmıştır (Fridman ve Kennedy, 2004).



Şekil 2.1. Maddenin dört hali (Encyclopædia Britannica, 2011)

Plazma, rastgele yönlerde hareket eden elektronlar, iyonlar ve nötr parçacıkların karışımı ile karakterizedir ve ortalama **elektriksel olarak nötrdür** ($n_e \cong n_i$). Diğer bir deyişle net elektrik yükü sıfırdır (sanki yüksüz). Bununla beraber plazmalar bu serbest yük taşıyıcılarının varlığı sebebiyle elektiriksel olarak **iletken** (Fridman ve Kennedy, 2004). **Elektromanyetik (EM) alanlarla hem karşılıklı etkileşime** girer hem de kendisi EM alanlar oluşturur. Plazmayı gazdan ayıran en önemli üç özellik budur (Seshadri, 1993).

Plazmalar pratik uygulamalar için iki ana özellik sunar. Sıradan kimyasal yollarla üretilen sıcaklıklardan daha yüksek sıcaklık ve enerji yoğunluğuna sahip olabilirler. Ayrıca plazmalar sıradan kimyasal mekanizmalar kullanılarak elde edilemeyen veya imkânsız kimyasal reaksiyonları başlatabilen enerjik türler üretebilirler. Üretilen enerjik türler geniş bir spektrum kaplar, örneğin, elektronlar, iyonlar ve radikalleri kapsayan yüklü parçacıklar; reaktif atomlar (örn., O, F, vb.) gibi oldukça reaktif olan nötr türler, uyarılmış atomik haller; reaktif moleküler parçacıklar; ve farklı dalga boylu fotonlar. Plazmalar aynı zamanda malzeme yüzeylerinde fiziksel değişiklikleri de başlatabilir (Fridman ve Kennedy, 2004).

Tarihte, plazmalar ilk olarak 1850'lerin sonlarında "biyolojik" bir uygulamada kullanılmıştır. Siemens, ozon oluşturmak için bir dielektrik bariyer deşarjı kullanmış ve biyolojik kirleticilerden suyu temizlemek için ozon kullanmıştır. Bununla birlikte, plazma ve biyolojik hücreler arasındaki etkileşimi anlamak için, 1990'ların ortalarına kadar hiçbir sistematik araştırma yapılmamıştır, yaklaşık 130 yıl (Laroussi, 2008).

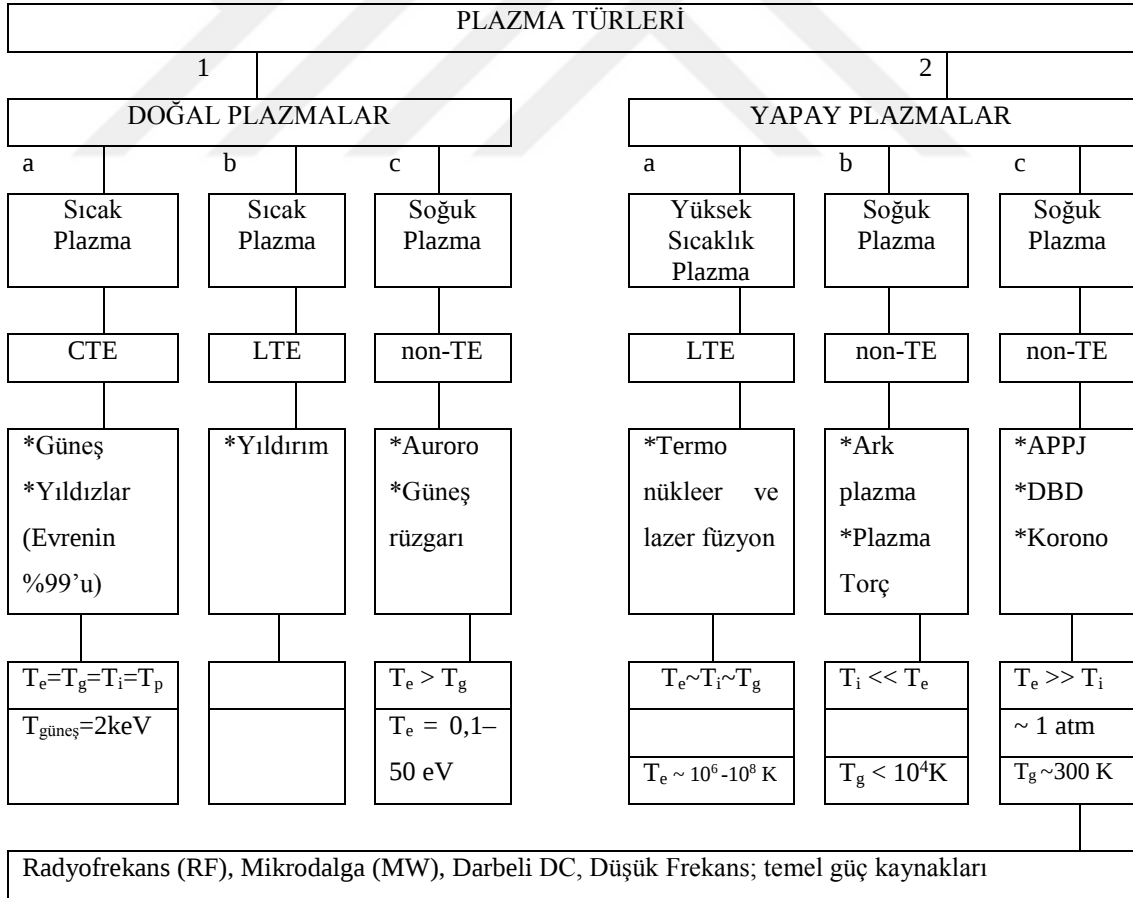
Gazlarda elektriksel deşarj çalışan İngiliz fizikçi Sir William Crookes 1879'da iyonize olmuş gazı maddenin dördüncü bir hali olarak tanımlamıştır. Maddenin bu hali için plazma kelimesini ilk kullanan 1929 yılında Amerikalı bir fizikçi olan Irving Langmuir'dur (Shing vd., 2014). Kanın şekilli elemanlarından uzaklaştırılmasıyla elde edilen kan plazmasından esinlenerek bu adı vermiştir.

Plazma ile kesme işleminin keşfi 1950'li yıllar (Kutlu vd. 2005) olmasına rağmen cerrahi kesme, koagülasyon işlemlerinde kullanılması 1970'li yıllardır (Zenker, 2008). Nitekim koagülasyon amaçlı monopolar argon plazma cihazı, Morrison tarafından US4060088A patent numarası ile patentlenmiştir (Morrison v.d. 1977). 1991'de bu cihaz endoskopide kullanılmak üzere uyarlanmıştır (Zenker, 2008). 1960'larda ve 1980'lerde plazmanın biyolojik sterilizasyonda kullanımına ilişkin çalışmalar vardır. Ancak bu çalışmalarda plazma ikincil ajan olarak kullanılmıştır. Plazma kullanımının sterilizasyon ajanı olarak kullanıldığı ilk rapor, 1968 yılında Menashi tarafından US3383163 numarası ile patentlenmiştir. Menashi, düzeneğinde atmosfer basıncında argon plazması oluşturmak için darbeleri bir RF alanı kullanmıştır (Menashi vd.,1968). 1990'ların başında Los Alamos Ulusal Laboratuvarı'ndaki bir

grup, oftalmoloji, üroloji ve kardiyoloji dâhil olmak üzere tıbbi uygulamalar için lazerle üretilen plazmaları incelemiştir (Laroussi, 2008).

2.2. Plazmanın Sınıflandırılması

Her türlü enerji örneğin elektrik, termal, optik (örneğin UV ışığı), radyoaktif (örn., Gama radyasyonu), X-ışınları vb. iyonizasyon için kullanılabilir. Bununla birlikte, en yararlı iyonizasyon araçları elektrik veya elektromanyetik alanlardır ve genellikle bir elektrik boşalması (deşarj) olarak adlandırılır (Bárdos ve Baránková, 2010). Bu durum plazmanın oluşum koşulları ile alakalıdır. Doğada kendiliğinden pek çok plazma oluşumu olduğu gibi birçoğu da laboratuvar şartlarında oluşturulabilir ve endüstride de uygulaması vardır. Fakat hem oluşum sebebi hem de plazmanın sahip olduğu özelliğe göre farklı şekillerde sınıflandırılmıştır. Şekil 2.2’de plazmaların sıcaklığa göre sınıflandırılması gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Plazmaların sınıflandırılması

En doğru sınıflandırma plazma içindeki parçacıkların sıcaklığına göre yapılmıştır. Plazma sıcaklığı elektronvolt (eV) olarak ifade edilmektedir ve 1 eV yaklaşık 11600 K (Kelvin)'dir (Fridman ve Kennedy, 2004). Bu doğrultuda plazmayı maddenin diğer hallerinden (her iyonize gaz plazma değildir) ayırt etmek ve karakterize etmek için bazı parametreler tanımlanmıştır. Bu parametreler; plazma yoğunluğu, plazma iyonlaşma derecesi, plazma sıcaklığı, plazma frekansı, debye uzunluğu ve plazma kılıfı sayılabilir.

CTE plazmalar evrenin %99'unu oluşturmalarına rağmen laboratuvar şartlarında üretilemez, yalnızca güneş ve yıldızlarda görülebilir. Güneşin merkezi %100 plazma halindedir ve merkez sıcaklığı yaklaşık 2 keV'dur. Bu durumdaki plazmalarda plazma içerisindeki her türün sıcaklığı eşittir (Akan, 2016).

$$T_g = T_u = T_i = T_a = T_f = T_e = T_p \quad (2.1)$$

Eşitlik 2.1'de T_g , plazması oluşturulan gazın sıcaklığını; T_u , uyarılmış atomların sıcaklığını; T_i , iyonların sıcaklığını; T_e , elektronların sıcaklığını; T_a , molekül durumundan atoma ayrılmış atomlar için ayrılmış atom sıcaklığını; T_f , foton sıcaklığını ve T_p , plazmanın sıcaklığını ifade etmektedir.

LTE plazmalarda plazma içinde basıncın artmasıyla, elektronlar ile nötral atomlar arasındaki çarpışma sayısı artar. Kontrol edilebilen termonükleer füzyon reaktörlerinde oluşturulan plazmalar, laboratuvar koşullarında üretilen lokal termodinamik dengedeki plazmalara örnek olarak verilebilir (Akan, 2016). Bu durumdaki plazmalarda plazma içerisindeki türlerin sıcaklığı eşitlik 2.2'de gösterildiği gibidir.

$$T_g = T_u = T_i = T_a = T_e \neq T_f \quad (2.2)$$

Termal dengeye sahip olmayan plazmalar (non-TE) ise elektronların sıcaklıklarının diğer türlerden çok büyük olduğu ve T_i 'nin T_g 'ye yakın sıcaklıkta olduğu plazmalardır ($T_e \gg T_g$, $T_i \sim T_g \sim T_p$). Soğuk plazmalar, elektrik enerjisinin çoğunun öncelikle plazmanın elektron bileşenine yönlendirildiği, böylece tüm gaz akımını ısıtmak yerine enerjik elektronları üreten plazmaları ifade eder. Plazma iyonları ve

nötr bileşenler oda sıcaklığında veya oda sıcaklığına yakın kalır. İyonlar ve nötraller nispeten soğuk kaldıkları için, bu özellik biyomedikal uygulamalar (canlı doku, diş, biyomalzeme) başta olmak üzere ısıya duyarlı malzemelerin işlenmesi için mükemmel bir imkân sağlar. Sahip olduğu karakteristik özellikler; düşük gaz sıcaklığı, reaktif kimyasal türlerin varlığı sebebiyle soğuk plazma geniş bir uygulama alanında kullanılmak için muazzam bir potansiyel sunmaktadır (Nehra vd. 2008).

2.3. Atmosferik Basıncıta Plazma Sisteminin Oluşturulması

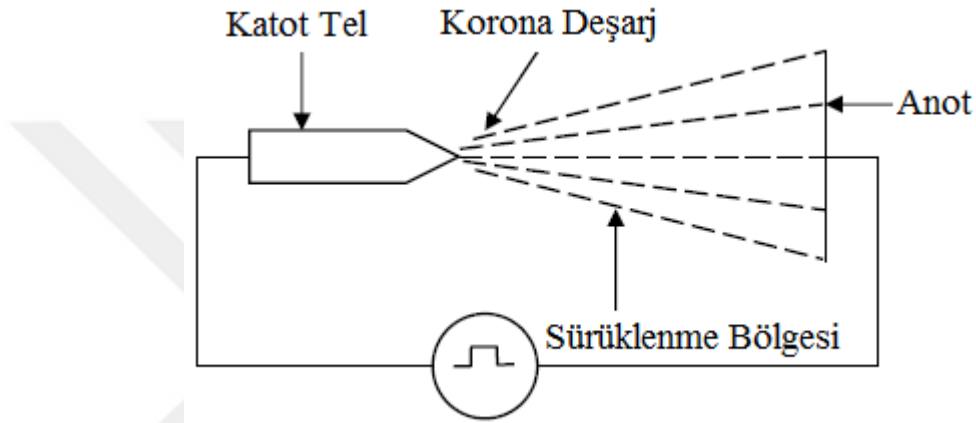
En yararlı iyonizasyon araçlarının elektrik veya elektromanyetik alanlar olduğu bir önceki bölümde belirtilmişti. Bununla beraber negatif elektron ve pozitif iyon farklı kütlelere sahiptir. Elektronların kütlesi (9.11×10^{-31} kg) iyonların kütlesinden (kütle numarası $\times$ proton [veya nötron] kütlesi [1.67×10^{-27} kg]) yaklaşık 1833 kat daha düşüktür. Bu nedenle, hafif ve hareketli elektronlar, oluşan elektromanyetik alandan, daha ağır iyonlara göre daha fazla enerji kazanır. Çarpışma frekansının düşük olduğu düşük gaz basıncında (vakum) üretilen plazmalarda, elektron enerjileri, iyon enerjileri (ve gaz parçacıklarının enerjileri) ile karşılaştırıldığında yüksek kalır; bu, plazmada dengesizliği (non-TE) temsil eder. Çarpışma frekansının yüksek olduğu yüksek basınçlarda (atmosferik), non-TE plazmalar üretmenin en uygun yolu, elektronlara seçici elektriksel gücü pompalamaktır (Bárdos ve Baránková, 2010). Atmosferik basınçta plazmaya dönüştürmek için dört temel güç kaynağı kullanılır; DC, düşük frekans, RF ve MW. Frekans aralıkları çizelge 2.1’de gösterilmiştir ve bu aslında uyarma modlarına göre yapılmış bir sınıflandırmanın ifadesidir.

Çizelge 2.1. Frekans aralıklarına göre plazma tipleri (Bozduman, 2012)

Plazma Türü	Frekans Aralığı
DC Plazma	0 Hz
Düşük Frekans Plazması	$f < 1$ MHz
RF Plazması	$1 < f < 500$ MHz Genellikle 13,56 Mhz
MW Plazması	$0,5 < f < 10$ GHz Genellikle 2,45 GHz

Temel prensibi şudur; elektrik alan sayesinde yük taşıyan parçacıklar ivmelendirilerek diğer yük taşımayan (nötr) parçacıklar ile hızlı bir şekilde çarpıştırılması sağlanır. Bu yöntem elektriksel deşarj olarak adlandırılır. Plazmayı

oluşturmak için kullanılan deşarjlar alternatif akım (AC) ve DC deşarjdır (Bozduman,2012). Kullanılan güç türüne ve elektrot yapısına göre plazma, farklı özellikler gösterir ve farklı isim alır. Genellikle biyomedikal uygulamalarda kullanılan deşarjlar korona, DBD ve plazma jetleridir (Woedtke vd.,2013). Örneğin sürekli veya darbeli (puls) bir DC voltajıyla güçlendirilmiş, homojen olmayan elektrot düzenini çevreleyen elektrik alanından kaynaklanan ve APP üretmek için kullanılan ilk sistem “Korono deşarj” yöntemidir (Bkz. Şekil 2.3). Bu tür deşarj, asimetrik bir elektrot çifti karakteristiğidir (Nehra vd., 2008).



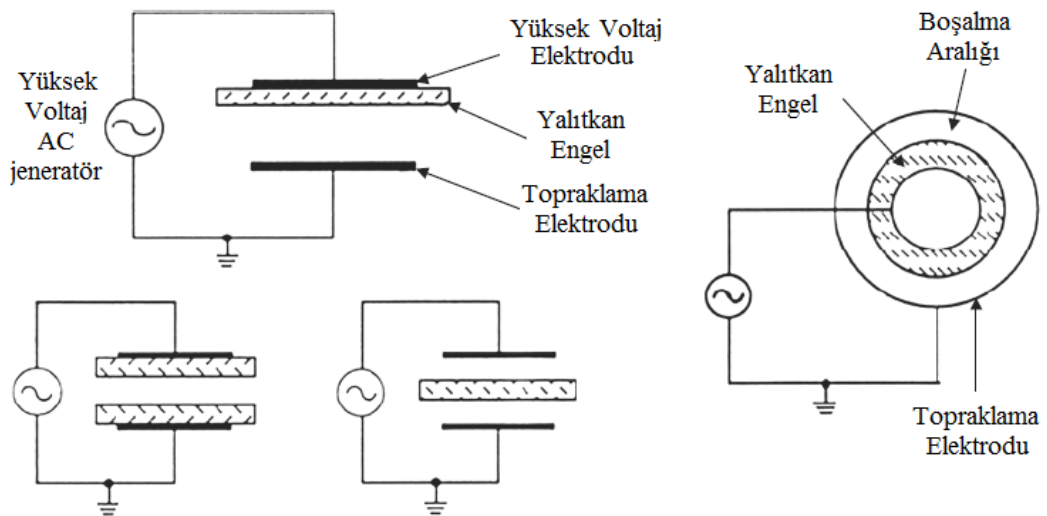
Şekil 2.3. Korona deşarjın şematik gösterimi (Nehra vd. 2008)

Korona deşarj ile zayıf bir şekilde iyonize edilmiş plazma oluşturulur. Koronalar, düz elektrota (şekil 2.3’de anot) doğru uzanan keskin uçlu elektrotun (şekil 2.3’de katot) yakınındaki yüksek alan bölgesinde gelişen, esas olarak düzensiz deşarjlardır (Nehra vd. 2008). Dezavantajı düşük akım ve güç ile sınırlı olmasıdır ki bu da tedavi alanının düşük oranda işlem görmesine neden olur. Bununla beraber darbeli-periyodik voltaj kullanarak korona gücünün artırılması mümkündür (Fridman ve Friedman, 2013). Polimer malzemelerin tedavisinde yaygın olarak uygulanır. Örneğin, kumaşlarda anti bakteriyel etki (Radetic vd., 2008), Poliethersülfon (PES) yüzeyinde artırılmış hidrofilik etki (Moghimifar vd., 2014)

Elektromanyetik güç (ör., MW) elektrotlara ihtiyaç duymadan plazma içine yayılabilir (elektrotsuz deşarjlar) (Bárdos ve Baráneková, 2010). Bu mikrodalga deşarjındaki plazma sıcaklığı oldukça yüksek olmakla birlikte, jetin ucundaki sıcaklığın, canlı dokuların etkili bir şekilde tedavi edilmesine izin verecek şekilde nispeten düşük olduğu belirtilmelidir. GHz frekans aralığında 1 kW’ı aşan güçle

alışan mikrodalga jeneratörleri (özellikle magnetronlar), kararlı durumdaki termal mikrodalga deşarjlarını atmosferik basınçta tutabilmektedir (Fridman ve Friedman, 2013). Güleç vd. atmosferik basınçta 2,45 GHz frekansta MW Helyum plazmayı incelemişlerdir (Güleç vd., 2015). Mikrodalga deşarjlarındaki elektromanyetik enerji, farklı yollarla plazma ile birleştirilebilir. En tipik bağlantı, elektromanyetik dalgaları geçiren dielektrik tüpün (genellikle kuvarz) dikdörtgen dalga kılavuzunu geçtiğı dalga kılavuzlarında sağlanır. Plazma ateşlenir ve tüpün içinde muhafaza edilir (Fridman ve Friedman, 2013). Dezavantajları, genellikle yüksek güç gerekmesi ve plazma reaktörünün boyutunun dalga kılavuzu boyutlarıyla sınırlanmış olmasıdır (Bárdos ve Baránkova, 2010).

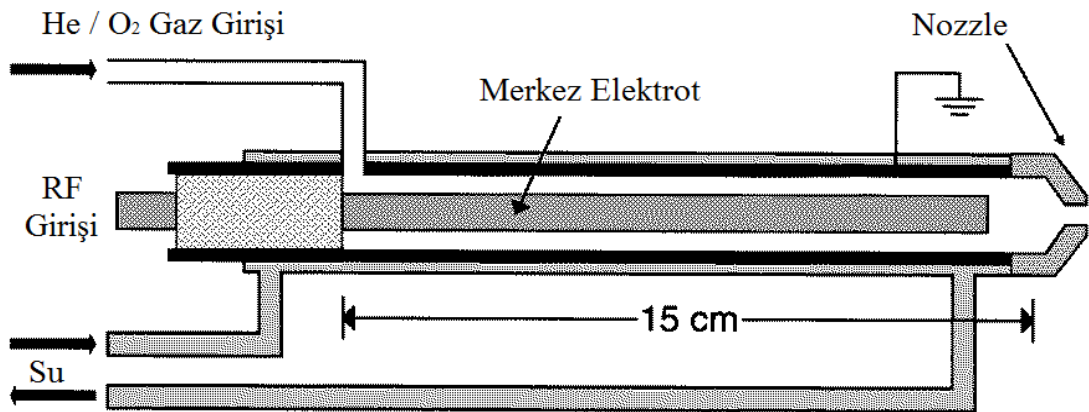
Yüksek frekanslarda, elektronların ve iyonların çok farklı hareketlilikleri nedeniyle AC alanları, elektronların seçici olarak pompalanmasını mümkün kılar. AC deşarjlarındaki elektrotlar, omik akımı önleyerek ve sadece kaydırım (konvektif) akıma izin veren dielektriklerle (yalıtkan) kaplanabilir. Bu yaklaşım DBD sistemlerinde kullanılır. Bu yöntemde elektrotlar çok farklı şekillerde düzenlenebilir. Örneğın, düzlemsel elektrot (biri veya ikisi dielektrikle kaplanabilir), silindirik elektrot (biri veya ikisi dielektrikle kaplanabilir), yüzey deşarjı, eş düzlemlı deşarj vb. (Bárdos ve Baránkova, 2010). Şekil 2.4 DBD elektrot düzenlemelerine örnektir. Bu sistemlerde üretilen plazmanın her biri farklı özellikler sergiler ve bu özellikler sayesinde farklı amaçlar için kullanılma imkânı sunar.



Şekil 2.4. DBD sistemi, düzlemsel ve silindirik elektrot düzenlemelerinin şematik gösterimi (Fridman ve Friedman, 2013)

Fridman vd. plazma ile hedef yüzey arasındaki temasa ilişkin bir sınıflandırma yapmıştır; doğrudan-tedavi ve dolaylı-tedavi. Doğrudan-tedavi, biyolojik numunelerin veya canlı dokunun plazma oluşması için gerekli olan elektrotlardan biri olduğu anlamına gelirken, dolaylı-tedavi, elektrotlar sadece plazma üreten cihazın parçasıdır (Fridman vd., 2008). Öte yandan bu iki yaklaşım arasında her zaman kesin bir ayrım yapılamaz. Bununla beraber diğer APP'lerin biyomedikal uygulamaları da göz önünde bulundurulduğunda sınıflandırma yetersiz kalır. Graves'de bir yayınında benzer bir yaklaşımdan söz etmiştir. Ama o plazma tedavisinin değil plazma üretilen sistemin ayrımını yapmıştır; doğrudan-DBD, dolaylı-DBD. Doğrudan-DBD de plazmaya maruz bırakılan yüzey sanki bir elektrot (topraklama) gibi davranır. Dolaylı-DBD de plazma güç elektrodunun yanında kalır ve tedavi yüzeyi ile temas halinde değildir (Graves, 2012). Örneğin, hem Graves'in hem Fridman'ın yaptığı sınıflandırmaya göre doğrudan-DBD olan Fridman vd. tarafından incelenen yüzen (floating)-elektrot yalıtkan bariyer deşarjında (FE-DBD) canlı doku sistemin bir elektrodudur. Dezavantajı uniform olmayışı ve buna bağlı olası problemlerdir. Voltaj ayarlamasıyla bu problemin önüne geçilir (Fridman vd., 2008).

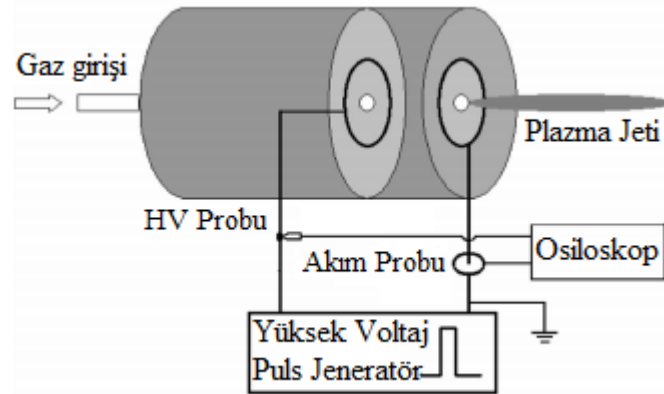
Park vd. katkılarıyla Jeong vd. tarafından geliştirilen APPJ ise iki eş merkezli elektrottan oluşur (Bkz. Şekil 2.5) ve bu elektrotlar çevresinde Ar, He, O₂ ve diğer gaz karışımları akar. Merkez elektrot 13.56 MHz RF gücüne bağlanır ve dış elektrot topraklanır (Jeong vd. 1998). RF APPJ sistemi en gelişmiş atmosferik basınç gaz



Şekil 2.5. Yaklaşık ölçeklerde çizilen APPJ şematik gösterim (Jeong vd.1998)

deşarj sistemlerinden biridir. Elektrot bir haznenin içine yerleştirilir ve bir dielektrik tarafından kaplanmaz (DBD'nin aksine). Elektrotlar arası genellikle 1-1.6 mm (boşalma aralığı) mesafesindedir ki bu elektrotların boyutundan (yaklaşık 10 cm) çok düşüktür. Tıbbi uygulamalarda, tedavi alanlarını elektrotların aşınmasından kaynaklı ürünlerden uzak tutmak, güvenli bir tedavi sağlamak için önemlidir. Biyopolimerler ve diğer kırılğan yüzeylerin işlenmesinde yaygın olarak kullanılırken oluşan plazma jetin düzgün oluşu (uniform) budeşarjı, canlı dokuların tedavisi başta olmak üzere, plazma tıp uygulamaları için de önemli kılar. APPJ, termal torç, plazma ark gibi APP'ler koterizasyon, doku kesimi ve ablasyon için temel oluştururlar (Fridman ve Friedman, 2013). Dezavantajı diğer non-TE plazma kaynaklarına göre daha sıcak bir plazma oluşturmasıdır. Elektrotların aşırı ısınmaya, aşınmaya karşı korunması ve buna bağlı zararlardan kurtulmak için çeşitli sistemler kullanılır (su, izolatör vs.)

Bakteriyel ve biyomolekül inaktivasyonu, yara iyileşmesi ve diğer biyomedikal uygulamalar için ideal olan bir sistem, plazma kalem ve ya plazma mermi (bullet) denilen, Laroussi, Kong ve bu bilim adamlarının grupları tarafından geliştirilmiş olan DBD bazlı mikrodeşarjlardır (Fridman ve Friedman, 2013). Şekil 2.6'da gösterilmiştir.

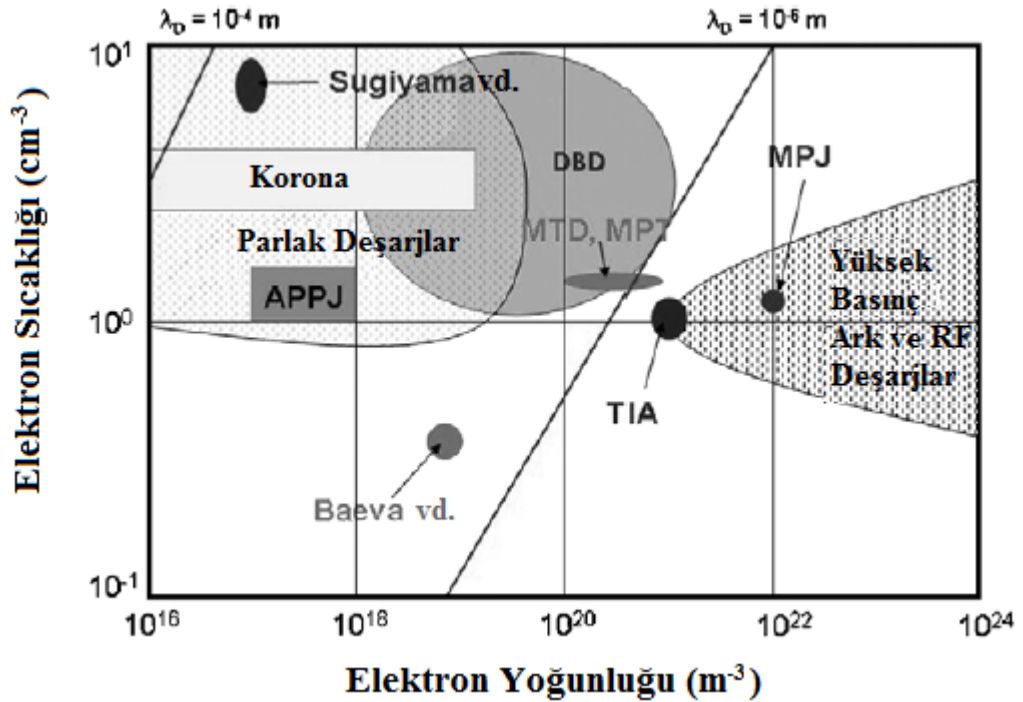


Şekil 2.6. Plazma kalemin şematik gösterimi (Lu ve Laroussi, 2006)

Lu ve Laroussi bu sistemde 5 cm'ye kadar ulaşabilen oda sıcaklığında uniform plazma üretmişlerdir (Lu ve Laroussi, 2006). Bu jet yapılandırmasının ayrı bir özelliği, inert gazın bir bölgesinde sabit birdeşarj üretilmesi daha sonra plazmanın, örneklerin işlenmesi için ayrı bir reaktif gaz bölgesine taşınması ve böylece plazma stabilitesinden ödün vermeden kimyasal tepkime sağlamasıdır. Plazma mermi olarak

anılmasının sebebi de budur; küçük hacimlerde üretilip dışarı fırlatılması. Plazma üretiminin ve yüzey işlem bölgelerinin bu mekânsal olarak ayrılması, jet tasarımının değiştirilmesinde esneklik ve hem plazma dinamikleri hem de reaksiyon kimyasının kısmi kontrolünü sağlar (Fridman ve Friedman, 2013).

Bahsi geçen kaynaklar temel olmak üzere farklı elektrot, güç kaynağı, tüp tasarımı içeren daha pek çok plazma sistemi vardır. Örneğin, Morrison vd. tarafından geliştirilen mikrodalga plazma torç (TIA) sistemi, mikrodalga plazma jet (MPJ), mikrodalga torç deşarj (MTD) vs. Burada kısaca değinilmiştir. Yukarıda anlatılan APP kaynakları plazma için önemli olan iki parametreye (elektron sıcaklığı ve elektron yoğunluğu) göre karşılaştırılacak olursa şekil 2.7’deki durum ortaya çıkar.



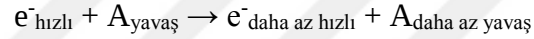
Şekil 2.7. Atmosferik basınç plazma kaynaklarının elektron sıcaklığı ve elektron yoğunluğuna göre sınıflandırılması (Tendero vd., 2006)

2.3.1. Atmosferik basınç plazmanın etki mekanizması

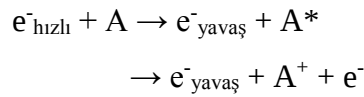
Plazma içerisindeki ana bileşenler, **reaktif türler** (ROT, RNT vs.), **UV radyasyonu** ve **elektrik akımıdır** (Woedtke vd., 2013). APP’nin etki mekanizmasını anlamak için öncelikle plazma içerisindeki bu türlerin nasıl oluştuğunu kavramamız gerekir. Zira plazma ile biyolojik örnek (yara ve yanıklarda cilt (epitel hücre), kanser

hücreleri (meme, akciğer, kolon vs.), mikroorganizmalar, dış vb.) arasındaki etkileşim mekanizmalarını ortaya koyabilmek için plazma içerisinde hangi reaksiyonların olduğunu, bu reaksiyonlar sonucu ne oluştuğunu ve oluşan maddenin biyolojik örnek için ne ifade ettiğini anlamak önemlidir. Çünkü APP'nin etki mekanizması plazma içinde ani oluşan türlerle doğrudan alakalıdır. Bu doğrultuda plazmada oluşan türleri açıklamak için çeşitli çarpışma teorileri öne sürülmüştür. Elektrik alan, enerjiyi gaz elektronlarına (en hareketli enerjik tür) iletir. Bu elektronik enerji daha sonra çarpışmalarla nötr türlere iletilir. Bu çarpışmalar olasılık yasalarını takip eder ve üç şekilde sınıflandırılır (Braithwaite, 2000):

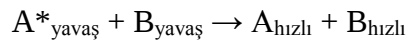
- Esnek çarpışmalar: Nötr türlerin iç enerjisini değiştirmezler, ancak kinetik enerjilerini hafifçe yükseltirler (momentum parçacıklar arasında dağıtılır ve toplam kinetik enerji değişmez).



- Esnek olmayan çarpışmalar: Elektrik enerji yeterince yüksek olduğunda, çarpışmalar nötr türlerin yük yapısını değiştirir. Çarpışmalar yeterince enerjili ise, uyarılmış türlerin veya iyonların oluşmasıyla sonuçlanır (momentum parçacıklar arasında dağıtılır ve kinetik enerjinin bir kısmı iç enerjiye transfer edilir).



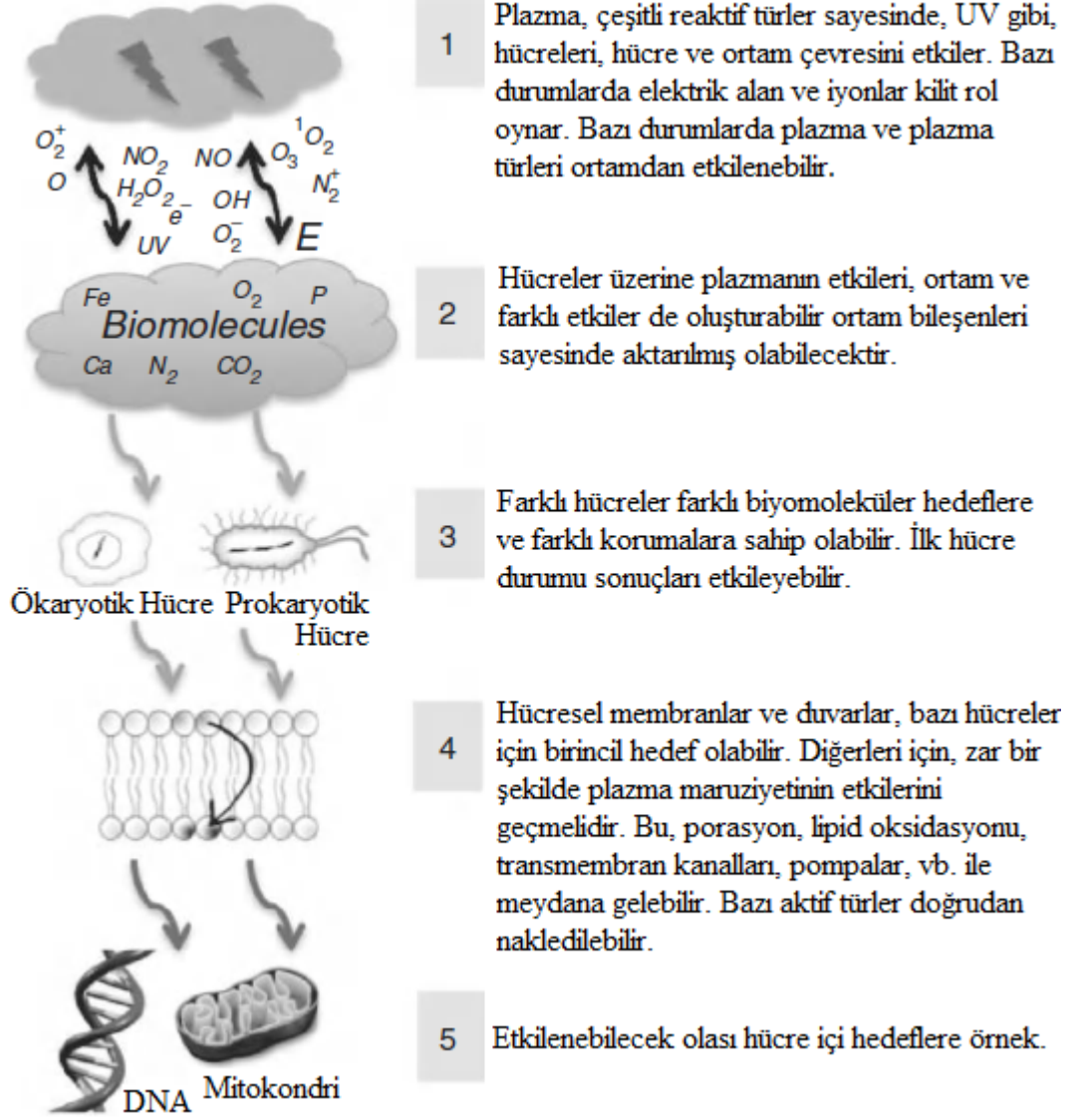
- Süper esnek çarpışmalar: üçüncü bir çarpışma sınıfının öngörülmesidir. Burada çarpışmadan sonra daha enerji vardır. Momentum korunur ve iç enerji çarpışmaya giren parçacıklarda kinetik enerjiye transfer edilir.



verilen çarpışmalarda, A,B nötr atom; e^- , elektron; A^* , uyarılmış atom; A^+ pozitif iyon ifade etmektedir.

Uyarılmış türlerin çoğunun çok kısa bir ömrü vardır ve foton yayarak temel hale gelirler. Metastabil türler (yarı karalı durum) de uyarılmış durumdadır, ancak uzun ömürlüdür (Tendero vd., 2006). Plazma ile oluşturulan çoğu reaktif tür kısa ömürlüdür hâlbuki biyolojik örnek üzerinde plazma kaynaklı biyolojik etkiler nispeten uzun bir zaman sonra gözlenmiştir. Laroussi vd. göre kısa ömürlü türlerin ilk etki olarak, ortamla beraber uzun ömürlü olan reaksiyon yan ürünlerini meydana getirmesi ve bu türlerin daha sonra biyolojik örnek ile birbirini etkilemesidir

(Laroussi vd. 2015). Özetle kompleks bir sistem olan plazma daha kompleks olan biyolojik sistemleri yerine getirir (Woodtke vd.,2013). Şekil 2.8 önemli molekülleri ve ara basamakları göstermektedir.



Şekil 2.8. Plazma ve canlı dokular arasındaki etkileşimde çeşitli aşamalar ve önemli bileşenler (Fridman ve Friedman, 2013).

APP'nin etki mekanizmasındaki bir faktörü de uygulama şekli belirler. Eğer plazma bir taşıyıcı ortam (örneğin, plazma ile aktive edilmiş deiyonize su (PAW), plazma ile aktive edilmiş medyum (PAM) vs.) ile biyolojik örnek üzerine uygulanıyorsa Mohades vd. tarafından "YAŞ" olarak adlandırılan bir kavram ortaya çıkar ve plazmanın biyolojik örnek üzerindeki etkileri büyük ölçüde yaşa bağlı olarak değişir

(Laroussi vd. 2015). Yaş, biyolojik örnek üzerine uygulanmadan önce PAW, PAM vs.'in ne kadar uzun bir süre depolandığının ifadesidir. Mohades, epitelyal, mesane kanser hücreleri (SCaBER) ile yaptığı çalışmada, daha yaşlı PAM'in hücre üzerinde öldürme etkisinin daha düşük, taze PAM (yaşlı değil/hazırlandıktan hemen sonra kullanılmış)'in en güçlü öldürme etkisine sahip olduğunu belirtmiştir (Mohades,2017). Böylece, plazma reaksiyon yan ürünlerinin ortam içinde hücreleri öldürmekten sorumlu olduğu, fakat onların konsantrasyonlarındaki düşüşün PAM depolama/yaşlanma süresi ile hücrelerin çoğunun hayatta kalma ve başa çıkabilme kabiliyetine sahip olduğu sonucu çıkarılmıştır (Laroussi vd. 2015).

Shen vd. -80° C de saklandığı takdirde PAW'ın bakterisidal etkinliğini 30 güne kadar sürdürdüğünü bildirmişlerdir (Shen vd., 2016). Ana anti bakteriyel ajanlar olarak kabul edilen birçok reaktif tür, bir saniyeden kısa ömürlere (bu konuda çelişkiler de vardır) sahipse bakterisidal etkinlik 30 gün boyunca nasıl muhafaza edilir? PAW'nin uzun süreli bakterisidal etkinliğini açıklamak ve bakterisidal etkinliğini nasıl uzatacağını tahmin etmek için Liu vd. yüzey hava plazması ile aktive edilmiş deiyonize sudaki reaktif türlerin deşarj sonrası gelişimini incelemişleridir (Liu vd.,2018). Shen vd. optimum saklama koşulu için sıcaklığın etkisini incelerken Liu vd. üç farklı depolama ortamının (hepsi oda sıcaklığında) reaktif türler üzerindeki etkisini incelemiştir. Buna göre H_2O_2 ve HNO_2 / NO_2^- dahil olmak üzere uzun ömürlü türleri korumak için en iyi koşulun PAW'i sızdırmaz bir kapakla örterek saklamak olduğunu, OH , HO_2 ve $ONOOH/ ONOO^-$ dahil kısa ömürlü türlerin korunmasında en iyi koşulun PAW'i kapalı deşarj reaktöründe saklamak olduğunu bildirmişlerdir (Liu vd.,2018). Reaktif türlerin ayrıntılı açıklaması bölüm 2.3.2'de yapılacaktır.

Plazmanın terapötik etkinliğindeki bir diğer faktör UV radyasyonudur. Genellikle düşük konsantrasyonlarda olsa da plazma ortamında vardır. UV, D vitamini üretiminin indüklenmesinde (İnci vd., 2012), aynı zamanda sedef ve vitiligo gibi dermatolojik hastalıkların tedavisinde de kullanılır. Zararlı etkileri ise biyomoleküllerle, özellikle DNA ile etkileşerek, iplik kopmasına ve kansere yol açabilecek olası tamir bozukluklarına yol açmasıyla açıklanır (Woedtke vd., 2013). Bununla beraber plazma oluşturan farklı deşarjlar, gaz bileşimine ve hücrelerin bulunduğu ortama bağlı olarak farklı şekilde absorbe edilebilen farklı dalga

boylarında farklı UV yoğunlukları üretir (Fridman ve Friedman, 2013) ve UV'nin etkisi UV yoğunluğuna bağlı olarak değişir (Bozkurt, 2014). Plazma içerisinde UV'nin bakterisidal etkinliğini araştırmak için Fridman vd. muamele edilen yüzeyin üzerine kuartz tabaka, Baydarotsev vd. MgF_2 tabaka yerleştirmişlerdir. Böylece bakteriler UV fotonların haricinde korunmuş olur. Sonuçlar korunmamış bakteriler ile korunmuş bakteriler arasında gözlenen bir fark olmadığını göstermiştir (Fridman ve Friedman, 2013). Bununla beraber Laroussi, Moisan vd. (2003)'nin bir yayınına göre *Bacillus subtilis* sporlarının inaktivasyon sürecinde, radikallerden ziyade UV radyasyonunun baskın rol oynadığını bildirmiştir (Laroussi, 2005). Wang vd. metastatik meme kanseri hücreleri üzerine DC güç kaynağı ve He gazı kullanarak oluşturdukları bir APP ile muamele etmişler ve oluşturdukları sistemde UV fotonlarının reaktif türler kadar majör bir tür olmadığı sonucuna varmışlardır (Wang vd., 2013).

Elektrik akımı çoğu plazma kaynağında, en baskın olarak doğrudan DBD tipi deşarjlarda, bazı plazma jetleri türlerinde akacaktır (ark yapma). Bu akım zararsız bir seviyede kalmalıdır. Uluslararası İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon Koruması Komisyonu, insan vücudu boyunca akan akımın, 10 MHz - 100 kHz'de 25 mA olan dokunma algılama limitini ve tüm vücut ortalama SAR (W/kg) değerini 0,08 olarak belirlemişlerdir. Bununla birlikte, tıpta elektriğin kullanımı uzun bir geçmişe sahiptir ve birçok terapötik etkisi (Baysal ve Temel 2009) bildirilmiştir (Woedtke vd., 2013).

Son olarak, plazma-biyolojik örnek arasındaki etkileşim mekanizmasını anlamak için birçok çalışma yapılmıştır ve yapılmaya devam edilmektedir. Yine de ara etkileşim mekanizmaları (kanseri hücreleri için seçici olması, hücre sinyal yollarını, hücre çoğalmasını uyarması vs.) için her bir türün önemi tam olarak ortaya koyulamamıştır.

2.3.2. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin önemi

APP'nin en önemli oyuncularını reaktif oksijen ve nitrojen türleridir (RONT). Bu türlerin hücresel önemini anlamak ve APP'nin hücreyi teşvik etmeye ya da hücreyi bozmaya sebep olan mekanizmasının ne olduğunu anlamak için hücrede çoğalma, farklılaşma, hayatta kalma, hareket, metabolik olaylar gibi hücre davranışlarını düzenleyen hücre sinyal iletim yollarının anlaşılması gerekir. Beş farklı sinyal yolağı

(otokrin [kendi ürettiği sinyal molekülüne hücrenin kendisinin yanıt vermesi (immün sistem hücrelerinde, kanser hücrelerinde görülür)], sinaptik, endokrin, parakrin, hücre-hücre haberleşmesi) olduğu kabul edilir (Hancock, 2005). Yolak ne olursa olsun sinyaller ligand adı verilen sinyal molekülleri ile iletilir. Bu sinyal molekülleri sinyal yolağına göre elektrik, hormon, protein gibi moleküller olabilir. RONT da birçok biyolojik sistemde hücre sinyal molekülü rolüne sahiptir. RONT, programlanmış hücre ölümü (apoptozisi) uyarır, birçok genin ekspresyonunu indükler veya bastırır ve hücre sinyalizasyon kaskadlarını aktive eder (Hancock, 2005). APP'nin ihtiva ettiği RONT'un da bunu yaptığı düşünülmektedir; hücre içi düzenleyici sinyallerin işlevini bozar, anti-oksidan- pro-oksidan dengesini değiştirir, toksik etkileri ise sağlıklı hücrelerin metabolik yollarının ayarlanmasıyla hafifletilir (Ishaq,2014). Bir başka değişle APP, ekzojen (vücudun dışından kaynaklı) olarak vücuttaki sinyal mekanizmasını kontrol eder. Bu durum APP'nin en önemli avantajıdır. Çünkü kanser hücrelerinin tek bir metabolik yol kullanmadığı, farklı mekanizmalar üzerinden hayatta kalmayı ve proliferasyon olmayı sağladığı bildirilmiştir (Kısaçam ve Temizer-Ozan, 2017). Keidar vd. APP maruziyetinin kanser hücrelerinde hücre içi oksidatif strese bir artışa sebep olduğunu ve hücrelerin büyük çoğunluğunda hücre siklusunun S fazını etkilediğini bildirmiştir (Keidar vd., 2013). Laroussi vd. APP'nin hücre sinyal yolu olan kaspaz aktivasyonunu indüklediğini; APP ile muamele edilen kanser hücrelerinde kaspaz 3 aktivasyonunun yüksek düzeyde bulunduğunu ve bu hücrelerde apoptozise sebep olanın APP olduğunu göstermişlerdir (Laroussi vd., 2015). Wang vd., Kong'un yayınına göre, fiziksel olarak APP maruziyetinin, APP'de oluşan türlerin taşınmasına olanak tanıyan, genellikle bir mikro saniye skalasında, hücre zarının geçici açılmalarını oluşturabildiğini ve bunun, farklı hücre yanıtlarına neden olduğunu bildirmişlerdir (Wang vd., 2013). Tüm bu araştırmacılara göre kanser hücreleri APP'ye karşı normal hücrelerden daha savunmasızdır. Özetle APP kaynaklı ROT, hücrelerin çoğalmasını yavaşlatıcı veya durdurucu etkiye yol açan redoks dengesini bozarak kanser hücrelerinin metabolizmasını etkiler (Laroussi vd., 2015). Çizelge 2.2'de hücreler için önemli olan RONT türleri verilmiştir. Yine de plazma kaynaklı RONT'un hücreler ve dokularla nasıl biyolojik ortamda etkileşime girdiği sorusu büyük ölçüde cevapsız kalır.

Çizelge 2.2. Önemli reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin listesi (Graves, 2012)

Reaktif Oksijen Türleri (ROT)		Reaktif Nitrojen Türleri (RNT)	
Radikaller	Radikal Olmayan	Radikaller	Radikal Olmayan
Süperoksit, O_2^-	Hidrojen Peroksit, H_2O_2	Nitrik Oksit, NO	Nitroz Asit, HNO_2
Hidroksil, OH	Ozon, O_3	Nitrojen Dioksit, NO_2	Nitrosil katyon, NO^+
Hidroperoksil, HO_2	Tekli Oksijen, (O_2 1 Dg)	Nitrat Radikal, NO_3	Nitrosil anyon, NO^-
Tekli, 1O_2	Organik Peroksit, ROOH		Alkil peroksinitrat, ROONO
Karbon Dioksit Radikal, CO_2^-	Peroksinitrit, $ONOO^-$		
Karbonat, CO_3^-	Peroksinitrat, O_2NOO^-		
Peroksil, RO_2	Peroksinitroz Asit, $ONOOH$		
Alkoksil, RO	Perokzomonokarbonat, $HOOCO_2^-$		

ROT, ökaryotik hücreler içinde hem enzimatik hem de enzimatik olmayan sistemler tarafından üretilir ve hücre fizyolojisinde önemli rol oynar. ROT hem zararlı (toksik) hem de yararlı etkiler sağlamak açısından ikili bir rol oynamaktadır. Önemli olan bu zıt etkiler arasındaki hassas dengenin ayarlanmasıdır. ROT'un düşük/orta konsantrasyonlardaki miktarı hücrelerde enfeksiyöz ajanlara karşı korumada, sinyal iletim yollarını biçimlendirmede ve mitojenik uyarılara karşı yanıtın başlatılmasında etkilidir. ROT'un aşırı üretilmesi sonucunda hücreler bu konsantrasyonu yeterince yok edemez ve 'oksidatif stres' adı verilen durum ortaya çıkar (Çiftçi, 2017).

Nitrik oksit (NO) ve süperoksit anyonu (O_2^-); NO'nun biyolojideki öneminin anlaşılması 1980'li yılların ortalarıdır (Hancock, 2005). RNT'nin en önemli radikali olan NO elektron kaybederek ve kazanarak NO^- ve NO^+ şeklinde radikal olmayan türlere dönüşür. NO, bir otokrin ve parakrin (yakındaki bir hücrenin davranışının düzenlenmesinin, o bölgede görev yapacak olan bir sinyal molekülü tarafından sağlanması) sinyal molekülüdür (Kuyumcu vd, 2004). Hücre içinde NO salgılanması inflamasyon (yaralanma veya enfeksiyona karşı vücudun tepkisi) süreci başta olmak

üzere pek çok sinyal anlamına gelebilir, anlamı konsantrasyonuna bağlıdır. NO membranı difüzyonla geçer; NO, pasif difüzyon yoluyla aquaporin transmembran kanallarından hücre içine taşınabilir (Bienert ve Chaumont, 2014). Plazma içerisindeki NO, plazma besleme gazına bağlı olarak, plazma içerisindeki farklı moleküllerle bir dizi reaksiyon sonucu, tablo 2.3’de verilen türleri ya da başka molekülleri oluşturabilir. Oluşan moleküller NO’nun ve reaksiyona gireceği maddenin konsantrasyonuna bağlı olarak değişir. Graves, Frein vd.’nin çalışmasına göre bu reaksiyonları şöyle özetler; düşük konsantrasyonda O_2^- ve NO mevcutsa, reaksiyon NO_2 oluşumuna yol açar. Düşük konsantrasyonda, daha yüksek NO mevcutsa N_2O_3 oluşur. Hem NO hem de O_2^- konsantrasyonları nispeten yüksekse, NO otoksidasyonu sonucu NO_2 oluşturur. Yüksek konsantrasyonda, NO’dan daha yüksek O_2^- mevcutsa, peroksinitrat (O_2NOO^-) veya nitrit (NO_2^-) oluşmaktadır (Frein vd., 2005, Graves, 2012). Kuyumcu vd. Kalff’in ve Eiserich’in yayınlarına göre, Vücudun savunma sisteminin önemli oyuncularını olan makrofaj ve nötrofillerin, patojenleri, konsantrasyonel NO ve O_2^- ’ye maruz bırakarak, nitrik oksit sentaz enzimi tarafından katalize edilen bir dizi reaksiyonun indüklenmesiyle NO_2 , N_2O_3 , $ONOO^-$ ve $HOONO$ (OH radikali gibi davranır)’ya dönüşüp lipitler, DNA, tiyoller, amino asitler ve metallerle reaksiyona girerek enzim fonksiyonlarını bozarak, membran bütünlüğüne zarar vererek ve DNA mutasyonuna neden olarak öldürdüğünü, bildirmişlerdir (Kuyumcu vd., 2004) .

Hidrojen peroksit (H_2O_2); NO yokluğunda en önemli sinyal molekülüdür. Aquagliseroprin izoformları, biyolojik membranlar boyunca H_2O_2 ’nin pasif difüzyonunu kolaylaştırır ve H_2O_2 membran geçirgenliğini ve canlı organizmalarda sinyalleme kontrol eder. Örneğin, redoks sinyali, hücre ve organizmaların fizyolojisini, hormonal ve kalsiyum sinyalizasyon yollarına benzer şekilde düzenleyen çok önemli bir süreçtir ve redoks sinyalleme ağındaki anahtar bir molekül de H_2O_2 ’dir (Bienert ve Chaumont, 2014). Graves, Rhee’nin bir yayınına göre hücrede, bir ligand molekülünün membrandaki reseptöre bağlanması ile hücre içinde ve dışında O_2^- üretmekten sorumlu olan enzim nox ’un aktive edildiğini, O_2^- ’nin süper oksit dismutaz (SOD) enzimi ile OH^- ’a ve sonrasında H_2O_2 ’ye dönüştürüldüğünü bildirmiştir (Graves, 2012). Hücrenin dışında yapılırsa hücre içine alınır veya organelde yapılır ve sitozole (hücre içi sıvı) doğru hareket eder. Bu reaksiyonlar zinciri aerobik hücrelerdeki normal süreçtir. Plazma içerisindeki

H₂O₂'nin de hızlı olarak OH-OH reaksiyonu ($5.0 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) ile oluştuğu (başka reaksiyon tahminleri de vardır) düşünülmektedir (Liu vd.,2018). Bununla beraber H₂O₂ hücreye girdiğinde Fe ve Cu gibi metal iyonlarıyla reaksiyona girer ve OH radikallerini oluşturur.

Peroksinitrit (ONOO⁻); NO'nun, O₂⁻ ile in vivo reaksiyonu sonucunda oluşan sitotoksik bir türevidir. O₂⁻ ve NO radikallerinin ONOO⁻ göre nispeten daha dayanıklı olmalarına karşılık, ONOO⁻ daha reaktif bir türevidir. Kayalı ve Çakatay, Koppenol'un bir yayınına göre normal koşullarda, SOD'un, oluşan tüm O₂⁻ radikallerini dismutasyona uğratmaya yetecek düzeyde olduğunu fakat O₂⁻ ve NO düzeyleri çok artmışsa ve eşit (Frein vd. 2005) konsantrasyonda ise ONOO⁻ oluşturduğunu bildirmişlerdir. ONOO⁻ oluşumu oksidatif protein hasarının hem ortaya çıkışına, hem de ilerlemesine sebep olmaktadır. ONOO⁻, DNA'yı, enzimleri, proteinleri, lipitleri ve tiyol gruplarını okside edebilmesinden dolayı yüksek toksisiteye sahiptir ve bu yönüyle O₂⁻ ve NO'dan daha güçlü bir oksidandır (Kayalı ve Çakatay, 2004).

Hidroksil (OH); En reaktif türdür. Graves bunu anlatmak için şu ifadeleri kullanır: OH radikali öyle reaktiftir ki, esasen herhangi bir hedefle reaksiyona girdiği düşünülmektedir (Graves, 2012). Yarılanma ömrü 10⁻⁹ saniye olup oldukça kısadır ve ROT'ların en güçlüsüdürler. Oluştugu yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak yeni radikaller oluşturur ve sonuçta hücrede hasara neden olur (Özcan vd.,2015). Plazma içerisinde OH kendisi var olduğu gibi başka moleküllerin oluşmasında da rol oynar. Yue vd. beş farklı elektrot konfigürasyonu ile APP üretmiş ve her bir sistemde oluşan OH konsantrasyonlarını karşılaştırmıştır (Yue vd., 2017). Bu çalışma önemlidir çünkü plazma içerisindeki konsantrasyona bakarak sistemin hedeflenen biyomedikal uygulama için elverişli olup olmadığı bilgisi edinilmesinin bir örneğidir.

Sonuç; APP ihtiva ettiği RONT ile vücutta var olan çoğalma, iyileşme, korunma ve savunma vs. sinyal yollarının, bu sinyallere sebep olan ve ya bu sinyalleri yerine getiren RONT mekanizmasının bir başka değişle redoks dengesinin, anti oksidan-pro oksidan dengesinin dışarıdan uyarılmasını sağlar. Bu da, plazma tıp uygulamalarının başarılı bir şekilde uygulanması, plazma içerisinde yalnızca gerekli

türlerin üretilmesi ve bunların en uygun konsantrasyonda doğru hedefe yönlendirilebilmesi (bir anlamda RONT'un eylemlerinin kontrol edilmesini sağlamak) için buna yönelik plazma kalem sistemlerinin tasarlanmasını gerektiriyor.

2.4. Atmosferik Basınç Plazmanın Biyomedikal Uygulamaları

Plazmanın tıbbi uygulaması iki ana yaklaşıma ayrılabilir:

- **Dolaylı** (indirekt), özel tıbbi uygulamalar için belirli özellikleri gerçekleştirmek üzere yüzeyleri, malzemeleri veya cihazları iyileştirmek (biyouyumluluk) için plazma tabanlı veya plazma destekli tekniklerin kullanılması
- Canlı doku ile plazmanın **doğrudan** (direkt) etkileşimine dayanan, terapötik etkileri gerçekleştirmek için insan (veya hayvan) vücudunun üzerinde veya içinde fiziksel plazmanın uygulanması

Doğrudan ve dolaylı uygulamalarının pek çok bilim dalında örneği vardır; tıp (onkoloji, dermatoloji, nöroloji, cerrahi vs.), farmakoloji, diş hekimliği vb. Aşağıda bu alanlarla ilgili kısaca literatür bilgisi verilecektir. Bununla beraber sterilizasyon-dekontamibasyon, yara iyileşmesi ve kanser tedavisi farklı başlık altında incelenecektir.

Elektrocerrahi (elektrofulgurasyon, elektrolesikasyon, elektrokoagülasyon, elektrosekşin, elektrokoter) dokuda termal hasar oluşturma yoluyla etkili olan tedavi yöntemlerinin genel adıdır. Elektrofulgurasyon, elektrolesikasyon daha yüzeysel lezyonlar için kullanılırken, elektrokoagülasyon daha derin destrüksiyon ve cerrahi hemostaz için tercih edilir. Elektrofulgurasyonda elektrot deriye çok yakın bir şekilde tutularak işlem gerçekleştirilir. Elektrolesikasyonda ise farklı olarak elektrot deriye temas eder; ya derinin üstünde gezdirilir ya da içine sokulur. Elektrokoagülasyonda ise dermoepidermal ayrışma sağlanıncaya kadar elektrot, lezyona uygulanır. Elektrokoagülasyon yüzeysel bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom'un tedavisinde de kullanılır ve tümör tamamen uzaklaştırılıncaya kadar birkaç kez (genellikle 3 kez) tekrar edilir (Türk Dermatoloji Derneği,2017). AC akımının, dokuda istenmeyen elektrolizden veya düşük frekanslarda meydana gelen sinir ve kas hücrelerinin uyarılmasından kaçınmak için en az 300 kHz'lik bir frekansı

vardır. Elektrocerrahi bu nedenle “yüksek frekanslı (HF) cerrahi” veya “radyo frekanslı (RF) cerrahi” olarak da adlandırılmaktadır. Zenker, hemostaz, devitalizasyon, doku kesiminde yaygın olarak kullanılan argon plazma koagülasyon (APC) sistemlerini incelemiş ve biyolojik dokunun ısıtılmasının, sadece ulaşılan sıcaklığa değil, aynı zamanda ısınma hızına ve süresine de bağlı olarak farklı etkiler oluşturabileceğini bildirmiştir (Zenker, 2008). APC, dokuları pıhtılaştırmak için atmosfer basıncında argon deşarjlarını kullanan monopolar elektrocerrahi bir tekniktir. Elektrot, milimetrenin birkaç onda biri kadar bir çapa sahip olan bir tungsten tel veya paslanmaz çelikten yapılmış bir iğne vs. olabilir. Elektrot ve doku arasındaki mesafe genellikle 2-10 mm'dir. Elektrodu, argon gazı akacak şekilde boşluk bırakarak bir tüp çevreler. Boşalma için 4 kV'lık bir genliğe ve genellikle 350 kHz'lik bir frekansa sahip bir AC voltajı kullanılır (Zenker, 2008).

APP'nin diş hekimliğinde kullanımının temelleri yüzey modifikasyonu ve sterilizasyon-dekontaminasyona dayanır. APP düzensiz yüzeyleri tedavi edebilir ve sterilize edebilir; delme olmadan diş boşluklarını dekontamine etmek için uygun hale getirir (Singh vd., 2014), implantların yüzey kararlılığını değiştirerek patojen mikroorganizma (m.o.)'ların tutunmasını engeller (Özkan, 2011), bazı diş yüzey lekelerinin giderilmesinde (Lee vd., 2010) kullanılabilir. Dişin kendisine yapılan uygulamalar ve implanta yapılan uygulamalar olmak üzere ikiye ayrılabilir.

Lee vd. İki dış ve bir yüzer iç elektrot ile bir dielektrik tüpten oluşan üç elektrotlu plazma jet sistemi geliştirmiş ve diş beyazlatma için kullanmıştır. Plazma jeti, kahve ya da kırmızı şarap ile boyanan dişlerden gelen lekeleri çıkarmak için hidrojen peroksit (H_2O_2) ile birlikte kullanılmıştır. Plazma jeti ve H_2O_2 birleşimi ile tek başına H_2O_2 kullanımı, ağartma etkinliği açısından karşılaştırılmıştır. Bu amaçla 4 kV, 20 kHz DC voltajı, 4 L/dk akış hızında He gazı, 7 mm iç çapa sahip bir TEFLON tüp, tüp etrafına sarılmış 2 tane alüminyum elektrot ve tüp içine geçirilmiş 1 mm çapında alüminyum bir iç elektrotan oluşan APP sistemi farklı tedavi sürelerinde diş yüzeyine uygulanmıştır. Sonuçlar; ortamda He, N_2 , N_2^+ , O reaktif türlerinin varlığını göstermiş ve APP ile H_2O_2 'nin birlikte kullanılmasının ağartma etkinliğini kahve lekesinde 3,1 faktör, kırmızı şarap lekesinde 3,7 faktör artırdığını göstermiştir (Lee vd., 2010).

Ulu vd. dental implantlarda *in vitro* osteoblast hücrelerin yüzeye tutulumunu artırmak için titanyum disklerin yüzeyine APP uygulamışlardır. Bu tutunma işleminin normale göre daha hızlı gerçekleşmesi için yüzeyin hidrofilikleşmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Bu amaçla voltaj frekansı 1,5 kHz, giriş gücü 6W, RF voltajı 31,4 kW olarak ve plazma uygulama aparatı ile titanyum diskler arası mesafe 5 mm, uygulama süresi ise 60 s olarak ayarlanmıştır. APP uygulamasından 4 ve 7 gün sonunda ortamda toksik bir etkinin, oksidatif stresin, apoptozisin anlamlı bir fark oluşturmadan titanyum yüzey hidrofilitesini artırarak hücre adezyonu ve yayılmasını (hücre davranışı) anlamlı derecede artırdığını, bununla beraber, 4 ve 7 gün sonunda hücre davranışında da anlamlı bir fark oluşturmadığını bildirmişlerdir (Ulu vd., 2018).

2.4.1. Sterilizasyon ve dekontaminasyon

Acinetobacter baumannii, *Klebsiella pneumoniae* suşları, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida* suşları, *Staphylococcus* ve *Streptococcus* suşları, virüsler vs. gibi, hastane ortamında (yatak, cihaz, hava vs.), dişte, yarada vs. enfeksiyonların sebebi olan patojen m.o.'ların yüksek antibiyotik direnç geliştirmeleri giderek artmaktadır. Giderek artan bu yüksek dirençli mikroorganizmalarla birlikte, daha etkili ve alternatif çevresel dekontaminasyon yöntemleri ile enfeksiyon önleme ve kontrolünün önemi de artmaktadır (O'connor vd.,2014). Kimyasal ajanlar, antibiyotikler, aşı vb. yöntemlerin bilinçsiz ve yanlış kullanımı da yalnızca m.o.'ların direnç mekanizmasına katkı sağlar. Bu yöntemlere alternatif bir uygulama sağlık tesislerinde klinik uygulamalarda APP sistemlerinin kullanılmasıdır. Çizelge 2.3'te APP'ye maruz bırakılan önemli m.o. türleri verilmiştir.

Çizelge 2.3. Bazı bakteri, maya ve virüs türlerinin APP maruziyeti ve sonuçları

M.o. Adı	APP Türü	Maruziyet Şartları	Sonuç	Referans
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Plazma jet	DC, 8 kHz, 2,5 kV; 30-90 s; 12 L/dk hava	Farklı yüzey inaktivasyon	Cahill vd. 2014
<i>Aspergillus fumigatus</i>		1,75 L/dk He; 0,5-5 dk maruz.; Spektrometrik ölçüm;	50 s de %90 apoptotik ölüm	Brun vd. 2012
<i>Bacillus globigii</i>	APPJ	RF; 0-120 s; He/O ₂ ;	Sıcaklık+RONT etkili ölüm	Herrman vd. 1999
<i>Candida albicans</i> , <i>Candida krusei</i> , <i>Candida glabrata</i>	PMJ	<i>In vitro</i> ; DC; He/O ₂ (%2); 0-4 dk; seramik tüp; Cu elektrot;	İnaktivasyon >%90, RONT, oksidatif stres	Sun vd.2011

Çizelge 2.3. Bazı bakteri, maya ve virüs türlerinin APP maruziyeti ve sonuçları (Devam)

M.o. Adı	APP Türü	Maruziyet Şartları	Sonuç	Referans
Deriden <i>Staphylococci</i> , <i>Streptococci</i> , <i>Candida</i> izolatı	Doğrudan-DBD	5-15 s; 35 kV, 12 kHz, DC; 0,8±0,3 m/s hava	15 s de 0 koloni	Fridman vd. 2007a
Deriden <i>Staphylococci</i> , <i>Streptococci</i> , <i>Candida</i> izolatı	Dolaylı-DBD	5s-2 dk; 35 kV, 12 kHz, DC; 0,8±0,3 m/s hava	5 dk da 0 koloni	Fridman vd. 2007a
Escherichia coli + Bakteriyojaj	DBD	40 kV, 2 kHz, TEFLON dielektrik, hava	DNA hasarı	Yasuda vd. 2010
Herpes Simplex Virus Tip1(HSV-1)	DBD	Puls DC; 15-20 kV, 1 kHz; 0-120 s	32-40 s de max. Antiviral etki	Alekseev vd. 2014
Human Norovirus		Ar/O ₂ (%1); 0-120 s; RF; 1,9 mm kuartz tüp;	15. s de virüsüdal etki	Aboubakr vd. 2015
Klebsiella pneumonia		RF, 8 dk maruziyet, 6 cm elektrot	Dirençli etki	Virk vd. 2004
Lactobacillus casei		Mikrodalga 2,45 GHz; He/O ₂ /N ₂ 2/1,2/1,5 L/dk;	Tam büyüme inhibisyonu	Ruph vd. 2010
Listeria monocytogenes		Mikrodalga, Ar;	2 dk anlamlı inaktivasyon	Sysolyatina vd. 2015
Pseudomonas aeruginosa		1,75 L/dk He; 0,5-5 dk maruz.; Spektrometrik ölçüm;	60 s de anlamlı inaktivasyon	Brun vd. 2012
Staphylococcus aureus		RF, 8 dk maruziyet, 6 cm elektrot	%98 inaktivasyon	Virk vd. 2004
Streptococcus sanguinis		5 L/dk Ar; 1,8 MHz, 170 V; 30-180 s.	Güçlü direnç, kısmen azaltılmış biyofilm	Gorynia vd. 2013

2.4.2. Yara tedavisinde kullanımı

Yara iyileşmesi kompleks bir süreç olup, etiyolojisi ne olursa olsun genellikle hemostaz (kanamayı durdurmak amacıyla canlı dokunun verdiği ilk ve hızlı tepki, hasarlı bölgedeki arteriyel kan akışını, damar düz kaslarının sitoplazmik kalsiyum seviyesindeki artışı izleyen kasılma ile azaltması, NO salınır), inflamasyon (temel amacı enfeksiyonların önlenmesi, bu aşamada ilk yanıt 48 saat içinde yara dokusuna gelen nötrofillerin, bakterileri ve yabancı partikülleri, fagositozla veya salgıladığı toksik maddelerle etkisiz hale getirmesidir, nötrofillerin aktivitesi sırasında ROT oluşur), proliferasyon (anjiojenez, granülasyon dokusu oluşumu, kollojen depozisyonu, epitelizasyon ve yara kapanması aşamalarından oluşur) ve matürasyon (2 yıla kadar sürebilen bu aşama yara dokusunun olgunlaşması ve normal epitelin oluşumu gerçekleşir, kollojen ve diğer proteinlerin sentezi ve degradasyonu ile devam eden bu sürecin sonunda yaralanmamış normal dokuya benzer bir yapı oluşur,

ancak asla eski doku gibi olamaz) süreçlerini içeren dört temel fazdan oluşur (Berk vd., 2015).

Xu vd. BALB / c farelerinde yüzeysel deri yaralarına DBD bazlı argon gazı ile üretilen atmosferik basınç plazma jetini incelemişlerdir. Doğal yara iyileşmesi, 14 gün boyunca farklı zaman aralıklarında (10, 20, 30, 40 ve 50 saniye) APPJ ile günlük tedavi edilen, uyarılmış yara iyileşmesi ile karşılaştırılmıştır. İç ve dış çapı sırasıyla 0,2 ve 0,4 cm olan kuartz tüp etrafına, çapı 1 cm olan bakır elektrotlar, aralarındaki mesafe 1,65 cm olacak şekilde yerleştirilmiştir. Nozul çapı 1 cm dir. 2 L/dk Ar akış hızı, 8 kV yüksek voltaj, 37,5 kHz frekans ile oluşturulan plazma doğrudan yara üzerine uygulanmıştır. Sonuçlar, epidermal hücre rejenerasyonu, granülasyon dokusu hiperplazisi ve histolojik açıdan kolajen birikiminin optimal sonuçlarının, 7. günde gözlemlendiğini, bununla birlikte, 50 saniye boyunca tedavi edilen yaraların, 14. günde kontrolünkinden daha az iyileştiğini, olumlu ve olumsuz sonuçların ROT ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Uygun soğuk plazma dozlarının yaranın etrafındaki bakterileri inaktif edebileceği, yara dokusunda fibroblast proliferasyonunu aktive edeceği ve nihayetinde yara iyileşmesini desteklediği sonucuna varılmıştır (Xu vd, 2015).

Arndt vd. in vitro ve in vivo olarak APP tedavisinin yara iyileşme sürecindeki gen ekspresyonlarına etkisini incelemişlerdir. İn vitro analizleri, CAP tedavisinin, IL-6, IL-8, MCP-1, TGF- β 1, TGF- β 2 gibi yara iyileşmesi tepkisi için önemli olan önemli anahtar genlerin ekspresyonunu indüklediğini ve kollajen tipi üretimini teşvik ettiğini göstermiştir. Ve in vivo yara iyileştirme modelinin de, CAP tedavisinin, yara iyileşmesi, doku yaralanması ve onarımında rol oynayan yukarıda belirtilen genleri etkilediğini doğruladığını ayrıca ilgili yan etkilerin tespit edilmediğini gözlemlemişlerdir. Çalışmalarında ADTEC Plazma Teknoloji şirketinin Almanya'da Max Planck Uluslar Arası Fizik Enstitüsü tarafından geliştirilen ikinci nesil MicroPlaSter $\beta^{\circledast}$ (Mikrodalga 2.45 GHz, 110 W, argon akış hızı 4.0 L/dk) plazma torç sistemini kullanmışlardır. Tedavi süresi klinik standart kabul edilen 2 dk'dır. Ölçülen UV gücü 60 mW / cm²'dir. Optik emisyon spektrumu UVA, UVB ve UVC aralığında emisyon göstermiştir. UVC bölgesindeki çizgilerin NO moleküllerine karşılık geldiğini yani plazma sisteminde NO bulunduğunu göstermiştir (Arndt vd., 2013)

2.4.3. Kanser ve tümör tedavisi

APP'nin tıbbi uygulamalarının araştırmacılar arasında yaygınlaşması, özellikle kanser tedavisi için, "plazma onkolojisi" adında yeni bir alanın kapılarını açmıştır (Schlegel vd., 2013). Schlegel, APP tedavisinin standart terapilerden daha etkili olduğunu söylemiştir.

Bütün kanser türleri için önemli olan p 53 geni hücre siklusunu düzenler ve apoptotik yolun indüklenmesinde önemli bir moleküldür. Meme kanserinde en sık gözlenen kromozom değişikliği %60-70 oranında allel kaybına bağlı p 53 geni kromozom değişikliğidir (Topuz, 1997). Bununla beraber, Neve vd. binlerce genin meme kanseri patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini söyler ve 51 meme kanseri hücre hattında çalışma yapar (Neve vd., 2006). APP bu hücre hatlarının bazılarında uygulanmıştır. Kanser kullandığı yolak ne olursa olsun APP'nin oksidatif strese bağlı p 53 apoptotik yolunu uyardığı böylece kanser hücrelerinin kanserin türüne göre az ya da çok seçici olarak öldürüldüğü bildirilmiştir. Aşağıda buna örnek çalışmalar özetlenmiştir.

Mohades vd. SCABER epitelyal sküamöz kanser hücrelerini (prostat) plazma jetin direkt hücre maruziyeti ve PAM ile hücre maruziyetini incelemişlerdir. 2,5 cm çapında dielektrik tüpün içinde, iç çapı 3 mm olan delikli dielektrik diske gömülü bakır halka elektrotlar arasında, 7 kV yüksek voltaj, 5 kHz-800 ns darbe frekansı (Puls DC) ile farklı He akış hızlarında, SCABER üzerine uygulanmış ve 0-24-48-72 saat boyunca gözlemlemişlerdir. Sonuçlar sürekli olarak doza bağlı bir gecikmeli öldürme etkisini göstermiştir. Kaspaz-3 deneyleri hücrenin apoptotik yollarının aktive edildiğini gösterir (Mohades, 2014).

Yan vd. HepG2 karaciğer kanser hücrelerinin plazma jet ile tedavisini incelemişlerdir. Çapı 2 mm olan bakır silindirik elektrot iç ve dış çapı sırasıyla 2 ve 4 mm olan kuartz kılıfa yerleştirilir. Bu yüksek voltaj elektrotu, iç çapı 6 mm ve uç (nozül) çapı 1,2 mm olan dielektrik tüp merkezine, nozul ile elektrot arasındaki mesafe 1 cm kalacak şekilde tüp boyunca uzatılır. 8 kV yüksek voltaj 8 kHz-1,6 µs darbe frekansı (Puls DC) ile 2 L/dk akış hızında He, 5-640 s süresince, HepG2 hücrelerine üzerine uygulanmıştır. Sonuçlar, plazmanın ilk olarak, hücre dışı ortamda

NO konsantrasyonunu artıran NO türler ürettiğini, ikinci olarak, intraselüler NO konsantrasyonunun, ortamdan NO difüzyonuna bağlı olarak arttığını, üçüncü olarak, intraselüler NO konsantrasyonundaki bir artışın, hücre içi ROS konsantrasyonunun artmasına yol açtığını, dördüncü olarak, artan oksidatif stresin daha etkili lipid peroksidasyonunu ve sonuç olarak hücre hasarına sebep olduğunu göstermişlerdir (Yan, 2012).

Cheng vd. beyin tümörlerinin içinde en sık rastlanan ve tedavi edilmesi en zor olan primer kötü huylu beyin tümörü olan glioblastoma kanser hücrelerine (U87) in vitro altın nano partiküller (AuNP, 100 nm çap) ve APP tedavisi uygulamıştır. APP sistemi genel olarak, 1 mm çaplı, AC yüksek voltaj (2–10 kV, ~30 kHz)'ın geçtiği bir merkezi güç elektrotu ve 4.5 mm çapında bir kuartz tüpün etrafına sarılı topraklanmış bir dış elektrot konfigürasyonuna sahiptir. 0-2 µl/ml farklı tedavi konsantrasyonunda AuNP ile 1-24 saat boyunca farklı penetrasyon sürelerinde inkübe edilmiş U87 hücrelerinin üzerine, çıkış voltajı 3,16 kV, tedavi gazı olarak He, 4,7 L/dk akış hızı, 30 s süre ile uygulanmıştır. Jet çıkış yeri ve kültür ortamı arasındaki mesafe 25 mm olarak ayarlanmıştır. Sonuçlar, AuNP'lerin konsantrasyonunun plazma tedavisi üzerinde önemli bir rol oynadığını, ROT yoğunluğunun, hücre canlılığına kıyasla tersine bir eğilime sahip olduğunu ve bunun da hücre içi yolakları daha da değiştirerek proteinlere, lipidlere ve DNA'ya zarar veren oksidatif strese yol açtığı teorisi ile örtüştüğünü göstermişlerdir. Elde edilen sonuçlar, birlikte muamelenin, kanser tedavisinin etkinliğini arttırmada ve normal hücrelere olan zararı azaltmada büyük bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Cheng, vd. 2014).

Fridman vd. FE-DBD plazma sistemini melanom kanser hücre hatları üzerine in vitro olarak uygulamışlardır. 10-30 kV aralığında, uygulanan yüzeyin bir elektrot gibi davrandığı (toprak elektrotu) ve diğer elektrotun (yüksek voltaj ve ya güç elektrotu, bakır) kuartz dielektrik madde ile kaplandığı, güç elektrot sisteminin TEFLON kılıf içerisinde bulunduğu, güç elektrotu-yüzey arasındaki mesafenin 3 mm olduğu bir sistemdir. 5-30 s boyunca uygulanmış ve 1-72 saat sonunda canlılık analizi yapılmıştır. 30 s tedavinin 24 saat sonra canlılık analizinde melanom kanser hücrelerinin canlılık oranı %10'un altına kadar inmiştir. Tüm tedavi sürelerinde de apoptotik proteinler tespit edilmiş ve bu durumun tedavi süresine bağlı olarak

değiştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca, tedavi sonrası hücre büyüme ortamının pH değeri ile tedavi süreleri arasındaki ilişki incelenmiş ve maruziyet süresi arttıkça pH değerinin düştüğü, 0 s de 8,3 olan pH değerinin, 30 s maruziyet süresinde 5,5 olduğu bildirilmiştir (Fridman,2007b).

Kim vd., MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerine darbeli (puls) DC plazma jetin etkilerini incelemişlerdir. 0,6 mm çapında tungsten tel (TEFLON ile kaplı) iç ve dış çapı sırasıyla 10 mm ve 12 mm olan cam tüpe 10 mm boyunca yerleştirilmiştir. Cam tüp nozul çapı 2 mm dir. Nozul ile hücre arasındaki mesafe 10 mm olacak şekilde, 1,3, 1,7, 1,9 kV, 50 kHz frekans, %10 gaz karıştırarak 1 L/dk gaz (He, He + O₂, Ar, Ar + O₂) akış hızında, 5-30 s boyunca MCF-7 hücreleri muamele edilmiştir. 24-48 s sonunda canlılık analizi yapılmıştır. Sonuçlar, He plazmasının, Ar plazmasından daha hızlı apoptotik etki gösterdiğini ve O₂ gazı içeren helyum plazmasının (He + O₂) ise apoptozisin indüksiyonunda en etkili olduğunu göstermiştir (Kim vd, 2010).

Wang vd. metastatik meme kanseri hücre dizisi (BrCa) ve sağlıklı hücre olarak insan kemik iliğinden türetilmiş mezenkimal kök hücreleri (MSC) kullanarak in vitro APP tedavisi uygulamışlardır. DC (kHz) güç kaynağı, 1 mm çapında merkezi güç elektrodu, 4,5 mm çapında kuartz tüp etrafına sarılmış bir toprak elektrodu, 4,6 L/dk akış hızında He gazı, 30-120 s boyunca, nozul ile plaka arasındaki mesafe 3 cm olacak şekilde uygulamış ve 1-5 gün sonunda canlılık analizi yapılmıştır. Voltaj 3,76 kV ve akış hızı 4,6 L/dk da sabit tutularak optik emisyon spektrumu alınmış ve en yoğun olarak N₂⁺, NO/N₂, OH/O₃ ve He pikleri gözlenmiştir. Hem tek sefer APP maruziyeti hem de 5 güne kadar günlük APP tedavisi yapılmış ve sonuçlar hücre proliferasyonu bakımından karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, 60 s APP tedavisinden sonra, 24 saatin sonunda, BrCa ve MSC yanıtları arasında anlamlı farklar olduğunu, sağlıklı hücrelerin daha az ölü hücre ile büyümeye devam ederken, kanser hücrelerinin büyük miktarda öldüğünü, özellikle 60 s ve 90 s günlük APP tedavisinden sonra kanser hücrelerinin genişlemeyi neredeyse durdurduğunu göstermiştir. Bununla beraber, MSC üzerinde mümkün olan en az etkiyi gösteren, BrCa'nın ise belirgin şekilde parçalanması için selektif ablasyon süresinin 30-60 s arasında olduğu bildirilmiştir (Wang, 2013).

Yukarıda APP'nin kanser tedavisinde kullanıldığı bazı çalışmalar ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Ek olarak, çizelge 2.4'te APP'nin, doğrudan tedavi, dolaylı (PAM vb.) tedavi, kombine tedavilerin (AuNP vb. ile birlikte) farklı hücre hatlarında in vivo ve in vitro çalışmalarının bir listesi verilmiştir. Buna göre, farklı hücre hatlarının farklı yanıtlara sebep olduğu görülür.

Çizelge 2.4. APP'nin bazı kanser hücre hattı uygulamalarının listesi

Hücre hattı	APP	Çalışma şartları	Sonuç	Referans
T98Gglioblastoma	MikroDBD	<i>İn vivo</i> , hava, AuNP, 0-300 s	Plazm+AuNP%35e varan hücre ölümü	Kaushik vd, 2016
A549 akciğer adeno karsinoma	MikroDBD	<i>İn vivo</i> , hava, AuNP,0-300 s	Plazm+AuNP%35e varan hücre ölümü	Kaushik vd,2016
Fibroblast	DBD jet	<i>İn vitro</i> , AC voltaj, hava,He, direkt ve PAM, 10kV, 35 kHz		Shashurin vd, 2008
JHU-022,JHU- 028, JHU-029, SCC25		<i>İn vitro-in vivo</i> , 10-20 L/dk He, 10-45 s, 8 kV DC,	p53, apoptotik etki,	Preston vd, 2014
HCT-15 kolon kanseri	DBD	<i>İn vitro</i> , Ar, 30-600 s. 2,24 kV	Hücre-hücre yolağı p53, apoptotik etki	Park vd, 2015
NCI-H1299 akciğer kanseri	DBD	<i>İn vitro</i> , Ar, 30-600 s. 2,24 kV	Hücre-hücre yolağı p53, apoptotik etki	Park vd, 2015
MDA-MB-231 meme kanseri	DBD	<i>İn vitro</i> , Ar, 30-600 s. 2,24 kV	Hücre-hücre yolağı p53, apoptotik etki	Park vd, 2015
MCF-7 meme kanseri, Glioblastoma	DBD	<i>İn vitro</i> , PAM, 4,7 L/dk He, halka elektrot	Glioblastom direçli H2O2, NO dan daha etkili, sistein	Yan vd, 2015
MCF-7, HMEC, MDA-MB-231		He, 1,6 mm çaplı kuartz tüp, 19 kHz	OH etkisi	Ninomiya vd, 2013

Sonuçlar; APP'nin özellikle melanoma kanseri gibi deri ve derialtı kanser ve tümörlerde en etkili olduğunu, akciğer ve beyin kanser hücrelerinin diğer kanser hücrelerine göre APP tedavisine karşı daha dirençli olduğunu, östrojen pozitif meme kanserinin östrojen negatif meme kanserine göre daha duyarlı olduğunu, meme kanserinde He plazmanın Ar plazmadan daha hızlı apoptotik etki oluşturduğunu, He gazına O₂ karıştırılmasının apoptozis indüklenmesini arttırdığını ve en etkili reaktif türün OH olduğunu, meme kanserinde He gazında sağlıklı hücreye zarar vermeden kanser hücrelerini öldürmek için en etkili tedavi süresinin 30-60 s olduğunu, gösterir.

3.MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Güç kaynağı; PLAZMATEK şirketinden temin edilen puls DC güç kaynağı (0-30 kV, 0,2-10 Hz çalışma aralığına sahip), kHz güç kaynağı (7 kV, 50 kHz), kullanılmıştır. Güç kaynakları, PLAZMATEK şirketinden, bilgisayar kontrollü tek bir sistemde toplanmış halde satın alınmıştır. Şekil 3.1’de resmi gösterilmiştir.



Şekil 3.1. kHz, darbeli DC güç kaynaklarının resmi, a) ön yüz, b) yan yüz ve kHz, darbeli DC, akış hızı ayar alanı

Tüp seçimi; 1 mm iç çapa sahip cam tüp, 1 mm iç çapa sahip seramik tüp, 2 mm iç çapa sahip cam tüp, 2 mm iç çapa sahip seramik, 3 mm iç çapa sahip cam tüp kullanılmıştır.

Elektrot seçimi; plazma kalem sisteminde topraklama ve yüksek voltaj alüminyum tel elektrotlar, APPJ sisteminde 10 cm uzunluğunda 0,6 mm ve 0,8 mm çapa sahip bakır elektrotlar kullanılmıştır.

Gaz seçimi; Ticari olarak yüksek saflıkta satın alınan Argon (Ar) ve Helyum (He) soy gazları kullanılmıştır. Şekil 3.2’de resimleri gösterilmiştir.



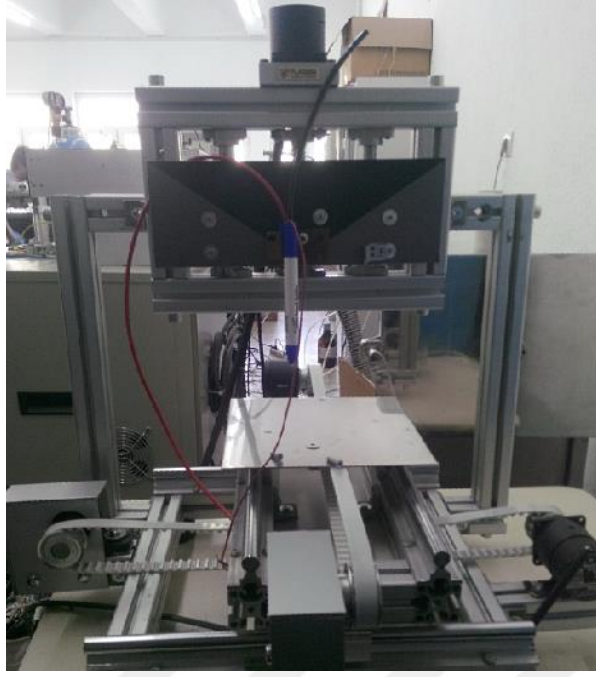
Şekil 3.2. Argon (sol) ve Helyum (sağ) gazları

Spektrometrik analiz; oluşturulan Ar ve He plazmalar ASEQ marka LR1-B optik emisyon spektrumu OES) ile analiz edilmiştir. Şekil 3.3’te resmi gösterilmiştir.



Şekil 3.3. LR1-B optik emisyon spektrum cihazı

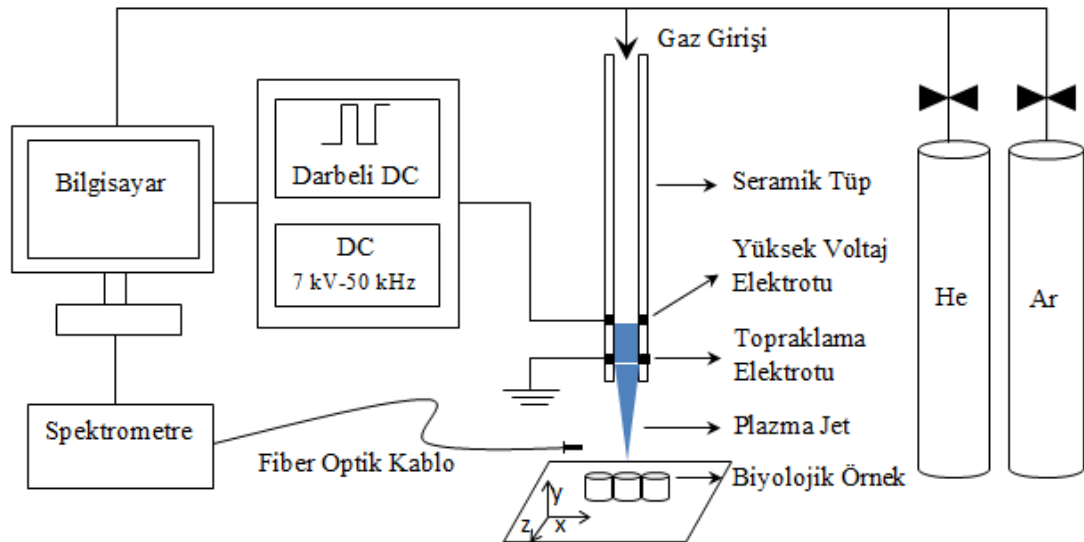
Güç kaynakları, gaz akış hızları ve spektrometrenin bilgisayar kontrolü PLAZMATEK AR-GE laboratuvarında yapılmıştır. Ek olarak, APP’nin uygulanacağı yüzeyin her tarafına eşit bir şekilde ulaşmak için, sisteme, bilgisayar kontrollü x-y-z hareket düzlemi eklenmiştir. Şekil 3.4’te 3D hareket düzleminin resmi gösterilmiştir.



Şekil 3.4. 3D hareket düzlemi

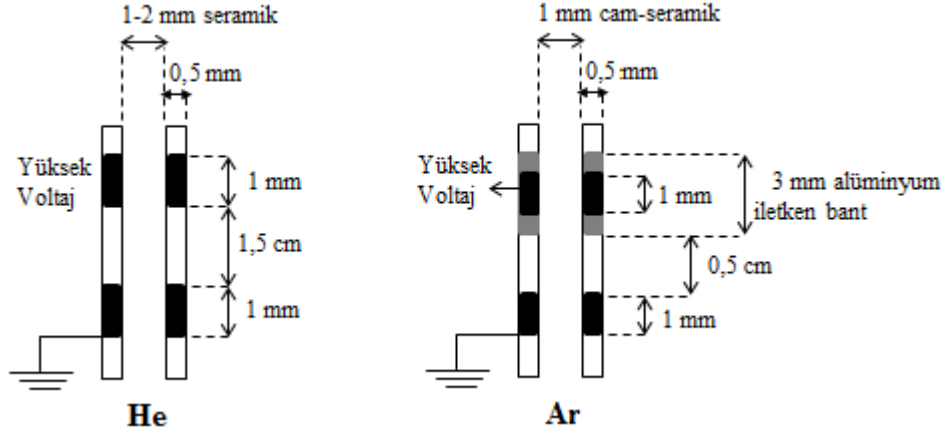
Plazma kalem sisteminin çalışma mekanizmasının daha iyi anlaşılması için yukarıda tanıtılan materyallerin 2D şematik gösterimi bölüm 3.2'nin başında şekil 3.5'te gösterilmiştir.

3.2. Metot



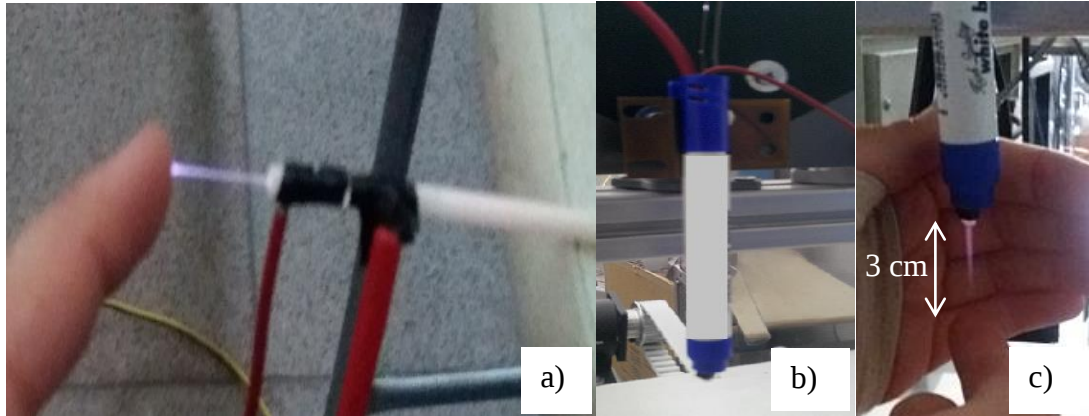
Şekil 3.5. Plazma kalem sisteminin 2D şematik gösterimi

Öncelikle, kHz yüksek voltaj kullanılarak plazma kalem sisteminde He ve Ar plazmalar üretilmiştir. Elektrot düzenlemeleri şekil 3.6'da gösterilmiştir.



Şekil 3.6. kHz güç kaynağı kullanılarak He ve Ar gazları için 1-2 mm iç çapa sahip cam ve seramik tüplerinde oluşturulan plazmaların elektrot düzenlemeleri

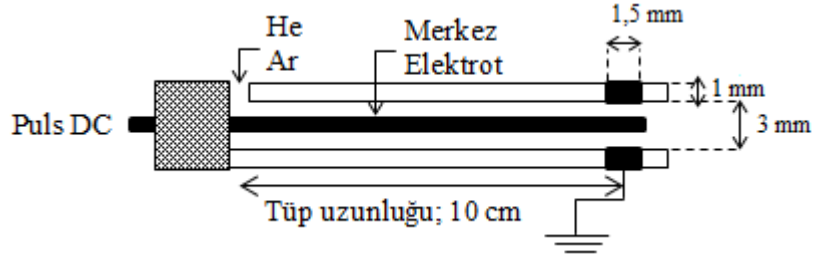
Plazma kalem sisteminde alüminyum tel elektrotlar tüp çevresine sarılmıştır. İki elektrot arası mesafe, He gazı için 1-2 mm iç çapa sahip seramik tüplerde 1,5 cm olarak ayarlanmıştır. İki elektrot arasındaki mesafe, Ar gazı için 1 mm iç çapa sahip cam ve seramik tüplerde yaklaşık 0,5 cm olarak ayarlanmıştır. En iyi mesafe için el ile ayarlama yapılmış daha sonra plastik bir kılıf içine yerleştirilmiştir. Şekil 3.7’de He plazma kalem sisteminin resmi gösterilmiştir. Yaklaşık 3 cm uzunluğunda He, yaklaşık 2 cm uzunluğunda Ar plazmalar elde edilmiş ve spektrum alınmıştır.



Şekil 3.7. a) 1 mm seramik tüpte oluşturulan He plazma b) plastik kılıf içinde 3D hareket düzlemine sabitlenmiş hali c) 3 cm uzunluğunda He plazma

Darbeli DC yüksek voltaj kullanılarak plazma kalem sisteminde Ar ve He plazma oluşturulmaya çalışılmıştır. Ancak elektrotlar arasında tüp dışından ark geçişi çok fazla olduğu için başarılı olunamamıştır. Bu sebeple APPJ sisteminde 10 cm uzunluğundaki 1-3 mm iç çapa sahip cam tüp içerisine 0,6 mm ve 0,8 mm çapa sahip bakır elektrotlar tüp boyunca uzatılmıştır. Ve geriye kalan boşluktan Ar ve He gazları

geçirilmiştir. Bu sistemde plazma oluşmuş ancak tüp içerisinde kalmış, nozul dışına çıkacak kadar uzun bir plazma elde edilememiştir. Şekil 3.8’de elektrot düzenlemeleri gösterilmiştir. Şekil 3.9’da darbeli DC güç kaynağı, 3 mm cam tüp, 0,6mm çap bakır elektrot kullanılarak oluşturulan APPJ sistemin resmi gösterilmiştir.

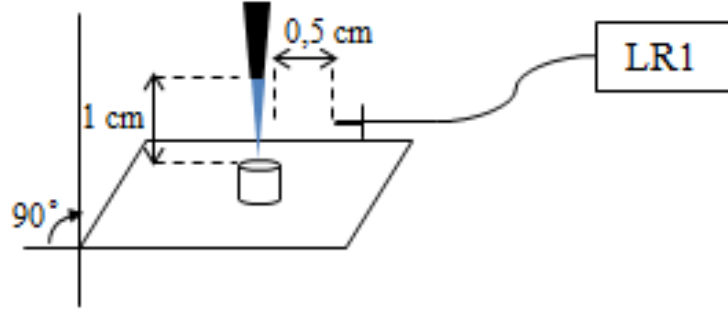


Şekil 3.8. Darbeli DC güç kaynağı kullanılarak He ve Ar gazları için 1-3 mm iç çapa sahip cam tüpünde oluşturulan plazmaların elektrot düzenlemeleri



Şekil 3.9. Darbeli DC, 0,6 mm çaplı 10 cm uzunluğunda bakır elektrot, 3 mm cam tüp kullanılarak oluşturulan He plazmanın resmi

Bütün sistemlerde, oluşturulan plazma jetin 1 cm uzağına engel yerleştirilerek, plazma jetine 90° olacak şekilde 0,5 cm uzaklıktan, optik uç 10 s boyunca açık kalacak şekilde, plazma jetine yaklaştırılmıştır. 10 s boyunca beklenmiş sonra spektrum görüntüsü kaydedilmiştir. Dikkat edilecek bir nokta; optik ucun ölçüm süresi ne olursa olsun, ekranda tespit edilen pikler, optik ucun ölçüm süresi bittikten sonra kaydedilmiştir. Aksi takdirde sonuçlar hatalı olacaktır. 1-2-3-4-5 L/dk akış hızlarında He ve Ar gazı için optik emisyon spektromerum (OES) analizi yapılmıştır. Şekil 3.10’da LR1-B emisyon spektrum ölçümünün şematik gösterimi verilmiştir. Dalga boylarının karşılık geldiği reaktif türler literatür verilerinden ve National Institute of Standards and Technology (NIST ASD, 2018) veri tabanından bulunmuştur.



Şekil 3.10. Spektrum alırken nozul -fiber optik - örnek arasındaki mesafe

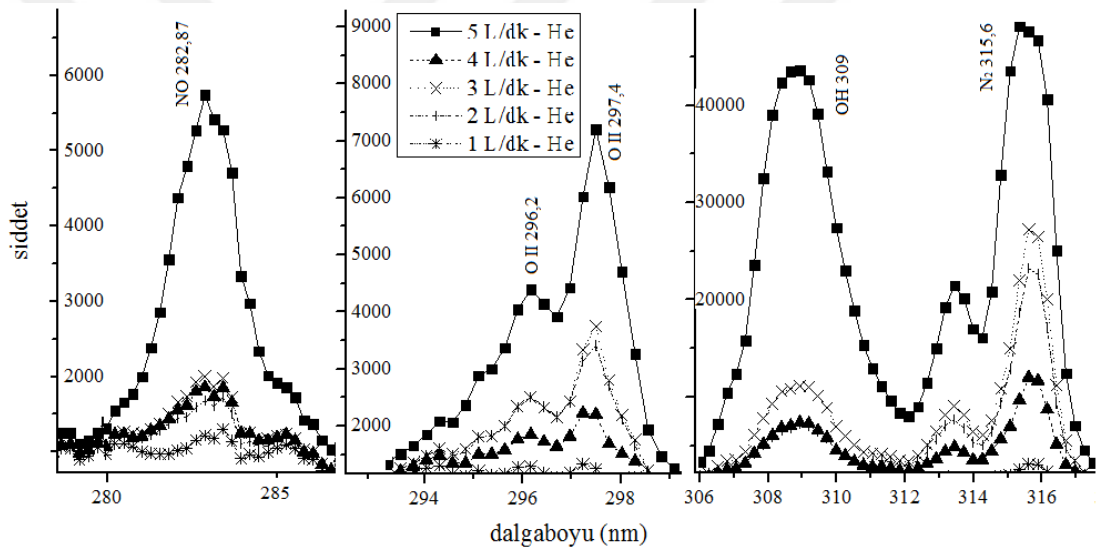
kHz yüksek voltaj ile plazma kalem sistemindeki spektrum analizinden elde edilen veriler araştırma bulguları ve tartışma bölümünde verilmiştir.

Darbeli DC yüksek voltaj ile APPJ sistemindeki spektrum analizi ark geçişlerinin fazla olması sebebiyle alınamamıştır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. 1-2 mm İç Çapa Sahip Seramik Tüp, kHz Voltaj, He Gazı APP Bulguları

Şekil 3.7’de gösterilen plazma kalem sisteminde 1-2 mm iç çapa sahip seramik tüp ve kHz voltaj kullanılarak oluşturulan He plazma için 1-5 L/dk akış hızı aralığında OES ile ölçülen spektrumlar, OriginPro 9.0 programı kullanılarak grafiğe dönüştürülmüştür. Akış hızının plazma içerisindeki türleri etkileyip etkilemediğinin anlaşılması için grafikler üst üste çizilmiş ve buna göre, akış hızına bağlı olarak dalga boyu şiddetlerinde belirgin bir biçimde farklılık gözlenmiştir. Şekil 4.1’de önemli dalga boyları için akış hızına bağlı olarak değişim gösterilmiştir.



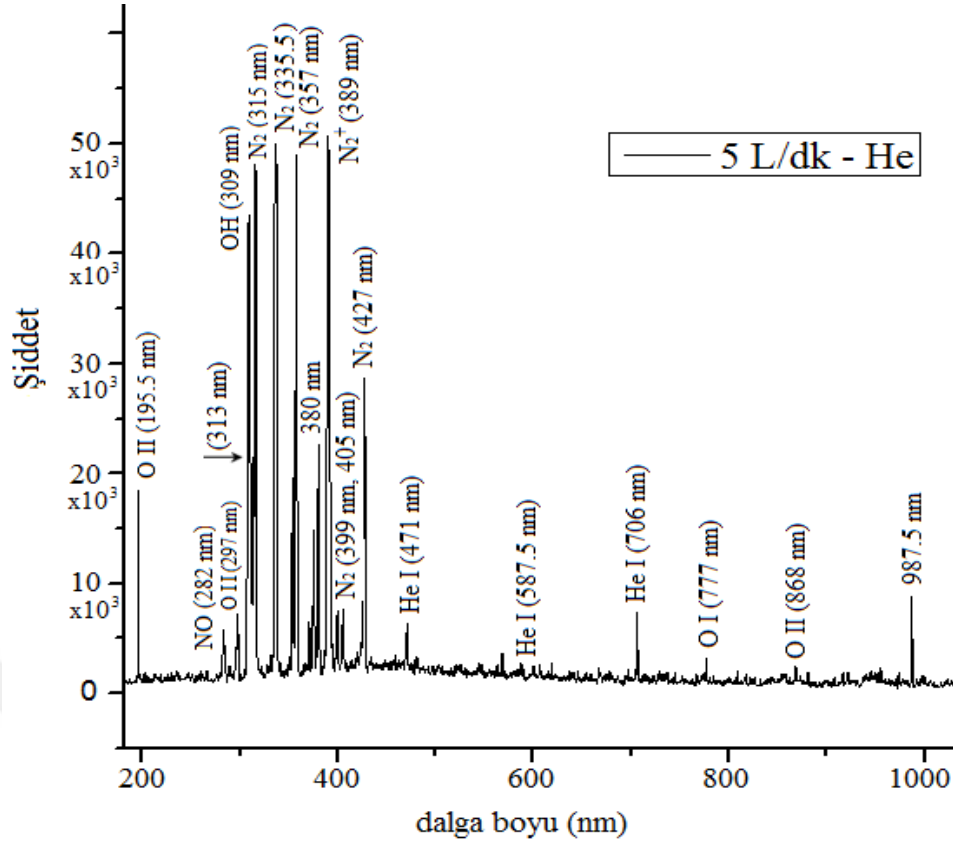
Şekil 4.1. 1 mm iç çapa sahip seramik tüpte farklı akış hızlarında He gazı kullanılarak üretilen plazmalarda bazı reaktif türlerin şiddetlerinin karşılaştırılması

Özellikle 280-450 nm dalga boyu aralığındaki pikler akış hızına bağlı olarak artmıştır. Genel olarak en yüksek pik şiddetlerine 5 L/dk dalga boyu aralığında ulaşılmıştır. Bununla beraber 450 – 700 nm dalga boyu aralığındaki pikler için en yüksek pik şiddetlerine 1 L/dk akış hızında ulaşılmıştır. 315-427 nm aralığındaki N_2^+ bandındaki tüm dalga boyları için durum şekil 4.1’deki 315,4 nm dalga boyundaki gibidir. NO ve OII pikleri farklılığın gösterilmesi açısından büyütülerek grafiğe eklenmiştir (pik şiddetlerine dikkat edilmelidir). Diğer yandan 195,5 nm ve 706,2 nm tespit edilen türler akış hızına bağlı olarak değişmemiştir. Kanser tedavisinde önemli

olan OH, NO, N₂⁺ reaktif türleri 3 L/dk üstü akış hızlarında yüksek pik vermiştir. Bu 3 tür için en düşük pik şiddetlerine 1 L/dk ve en yüksek pik şiddetlerine 5 L/dk akış hızlarında ulaşılmıştır. Tespit edilen dalga boyları çizelge 4.1’de belirtilmiştir. Dalga boylarına karşılık gelen reaktif türler, (Sahu vd., 2017) yayını ve (NIST ASD, 2018) veri tabanından bulunmuştur. Sonuçlar şekil 4.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. 1 mm iç çapa sahip seramik tüpte farklı akış hızlarında He gazı kullanılarak oluşturulan plazmalarda tespit edilen dalga boyları(pik şiddeti 5000’in üzerinde olanlar gösterilmiştir.)

Akış Hızı	Dalga Boyu (nm)
1 L/dk He	195.501, 315.609, 337.021, 423.869, 435.562, 458.793, 462.193, 479.479, 480.895, 542.103, 543.803, 545.503, 568.011, 611.629, 987.575
2 L/dk He	195.501, 297.493, 308.919, 313.441, 315.609, 337.021, 353.554, 357.62, 370.65, 375.275, 380.173, 391.056, 404.66, 427.488, 568.011, 987.575
3 L/dk He	195.501, 297.493, 308.919, 313.441, 315.609, 337.021, 353.554, 357.62, 370.65, 375.275, 380.173, 391.056, 399.49, 404.66, 427.488, 568.011, 706.149, 987.575
4 L/dk He	195.501, 308.919, 313.441, 315.609, 337.021, 353.554, 357.62, 370.65, 375.547, 379.9, 391.056, 404.66, 423.869, 427.488, 458.793, 568.011, 987.575
5 L/dk He	195.501, 282.879, 296.164, 297.493, 308.919, 313.441, 315.338, 335.395, 353.554, 357.078, 370.65, 375.275, 380.173, 389.151, 399.49, 405.495, 427.488, 470.978, 568.011, 706.149, 776.875, 987.575



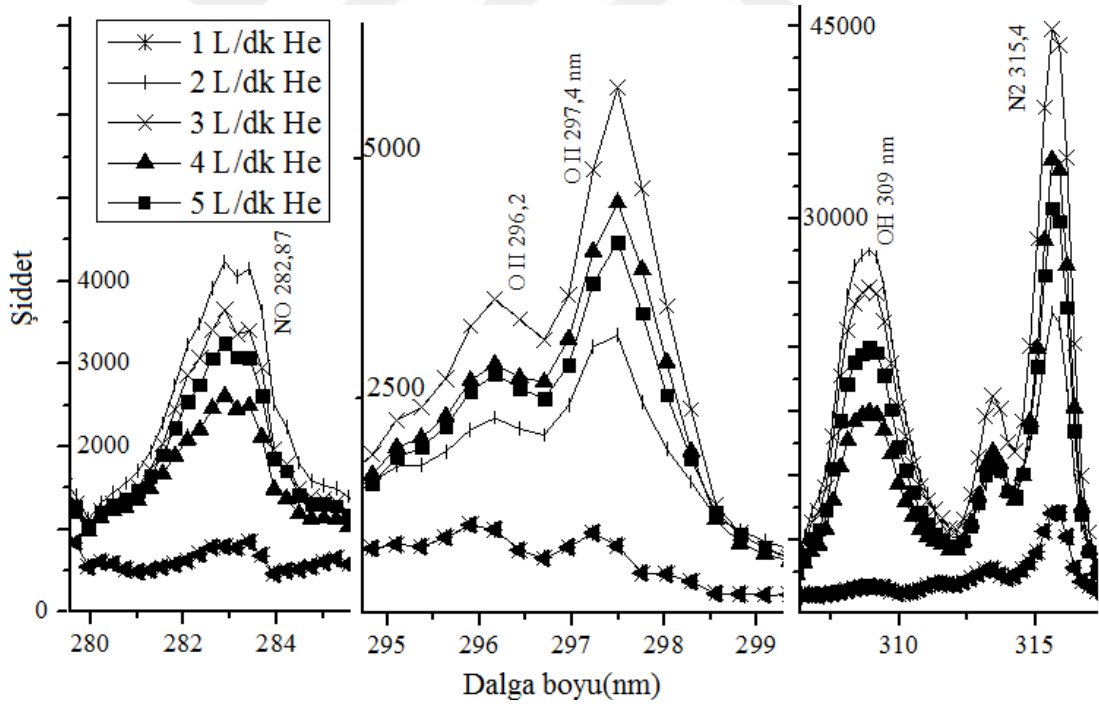
Şekil 4.2. 1 mm seramikte oluşturulan plazmanın 5 L/dk He akışında OES ölçümü, (NIST verileri; O I; uyarılmış O, O II; iyonlaşmış O, He I; uyarılmış He'dir)

Çizelge 2.4'te Yan vd. ve Ninomiya vd. nin belirttiğine göre MCF-7 kanser tedavisinde en önemli reaktiflerden birisi OH molekülüdür (Yan vd, 2015, Ninomiya vd, 2013). Şekil 4.1'de literatür verilerine göre (Walsh vd., 2006) 309 nm dalga boyunda tespit edilen OH reaktifinin dalga boyu şiddeti akış hızlarına göre karşılaştırılmıştır. Buna göre 5 L/dk akış hızındaki OH pik şiddeti (43589), 1 L/dk akış hızındaki OH pik şiddetine (1508,2) oranı yaklaşık 29 kattır. Bu aslında bir konsantrasyon ifadesidir. Buna göre, 5 L/dk akış hızının, kanser tedavisinde etkili olacağı ve 1-2 L/dk düşük akış hızlarının ise kanser hücreleri üzerinde anlamlı bir öldürme etkisi gösteremeyeceği belirtilebilir. Nitekim Laroussi vd. ScaBER hücreleri ile yaptığı çalışma bu görüşü destekler (Laroussi vd., 2015).

Peki, plazma içerisinde OH nasıl oluşur? Plazma, tüp içerisinde oluşup dışarı çıktıktan sonra ilk olarak hava (O₂, N₂ ve su buharı) ile karşılaşır. OH molekülü de suyun (H₂O) farklı reaksiyonları sonucu oluşmuştur. Örneğin; $e^- + H_2O \rightarrow H_2O^+$

oluşup daha sonra ikinci reaksiyon $H_2O^- \rightarrow H\cdot + OH^-$ oluşur. Diğer türler için de benzer bir tahmin yapılabilir. Reaksiyon tahminleri bölüm 4.3’de verilmiştir.

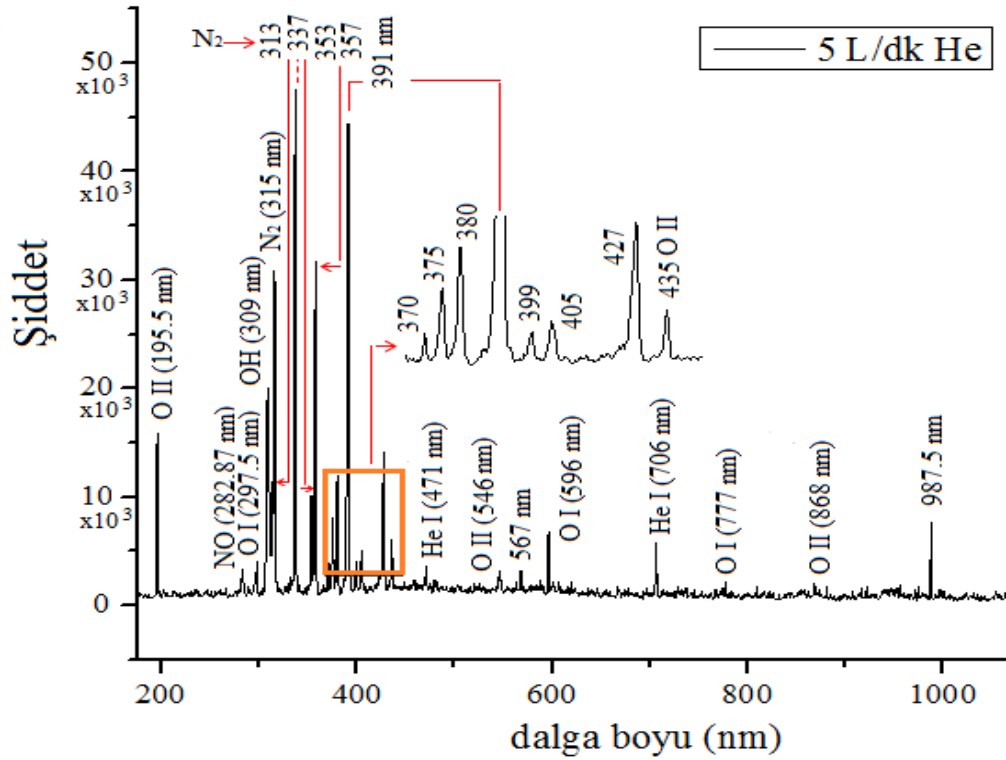
Elektrotlar arasındaki mesafe değiştirilmeden tüp hacmi değiştirilmiş ve yine aynı hızlarda gaz gönderilmiştir. Önemli dalga boyları için dalga boyu-şiddet grafikleri karşılaştırması şekil 4.3 de gösterilmiştir. Buna göre, NO pik şiddetleri birbirine çok yakın çıkmış ve en yüksek pik şiddetine 2 L/dk akış hızında ulaşılmıştır. 315-427 nm dalga boyu aralığındaki N₂ bandındaki dalga boyları için ise şekil 4.3 deki 315,4 nm dalga boyundakine benzer bir durum görülür. En yüksek pik şiddetlerine 3 L/dk ve üstü akış hızlarında ulaşılmıştır. 195,5 O II ve 706 nm de He I pik şiddetleri ise akış hızına bağlı olarak anlamlı ölçüde değişmemiştir. Bununla beraber 500-700 nm aralığındaki O I ve O II pikleri 2 L/dk ve 5 L/dk için yüksektir. Çizelge 4.2’de tespit edilen dalga boyları ve şekil 4.4’de dalga boylarına karşılık gelen reaktif türler verilmiştir. Verilenler incelendiğinde görülecektir ki;



Şekil 4.3. 2 mm seramik tüpte He gazı kullanılarak üretilen plazmaların bazı reaktif türlerin şiddetlerinin akış hızına göre karşılaştırılması

Çizelge 4.2. 2 mm iç çapa sahip seramik tüpte farklı akış hızlarında He gazı kullanılarak oluşturulan plazmalarda tespit edilen dalga boyları (pik şiddeti 2000'in üzerinde olanlar gösterilmiştir.)

Akış Hızı	Dalga Boyu (nm)
1 L/dk He	195.501, 315.88, 331.6, 337.021, 353.554, 357.62, 370.65, 375.275, 379.9, 390.784, 404.388, 423.591, 426.931, 458.793, 480.612, 479.195, 545.503, 567.722, 596.058, 618.975, 868.367, 987.575
2 L/dk He	195.501, 282.879, 297.493, 308.919, 315.609, 331.6, 337.021, 353.554, 357.62, 370.65, 375.275, 380.173, 391.056, 399.49, 404.66, 427.488, 435.562, 545.787, 568.011, 596.058, 706.149, 868.367, 987.26
3 L/dk He	195.501, 282.879, 297.493, 308.919, 313.441, 315.609, 335.937, 353.554, 357.62, 370.65, 375.275, 380.173, 391.056, 399.49, 404.66, 427.488, 435.562, 470.978, 545.503, 567.722, 706.149, 987.575
4 L/dk He	195.501, 297.493, 308.919, 313.441, 315.609, 336.479, 353.554, 357.62, 370.65, 375.275, 380.173, 391.056, 399.49, 404.66, 427.488, 435.562, 470.978, 545.787, 568.011, 706.149, 987.575
5 L/dk He	195.501, 282.879, 297.493, 308.919, 313.441, 315.609, 336.75, 353.554, 357.62, 370.65, 375.275, 380.173, 391.056, 399.49, 404.66, 427.488, 435.562, 470.978, 545.503, 567.722, 596.058, 706.149, 987.575

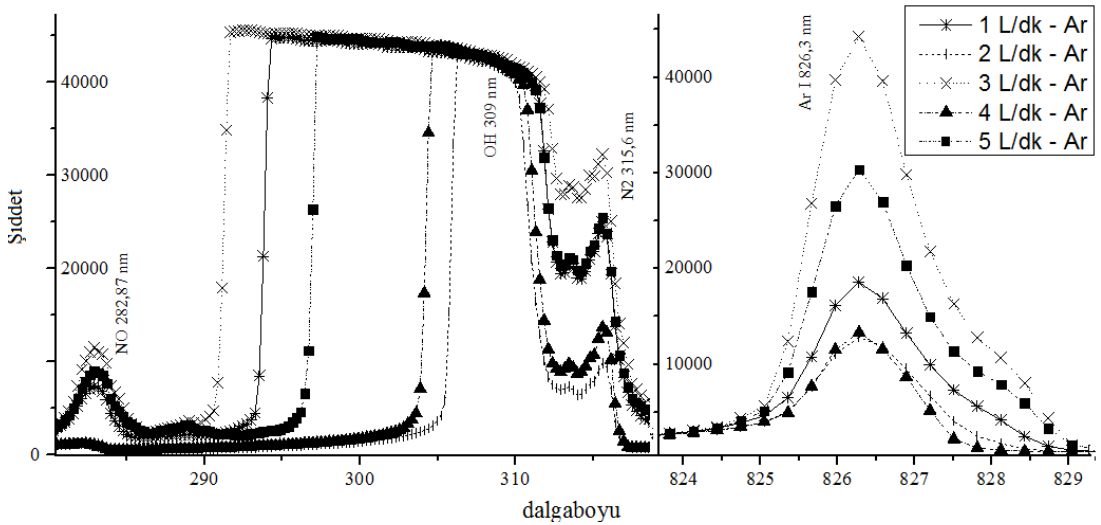


Şekil 4.4. 2 mm seramikte oluşturulan plazmanın 5 L/dk He akışında OES ölçümü, (NIST verileri; O I; uyarılmış O, O II; iyonlaşmış O, He I; uyarılmış He'dir)

1 L/dk He akış hızında; 2 mm seramik tüpte 309 nm tespit edilen OH pik şiddeti, 1 mm seramik tüpte tespit edilen OH pik şiddetinden daha düşüktür ve 2 mm seramik tüpte NO (282 nm) piki tespit edilememiştir. Bununla beraber 2mm seramikte OH, NO, N_2^+ , gibi önemli reaktif türleri için en yüksek pik şiddetlerine 3 L/dk akış hızında ulaşılmıştır. Diğer yandan 2 mm seramikte, 450-800 nm aralığındaki dalga boylarında en fazla pik ve pik şiddetine 5 L/dk akış hızında tespit edilmiştir. Şekil 4.4’de 2 mm seramikte 5 L/dk akış hızında üretilen He plazmanın dalga boyu- şiddet grafiği verilmiştir. Grafikteki OH, NO, N_2^+ reaktif türlere karşılık gelen dalga boyları için (Sahu vd., 2017) yayını ve (NIST ASD, 2018) veri tabanı kullanılmıştır. 5 L/dk akış hızında 1-2 mm He OES verileri karşılaştırılacak olursa; yalnızca 435,5 (O II), 545,5 (O II), 596,06 (O I) dalga boyları 2 mm He de yüksek pik şiddetine, diğer tüm dalga boylarında 1 mm He de en yüksek pik şiddetine ulaşılmıştır.

4.2. 1 mm Çapa Sahip Cam, Seramik Tüp, kHz Voltaj, Ar Gazı APP Bulguları

Şekil 3.7’de gösterilen plazma kalem sisteminde 1 mm iç çapa sahip cam tüp, kHz voltaj kullanılarak oluşturulan Ar plazma için 1-5 L/dk akış hızı aralığında OES verileri OriginPro 9.0 programıyla grafiğe dönüştürülmüştür. Akış hızının plazma içerisindeki türlere etkisinin anlaşılması için grafikler karşılaştırılmıştır. Bazı önemli türler için dalga boyu - şiddet grafikleri şekil 4.5’te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. 1 mm iç çapa sahip cam tüpte farklı akış hızlarında Ar gazı kullanılarak üretilen plazmalarda bazı reaktif türlerin şiddetlerinin karşılaştırılması

Buna göre akış hızına bağlı olarak dalga boyu şiddetlerinde belirgin bir farklılık vardır. En yüksek pik şiddetlerine 3 L/dk akış hızında ulaşılmıştır. NO pik şiddeti akış hızına bağlı olarak değişmekle beraber bu, He plazmadaki değişimden daha belirgin ve tüm akış hızlarında pik şiddetleri daha yüksektir. Bununla beraber şekil 4.5 incelendiğinde görülecektir ki 290-311 nm dalga boyu aralığında çok fazla üst üste binmiş pik vardır. Bu piklerin çoğu Ar piki olmakla beraber 4 ve 2 L/dk akış hızlarında Ar pikleri daha azdır. 309 nm OH piki de bu bölgededir ve He plazmanın aksine bütün akış hızlarında yüksek ve birbirine yakın şiddet değerine sahiptir. Ar I ve Ar II pikleri ise 313-380 nm deki N₂ bandındaki piklerden daha yüksek pik şiddet değerine sahiptir. 690-920 nm de ise çok fazla Ar piki vardır ve hepsi için şekil 4.5 de 826 nm de tespit edilen Ar I piki gibi akış hızına bağlı olarak değişir. 4 L/dk akış hızı değerlerinin diğer akış hızı verilerine uymadığı görülür. Tespit edilen bütün dalga boyları çizelge 4.3'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. 1 mm iç çapa sahip cam tüpte farklı akış hızlarında Ar gazı kullanılarak oluşturulan plazmalarda tespit edilen dalga boyları

Akış Hızı	Dalga Boyu (nm)
1 L/dk Ar	195.501, 282.879, 295.367, 297.76, 299.88, 302.54, 305.46, 308.39, 315.609, 334.853, 353.554, 357.349, 375.003, 380.173, 404.388, 595.764, 695.952, 726.867, 737.677, 750.288, 762.299, 772.012, 794.507, 800.89, 811.226, 826.277, 842.253, 911.993
2 L/dk Ar	195.501, 306.793, 309.18, 315.609, 337.021, 357.62, 380.173, 595.764, 696.246, 706.149, 726.867, 737.977, 750.288, 763.2, 772.316, 794.507, 801.194, 811.226, 826.277, 842.56, 911.993
3 L/dk Ar	192.594, 195.501, 202.902, 205.281, 229.862, 235.148, 246.778, 259.496, 282.879, 292.71, 295.633, 298.29, 300.947, 303.604, 306.261, 315.609, 331.6, 335.395, 353.554, 357.349, 375.275, 380.173, 404.388, 595.764, 695.071, 706.449, 727.167, 738.277, 750.889, 760.497, 771.404, 794.507, 800.89, 810.314, 826.277, 840.716, 842.253, 852.084, 911.993, 922.064, 987.26
4 L/dk Ar	195.501, 201.58, 304.933, 308.91, 313.441, 315.609, 336.75, 357.62, 375.275, 380.173, 595.764, 696.246, 706.149, 726.867, 737.977, 750.288, 763.2, 772.012, 794.507, 800.89, 811.226, 826.277, 842.56, 911.993
5 L/dk Ar	184.929, 186.515, 188.629, 192.594, 195.501, 197.087, 199.202, 201.845, 202.902, 205.281, 235.148, 236.734, 246.778, 282.879, 288.99, 297.227, 299.353, 302.01, 304.933, 307.59, 313.441, 315.609, 331.872, 335.666, 353.554, 357.62, 375.275, 380.173, 404.66, 595.764, 695.952, 706.449, 727.167, 738.277, 750.889, 761.698, 772.012, 794.507, 800.89, 810.922, 826.277, 840.716, 842.253, 852.084, 911.993, 921.749

Dalga boylarının karşılık geldiği reaktif türlerin tespiti için (NIST ASD, 2018) veri tabanı ve (Xiong vd., 2010) yayını kullanılmıştır.

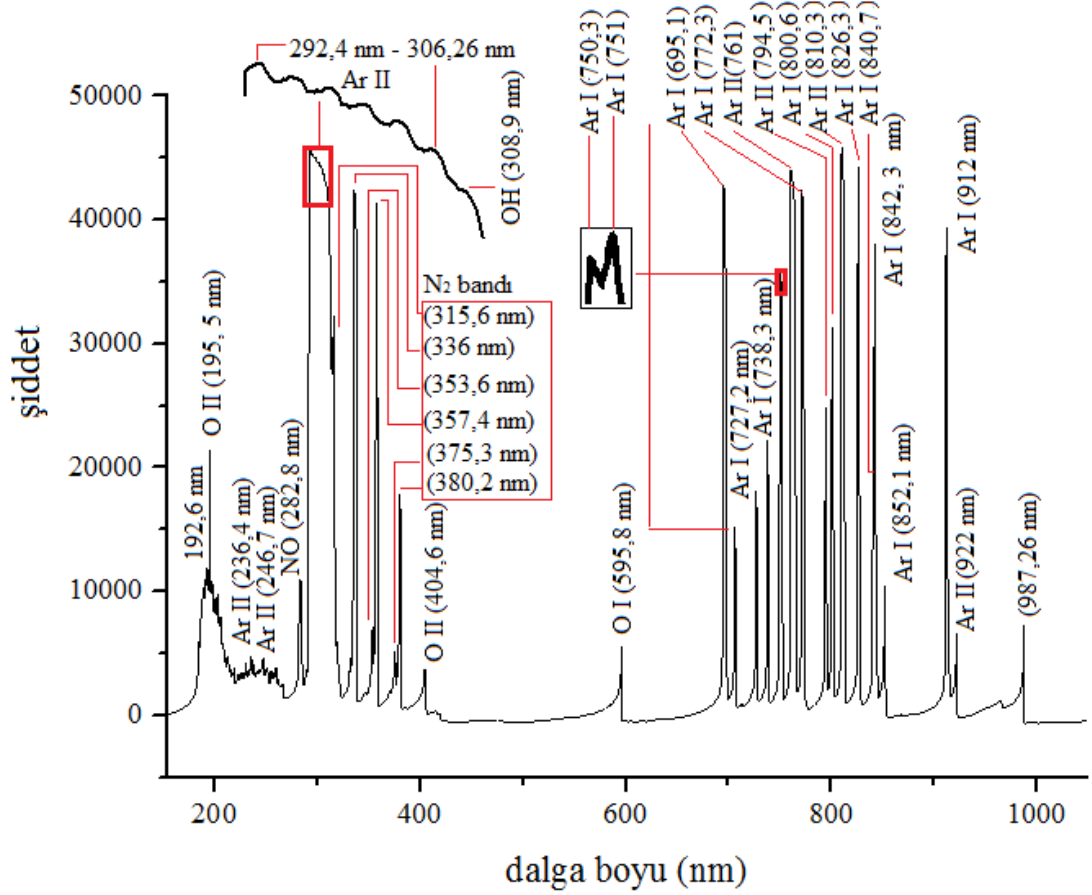
Dielektrik türünün plazma içerisindeki türleri etkileyip etkilemediğinin anlaşılması için cam tüp için yapılan işlemler, iç çap hacmi değiştirilmeden, seramik tüp için de tekrarlanmıştır. Buna göre seramikteki Ar plazmanın camda oluşturulan Ar plazmadan hiçbir farklılığı yoktur. Bununla beraber, daha önce belirtilen reaktif türler kadar etkili olmasa da 150-250 nm dalga boyu aralığındaki piklerin durumu da belirtilebilir. Camda üretilen Ar plazmada olduğu gibi seramikte de 150-250 nm dalga boyu aralığında şiddet değerleri küçük olsa da üst üste binmiş çok fazla pik vardır. Diğer dalga boylarının aksine buradaki pikler 1 L/dk akış hızında en yüksek değerine ulaşır. Çizelge 4.4’de tespit edilen dalga boyları verilmiştir.

Çizelge 4.4. 1 mm iç çapa sahip seramik tüpte farklı akış hızlarında Ar gazı kullanılarak oluşturulan plazmalarda tespit edilen dalga boyları

Akış Hızı	Dalga Boyu (nm)
1 L/dk Ar	195.501, 282.879, 295.367, 297.759, 299.884, 302.541, 305.464, 315.609, 334.853, 353.554, 357.349, 375.003, 380.173, 404.388, 595.764, 695.952, 726.867, 737.677,, 750.288, 762.299, 772.012, 794.507, 800.89, 811.226, 826.277, 842.253, 911.993
2 L/dk Ar	195.501, 201.58, 306.261, 315.609, 337.021, 357.62, 375.275, 380.173, 595.764, 696.246, 706.149, 726.867, 737.977, 750.288, 751.189, 763.2, 772.316, 794.507,, 801.194, 811.226, 826.277, 840.716, 842.56, 911.993, 987.26
3 L/dk Ar	195.501, 282.879, 292.71, 295.101, 298.29, 300.947, 303.339, 305.996, 313.441, 315.609, 318.591, 331.6, 335.395, 353.554, 357.349, 370.378, 375.275, 380.173, 404.388, 595.764, 695.071, 706.449, 727.167, 738.277, 750.288, 750.889, 760.497, 771.404, 794.507, 800.89, 810.314, 826.277, 840.716, 842.253, 852.084, 911.993, 922.064, 965.528, 987.26
4 L/dk Ar	195.501, 196.823, 201.58, 305.199, 313.441, 315.609, 336.75, 353.283, 357.62, 375.275, 380.173, 595.764, 696.246, 706.149, 726.867, 737.977, 750.288, 763.2, 772.012, 794.507, 800.89, 811.226, 826.277, 840.716, 842.56, 911.993
5 L/dk Ar	195.501, 282.879, 288.99, 297.227, 299.353, 302.01, 313.441, 315.609, 335.666, 353.554, 357.62, 370.378, 375.275, 380.173, 404.66, 415.239, 595.764, 695.952, 706.449, 727.167, 738.277, 750.889, 761.698, 772.012, 794.507, 800.89, 810.922, 826.277, 840.716, 842.253, 852.084, 911.993, 921.749

Şekil 4.6’da Argon plazmalarda tespit edilen dalga boylarına karşılık gelen reaktif türler gösterilmiştir. Bu amaçla (NIST ASD, 2018) veri tabanı, (Xiong vd., 2010),

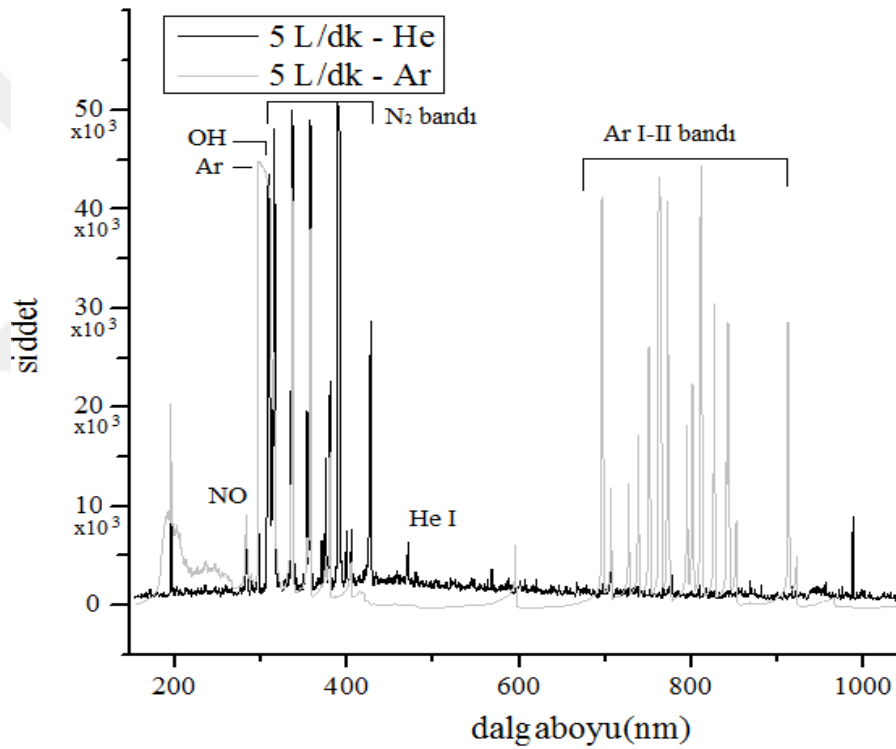
(Liu vd., 2017) yayınları kullanılmıştır. Diğer önemli parametreler reaksiyon tahmini, uyarma sıcaklığı ve elektron yoğunluğudur. Ar ve He plazmaya ait reaksiyon tahminleri, uyarma sıcaklığı ve elektron yoğunluğu ifadesi bölüm 4.3’de gösterilmiştir.



Şekil 4.6. 1 mm seramik tüpte üretilen Ar plazmanın OES ölçümü

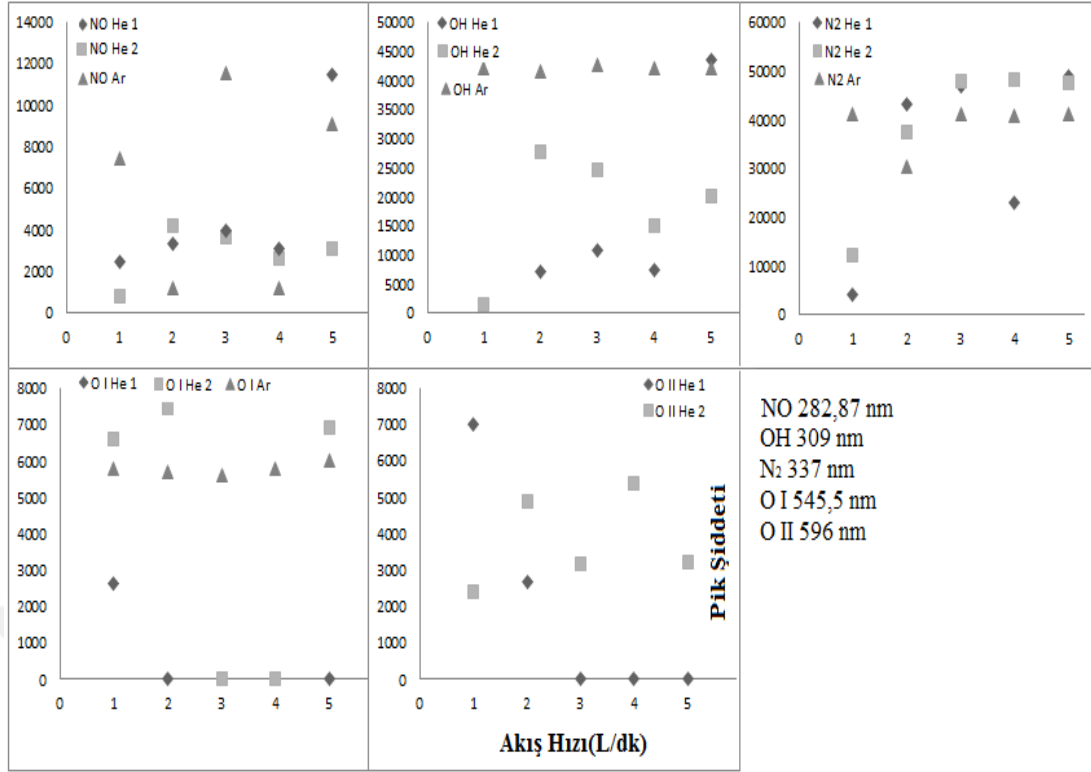
Sonuç; Helyum plazmalar 300-400 nm dalga boyu aralığında daha fazla pik ve daha yüksek pik şiddet değerlerine sahipken, argon plazmalar 650-900 nm dalga boyu aralığında daha fazla pik ve daha yüksek pik şiddetlerine sahiptir. Cevabı aranan bir soru; bu durumun plazma içeriğini nasıl etkilediği ve kanser tedavisi için öneminin ne olduğudur. Ayrıca kanser tedavisinde önemli olan ve Ar plazmalarda tespit edilen OH ve NO pik şiddetleri He plazmaları ile karşılaştırılmıştır. Buna göre; Ar plazmalarda tespit edilen OH pikleri arasında belirgin bir farklılık yoktur. Ar plazmalarda pik şiddetleri tüm akış hızlarında yüksek ve birbirine yakın şiddette çıkmıştır, yine de en yüksek OH pik şiddeti 1 mm seramik tüpte oluşturulan He plazma 5 L/dk akış hızında tespit edilmiştir. Bu durum He’nin Ar’dan daha hızlı

apoptotik etki oluşturmasının sebebi olabilir. Bununla beraber, Ar plazmalarda tespit edilen NO pikleri arasında belirgin bir farklılık vardır. En yüksek pik şiddetine cam tüp 1-3 L/dk Ar akış hızında (düşük akış hızı) ulaşılmıştır. He plazmalarda 1 L/dk akış hızlarında NO tespit edilememiş ve en yüksek pik şiddetine 5 L/dk He akış hızında ulaşılmıştır. Bu veriler göz önüne alındığında Ar plazmaların düşük akış hızında yara uygulamalarında, He plazmaların yüksek akış hızında kanser tedavisinde tercih edilmesi öngörülebilir. Hem cam hem seramikte üretilen Ar plazmalarda, kanser tedavisi için önemli olan OH, NO, N_2^+ piklerinin 3 L/dk akış hızında en yüksek olduğu görülür. şekil 4.7 5 L/dk akış hızında 1 mm Ar-He plazmaların dalga boyu – şiddet grafiklerinin karşılaştırmasını içerir.



şekil 4.7. 1 mm Ar-He plazmaların 5 L/dk akış hızında OES karşılaştırması

şekil 4.7 sadece 5 L/dk akış hızındaki karşılaştırmayı içerir. Bütün akış hızları için hem Ar hem He plazmalarda ortak olan dalga boyları için benzer bir karşılaştırma yapılabilir. şekil 4.8’de önemli türler için akış hızı- şiddet grafikleri verilmiştir. N_2 bandında çok fazla dalga boyu olduğu için bütün plazmalarda en yüksek pik şiddetinin gözlendiği 337 nm dalga boyu referans alınmıştır.



Şekil 4.8. Önemli reaktiflerin akış hızı ve plazma türüne göre şiddet değerleri

4.3. Reaksiyon Tahmini, Uyarma Sıcaklığı ve Elektron Yoğunluğu Bulguları

Plazma türlerine ait sıcaklık tahminleri plazmayı tanımlayan en önemli parametrelerden biridir. Eğer oluşturulan bir plazmaya ait emisyon spektrumu alınmışsa uyarma sıcaklığı (T_{exc}) kolaylıkla hesaplanabilir. Bu amaç için Boltzmann dağılımı kullanılır. ($y = mx + n$) şeklinde lineerleştirilmiş Boltzmann dağılımından T_{exc} 'yi hesaplamak için;

$$\ln \left(\frac{I_{ji} \lambda}{A_{ji} g_j} \right) = - \frac{1}{k T_{exc}} E_j + \ln \left(\frac{h c N}{4 \pi U(t)} \right) \quad (4.1)$$

denklemi kullanılır (Karadağ, 2016). Burada; I_{ji} , dalga boyu şiddeti; λ , dalga boyu; A_{ji} , geçiş olasılığı; g_j , istatistiksel ağırlık; k , Boltzmann sabiti; T_{exc} , uyarma sıcaklığı; E_j , uyarılma enerjisi; h , Planck sabiti; c , ışık hızı; N , iyon miktarı; $U(t)$, bölüşüm fonksiyonu ifade etmektedir. Bu denklemde y ve x değerine karşılık gelen değerler ile bir lineer doğru elde edilir. Elde edilen doğrunun eğimi, $-1/kT_{exc}$, kullanılarak T_{exc} değeri hesaplanmış olur. Denklemdaki λ ve I_{ji} değerleri için LR1-B ile ölçülmüş

dalga boyu, dalga boyu şiddeti değerleri kullanılmıştır. Diğer değerler için (NIST ASD,2018) veri tabanı kullanılmıştır. He plazmaya ait sıcaklık tahmini için HeI (uyarılmış He)'de tespit edilen dalga boyları, Ar plazmaya ait sıcaklık tahmini için ArI (uyarılmış Ar)'de tespit edilen dalga boyları kullanılmıştır. Bulgular çizelge 4.5'de verilmiştir.

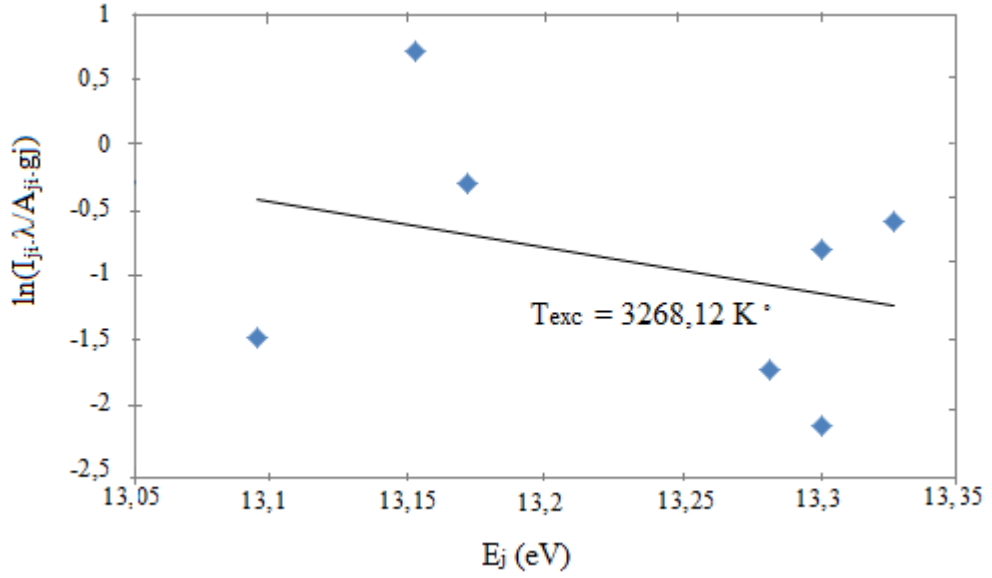
Çizelge 4.5. 1 mm seramik He, 1 mm cam Ar ile oluşturulan plazmaların T_{exc} değerinin hesaplanması için kullanılan veriler

Veri APP türü	E_j (eV)	λ (nm)	I_{ji}	$A_{ji} \cdot g_j$	$I_{ji} \cdot \lambda / A_{ji} \cdot g_j$	$\ln(I_{ji} \cdot \lambda / A_{ji} \cdot g_j)$
1 mm He(HeI)	23,736	447,1	3100,56	9,22E+07	1,50E-02	-4,19692
	23,594	471	6328,55	1,59E+07	1,88E-01	-1,67213
	23,074	587,54	2798,86	8,84E+07	1,86E-02	-3,98431
	23,074	667,2	2367,91	3,19E+08	4,96E-03	-5,30634
1 mm Cam* Ar (ArI)	13,302	706,5	11859,15	1,90E+07	4,41E-01	-0,81877
	13,153	772,012	40832,78	1,55E+07	2,03E+00	0,70989
	13,172	800,89	22377,82	2,45E+07	7,32E-01	-0,31263
	13,328	826,3	30368,79	4,59E+07	5,47E-01	-0,60385
	13,302	840,72	14973,58	1,11E+08	1,13E-01	-2,17674
	13,095	842,3	28663,9	1,08E+08	2,24E-01	-1,49811
	13,283	852,1	8537,828	4,17E+07	1,74E-01	-1,74605

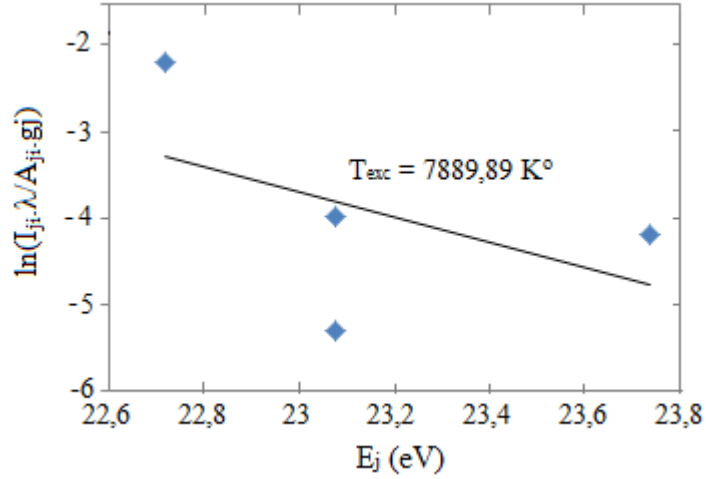
*cam-seramik tüpte oluşturulan Ar plazmalarda anlamlı bir fark olmadığı için sadece cam Ar plazma verileri kullanılmıştır (He ve Ar plazma için 5 L/dk akış hızı verileri kullanılmıştır).

X eksen; E_j (eV) değeri, Y eksen; $\ln(\lambda \cdot I_{ji} / A_{ji} \cdot g_j)$ değeri olacak şekilde elde edilen doğrunun eğimi, k ($8,617 \times 10^{-5}$ eV/K) Boltzmann sabiti ile çarpılmış ve tersi alınmıştır. Elde edilen sonuç T_{exc} sıcaklığıdır. Ar plazma için şekil 4.9'da, He plazma için şekil 4.10'da Boltzmann denklemi ile çizilmiş sonuçlar gösterilmektedir. Plazma içerisinde, uyarılmış türler iki elektron bandı arasındaki bir elektrik alan kadar enerjili elektronun atoma çarpmasıyla oluşur. Bu durumda T_{exc} , uyarma sıcaklığı, aslında bir elektron sıcaklığının da ifadesi olabilir. Hesaplanan T_{exc} değerine göre Ar için hesaplanan değer 3268 K° , He için hesaplanan değer 7889 K° 'den çok düşüktür. Demek ki oluşturulan sistemde He elektronlarına yeterince elektrik yüklenebilmiş. Ar elektronlarına ise yeterli bir enerji sağlanamamıştır. Daha düşük enerjili elektronlar ile oluşan yüksek pik veren ArI'ler ölçülmüştür ve bu plazmanın gaz

sıcaklığını yükseltmiş olabilir. Şu söylenebilir; plazma kalem sisteminde üretilen Ar plazma, He plazmadan daha sıcaktır ve sıcak plazma termal hasara sebep olur. Kanseri tedavisi için *in vitro* testlerinde, kanser hücrelerinin sıcaklığın etkisiyle mi yoksa plazmanın içeriğindeki RONT etkisiyle öldüğü anlaşılamaz. Bu durumda kanseri tedavisinde He plazmayı tercih etmek daha doğrudur.



Şekil 4.9. Argon için Boltzmann yöntemi kullanılarak hesaplanan T_{exc}



Şekil 4.10. Helyum için Boltzmann yöntemi kullanılarak hesaplanmış T_{exc}

Bir diğer önemli parametre elektron yoğunluğudur. Eğer T_{exc} değeri hesaplanmışsa elektron yoğunluğu da kolayca hesaplanabilir. Elektron yoğunluğunun hesaplanması için (Griem, 1963) yayını kullanıldı. Yayında plazmanın elektron yoğunluğu hesaplamaları için;

$$n_e(cm^{-3}) \geq 10^{17} \left(\frac{kT_{exc}}{E_H} \right)^{\frac{1}{2}} \left(\frac{E_2-E_1}{E_H} \right)^3 \quad (4.2)$$

denklemini kullanılmıştır. Burada, n_e , elektron yoğunluğu; k , Boltzmann sabiti, $8,62 \times 10^{-5}$; T_{exc} , uyarma sıcaklığı(denklem 4.1'e göre hesaplanan He ve Ar değerleri kullanılmıştır); E_H , hidrojen atomunun iyonlaşma enerjisi, 13,6 eV; E_2-E_1 , birinci uyarılmış durum ile temel durum arasındaki enerji farkı (He ve Ar için (NIST ASD,2018) veri tabanından bulunmuştur) ifade etmektedir. Buna göre;

$$n_{e,He} \geq 6,81 \times 10^{16} cm^{-3}$$

$$n_{e,Ar} \geq 9,21 \times 10^{15} cm^{-3}$$

olarak elde edilmiştir. Uyarma sıcaklığı ve elektron yoğunluğu sonuçları çizelge 4.6'da verilmiştir.

Çizelge 4.6. He ve Ar plazma için hesaplanan T_{exc} ve n_e değerleri

APP türü \ Veri	Uyarma sıcaklığı, $T_{exc}(K^{\circ})$	Elektron yoğunluğu, $n_e(cm^{-3})$
He plazma	7889,89	$6,81 \times 10^{16}$
Ar plazma	3268,12	$9,21 \times 10^{15}$

Ar plazmanın elektron yoğunluğu He plazmadan daha düşüktür. Yani oluşturulan sistemde Ar elektronlarına yeterince enerji yüklenememiştir.

Peki, plazma içerisindeki türler nasıl oluşur. Bölüm 2.3.1'de çarpışma teorilerinden bahsedilmişti. Burada, olası reaksiyon ifadelerinin ne olacağı üzerinde durulmuştur. Özellikle, biyolojik uygulamalarda, plazmanın hücre ile nasıl etkileştiğinin anlaşılması için bu adım önemlidir. Spektrum analizinde OH, NO, N_2^+ gibi reaktif türler, uyarılmış türler, iyonlaşmış atomlar tespit edildiği için ağırlıklı olarak bu türlerin olası reaksiyonları verilmiştir. O_3 , N_2O_5 , HNO_3 vb. reaktif türler için spektrum analizi yapılmadığından reaksiyon tahminlerine burada yer verilmemiştir. Plazma içerisindeki türlere ait reaksiyon tahminleri çizelge 4.7'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.7. Reaktif türlere ait reaksiyon tahminleri

No	Reaksiyon İfadesi	Referans
1	$e + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H} + \text{OH} + e$	Liu vd., 2014
2	$e + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2e + \text{H}_2\text{O}^+$	Liu vd., 2014
3	$e + \text{H}_2\text{O}^+ \rightarrow \text{H} + \text{OH}$	Liu vd., 2014
4	$e + \text{H}_2\text{O}^+ \rightarrow \text{H} + \text{H} + \text{O}$	Liu vd., 2014
5	$\text{OH} + \text{OH} \rightarrow \text{O} + \text{H}_2\text{O}$	Liu vd., 2014
6	$\text{O} + \text{OH} \rightarrow \text{H} + \text{O}_2$	Liu vd., 2014
7	$\text{H} + \text{O}_2 \rightarrow \text{OH} + \text{O}$	Liu vd., 2014
8	$\text{H}_2\text{O} + \text{O} \rightarrow \text{OH} + \text{OH}$	Liu vd., 2014
9	$\text{He}^+ + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}^+ \text{He}$	Liu vd., 2014
10	$\text{He}^* + \text{H}_2\text{O} \rightarrow e + \text{H}_2\text{O}^+ + \text{He}$	Liu vd., 2014
11	$\text{He}_2^* + \text{H}_2\text{O} \rightarrow e + 2\text{He} + \text{H}_2\text{O}^+$	Liu vd., 2014
12	$\text{Ar}^* + \text{O}_2 \rightarrow \text{O}^* + \text{O} + \text{Ar}$	Jiang vd., 2017
13	$\text{Ar}^* + \text{O}_2 \rightarrow \text{Ar} + 2\text{O}$	Schmidt-Bleker vd., 2016
14	$e + \text{Ar} \rightarrow e + \text{Ar}$	Jiang vd., 2017
15	$e + \text{Ar} \rightarrow 2.e + \text{Ar}^+$	Jiang vd., 2017
16	$2.\text{Ar} \rightarrow \text{Ar}^+ + \text{Ar} + e$	Jiang vd., 2017
17	$\text{Ar}^* + \text{O} \rightarrow \text{O}^* + \text{Ar}$	Jiang vd., 2017
18	$\text{O} + \text{O} + \text{M} \rightarrow \text{O}_2 + \text{M}$	Jeong vd., 2000
19	$\text{O} + \text{O}_2 + \text{M} \rightarrow \text{O}_3 + \text{M}$	Jeong vd., 2000
20	$\text{O} + \text{O}_3 \rightarrow \text{O}_2 + \text{O}_2$	Jeong vd., 2000
21	$\text{O}_3 + \text{M} \rightarrow \text{O} + \text{O}_2 + \text{M}$	Jeong vd., 2000
22	$e + \text{O}_2 \rightarrow \text{O}^* + \text{O} + e$	Jiang vd., 2017
23	$e + \text{O} \rightarrow \text{O}^* + e$	Jiang vd., 2017
24	$e + \text{O}_2 \rightarrow \text{O} + \text{O}^-$	Schmidt-Bleker vd., 2016
25	$e + \text{O}_2 \rightarrow e + \text{O}_2$	Schmidt-Bleker vd., 2016
26	$e + \text{O}_2 \rightarrow 2.e + \text{O}_2^+$	Schmidt-Bleker vd., 2016
27	$e + \text{O}_2 \rightarrow e + \text{O} + \text{O}^+$	Schmidt-Bleker vd., 2016
28	$\text{N} + \text{OH} \rightarrow \text{NO} + \text{H}$	Schmidt-Bleker vd., 2016
29	$\text{N}_2^* + \text{O}_2 \rightarrow \text{N}_2\text{O} + \text{O}$	Schmidt-Bleker vd., 2016
30	$\text{N}_2^* + \text{O}_2 \rightarrow 2\text{O} + \text{N}_2$	Schmidt-Bleker vd., 2016
31	$\text{N} + \text{O}_2 \rightarrow \text{NO} + \text{O}$	Schmidt-Bleker vd., 2016
32	$\text{N} + \text{NO} \rightarrow \text{N}_2 + \text{O}$	Schmidt-Bleker vd., 2016
33	$\text{N}_2^* + \text{O} \rightarrow \text{NO} + \text{N}$	Schmidt-Bleker vd., 2016
34	$e + \text{N}_2 \rightarrow e + \text{N}_2$	Schmidt-Bleker vd., 2016
35	$e + \text{N}_2 \rightarrow 2.e + \text{N}_2^+$	Schmidt-Bleker vd., 2016
36	$e + \text{N}_2 \rightarrow e + 2.\text{N}$	Schmidt-Bleker vd., 2016

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında kanser tedavisinde kullanılabilecek bir plazma kalem sistemi tasarlanmış ve incelenmiştir. Bu amaçla kHz ve darbeli DC yüksek voltajlar güç kaynakları denenmiştir. KHz yüksek voltaj ile atmosferik basınç plazma kalem sistemi oluşturulmuş ve ayrı ayrı helyum ve argon gaz akışında plazma elde edilmiştir. Ancak kullanılan darbeli DC güç kaynağıyla darbe parametreleri kontrol edilemediği için yalıtkan tüp dışına çıkan bir plazma elde edilmiştir. Bu problem güç kaynağının darbe parametrelerinin ayarlanabilir olmasıyla ve tel elektrot yerine plazma tüp içine sabitlenmiş disk elektrotlar ile giderilebilir.

Plazma kalem sisteminde He gaz akışında düzgün (uniform) bir deşarj elde edilirken, Ar plazmanın elektrot mesafesine aşırı duyarlı olması ve bunun sonucunda ark geçişleri gözlenmiştir. Ayrıca argon kullanılarak elde edilen deşarjda alüminyum bandın halka elektrot davranması plazmanın ısınmasına sebep olmaktadır. Bununla beraber Ar plazma jetinin tüp dışındaki uzunluğu (2 cm), He plazma jetinden (3 cm) daha kısadır. Bu, uygulamada istenilen bir durum değildir. Çünkü kısa jet yakın tedavi mesafesi gerektirir ki bu güvenlik açısından tehlikelidir ve *in vitro* çalışmalarda kontaminasyon riskini artırır. Şekil 3.8 'de içine elektrot yerleştirilmiş kaleminde oluşturulan plazma kanser hücrelerine uygulandığında, hücrelerin, plazma etkilerinden mi yoksa elektrot aşınmasından kaynaklı ürünlerden mi etkilendiği tam olarak bilinemez. Bu problem merkez elektrotun bir DBD ile kaplanmasıyla önlenabilir.

Plazma üretmek için 1-2-3 mm iç çapa sahip cam ve 1-2 mm iç çapa sahip seramik yalıtkan tüpler kullanılmıştır. Bunun sebebi yalıtkan türünün plazma içeriğini etkileyip etkilemeyeceğinin anlaşılmasıdır. Bu sadece Ar plazma için incelenmiş ve yalıtkan türünün plazma içeriğini anlamlı bir düzeyde etkilemediği görülmüştür. He plazmada ise tüp çapının plazma içeriğini etkileyip etkilemeyeceği araştırılmıştır. Aynı gaz akışında tüp çapının değiştirilmesinin plazma içeriğini anlamlı ölçüde değiştirdiği görülür. Çalışılan akış hızlarında plazmanın reaktif içeriği göz önünde bulundurulursa, 1 mm seramik tüp kanser hücrelerine uygulamada tercih edilebilir. 2 mm seramik tüpün avantajı ise daha geniş yüzey alanına sahip olmasıdır. Akış hızı daha arttırılırsa plazma içeriği de reaktifler açısından zenginleşebilir. Öte yandan çok

yüksek gaz akış hızlarında plazma oluşturulamayabilir. Bu yüzey alanının kanser hücrelerine uygulama aşamasında anlamlı olup olmadığının anlaşılması için *in vitro* ve *in vivo* çalışmalara ihtiyaç vardır.

Optik emisyon spektrum sonuçlarına göre hem He hem Ar plazmalarda; 282,87 nm de NO piki, 309 nm de OH piki, 313-380 nm de N_2/N_2^+ pikleri, 777 nm de O^* piki, tespit edilmiştir. En yüksek OH pik şiddetine 5 L/dk He (1 mm) akış hızında, en yüksek NO pik şiddetine 3 L/dk Ar akış hızında ulaşılmıştır.

Plazmanın karakteristiğini belirleyen iki önemli parametre olan uyarma sıcaklığı ve elektron yoğunluğu da hesaplanmıştır. $T_{exc,Ar} = 3268 K^\circ$, $T_{exc,He} = 7889 K^\circ$ ve $n_{e,Ar} = 9,21 \times 10^{15} cm^{-3}$, $n_{e,He} = 6,81 \times 10^{16} cm^{-3}$ bulunmuştur. Bu elektron yoğunluğu değerleri herhangi bir yalıtkan engel deşarjına göre yüksektir ve literatürde ultrayüksek yoğunluklu plazmalar olarak adlandırılmaktadır (Iwasaki vd., 2008). Plazmaların biyolojik uygulamaları ve özellikle kanser uygulamaları için yüksek elektron yoğunluklu plazmaların avantajlarından bahsedilmektedir (Tanaka vd., 2015). Helyumla oluşturulan atmosferik basınç plazmanın oluşturduğu reaktif türlerin sayısının ve bu türlere ait dalga boylarının şiddetlerin yüksek olması, hem uyarma sıcaklığı hem de elektron yoğunluğu değerlerinin argon plazmadan yüksek olmasıyla açıklanabilir. İçerdiği reaktif türlerin zenginliği ve dalga boyu şiddetlerinden, dakikada 5 litre helyum akışıyla 50 kHz 7 kV güç kaynağıyla elde edilen atmosferik basınç plazma kanser hücre çalışmaları ve plazmayla aktive edilmiş ortam çalışmaları için uygun görünmektedir. Ancak argon plazmanın da farklı güç kaynaklarıyla denenmesi düşünülmektedir.

Son olarak plazma içerisinde tespit edilen türlere ait reaksiyon tahminleri verilmiştir. Kanser tedavisinde önemli olan daha kompleks RONT türleri için farklı reaksiyon tahminleri yapılabileceği gibi ileri spektrometrik analizlere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Akan, T., 2016. Maddenin 4. Hali Plazma ve Temel Özellikleri. 23.02.2018. https://www.researchgate.net/profile/Tamer_Akan/publication/302468212_MADDENIN_4HALI_PLAZMA_VE_OZELLIKLERI/links/57309df808ae6cca19a1eb9e.pdf
- Arndt, S., Unger, P., Wacker, E., Shimizu, T., Heinlin, J., Li, Y.F., Thomas, H.T., Gregor E.M., Zimmermann, J.Z., Bosserhoff, A.K., Karrer, S., 2013. Cold Atmospheric Plasma (CAP) Changes Gene Expression of Key Molecules of the Wound Healing Machinery and Improves Wound Healing In Vitro and In Vivo. PLoS ONE 8(11): e79325
- Aydiner, A.(Ed.), Dinçer, M.(Ed.), Topuz, E.(Ed.), 2010. Meme Kanseri Adjuvan Tedavi Abant Konsensusu. Nobel Tıp Kitabevleri, 95s. İSTANBUL
- Bárdos, L., Baránková, H., 2010. Cold atmospheric plasma: Sources, processes, and applications. Thin Solid Films 518, 6705-6713p.
- Baysal, U., Temel, Ö., 2009. Atımlı(Darbeli) Elektromanyetik Alanla Tedaviye Yardımcı Biyomedikal Cihaz Geliştirilmesi. Mühendis ve Makine. 51(600), 24-29.
- Berk, A., Dokumacı, A.H., Kaymaz, M.B., 2015. Yara İyileşmesi ve Diyabetik Yara Tedavisinde Kullanılan Tıbbi Bitkiler. SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ. 24(3), 185-192s.
- Bienert, G.P., Chaumont, F., 2014. Aquaporin-Facilitated Transmembrane Diffusion of Hydrogen Peroxide. Biochimica et Biophysica Acta 1840, 1596–1604p.
- Bozduman, F., 2012. Atmosferik Basınç Mikrodalga Plazmasının Karakteristiği. Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, YL Tezi. 75 s, İSPARTA
- Braithwaite, N.St.J., 2000. Introduction to Gas Discharges. Plasma Sources Sci. Technol. 9, 517–527p.
- Brun, P., Brun, P., Vono, M., Venier, P., Tarricone, E., Deligianni, V., Martines, E., Zuin, M., Spagnolo, S., Cavazzana, R., Cardin, R., Castagliuolo, I., Valerio, A., Leonardi, A., 2012. Disinfection of Ocular Cells and Tissues by Atmospheric-Pressure Cold Plasma. 7(3), e33245
- Cahill, O.J., Claro, T., O'Connor, N., Cafolla, A.A., Stevens, N.T., Daniels, S., Humphreys, H., 2014. Cold Air Plasma to Decontaminate Inanimate Surfaces of the Hospital Environment. Applied and Environmental Microbiology. 80(6), 2004-2010p.
- Cassileth, B. R., Deng, G., Vickers, A., Yeung, S.K., 2007, PDQ Onkoloji Kanseri Tamamlayıcı Tıp. Çev. Topuz, E. İstanbul Medikal Yayıncılık, 186s. İSTANBUL

- Cheng, X., Murphy, W., Recek, N., Yan, D., Cvelbar, U., Vesel, A., Mozetič, M., Canady, J., Keidar, M., Sherman, J.H., 2014. Synergistic effect of gold nanoparticles and cold plasma on glioblastoma cancer therapy. *Journal of Physics D: Applied Physics*. 47, 335402.
- Çiftçi, N., 2017. Oksidatif Stresin Kanserdeki Rolü: Antioksidanlar Kansere Progresyonunun Yakıtı Olabilir mi?. *Ahi Evran Tıp Dergisi* 2017; 1: 8-13s.
- Encyclopædia Britannica, Inc., 2011. <https://www.britannica.com/science/state-of-matter> Erişim Tarihi: 16.02.18
- Frein, D., Schildknecht, S., Bachschmid, M., Ullrich, V., 2005. Redox regulation: a New Challenge for Pharmacology. *Biochem. Pharmacol.* 70(6), 811–823.
- Fridman, A., Friedman, G., 2013. *Plasma Medicine*. A John Wiley & Sons, Ltd., Publication. 504p.
- Fridman, A., Kennedy, L.A., 2004. *Plasma Physics and Engineering*. Taylor&Francis Books, 853p., New York
- Fridman, G., Brooks, A.D., Balasubramanian, M., Fridman, A., Gutsol, A., Vasilets, V.N., Ayan, H., Friedman, G., 2007a. Comparison of Direct and Indirect Effects of Non-Thermal Atmospheric-Pressure Plasma on Bacteria. *Plasma Processes and Polymers*. 4, 370-375.
- Fridman, G., Friedman, G., Gutsol, A., Shekhter A.B., Vasilets, V.N., Fridman, A., 2008. Applied Plasma Medicine. *Plasma Processes Polymers*. 5, 503-533p.
- Fridman, G., Shereshevsky, A., Jost, M.M., Brooks, A.D., Fridman, A., Gutsol, A., Vasilets, V., Friedman, G., 2007b. Floating Electrode Dielectric Barrier Discharge Plasma in Air Promoting Apoptotic Behavior in Melanoma Skin Cancer Cell Lines. *Plasma Chem Plasma Process*, 27, 163–176p.
- Gorynia, S., Koban, I., Matthes, R., Welk, A., Gorynia, S., Hübner, N-O., Kocher, T., Kramer, A., 2013. In Vitro Efficacy of Cold Atmospheric Pressure Plasma on *S. Sanguinis* Biofilms in Comparison of Two Test Models. *GMS Hygiene and Infection Control*. 8(1), ISSN 2196-5226.
- Graves, D. B., 2012. The Emerging Role of Reactive Oxygen and Nitrogen Species in Redox Biology and Some Implications for Plasma Applications to Medicine and Biology. *JOURNAL OF PHYSICS D: APPLIED PHYSICS*. 45, 263001.
- Griem, H.R., 1963. Validity of Local Thermal Equilibrium in Plasma Spectroscopy. *PHYSICAL REVIEW*. 131(3), 1170-1176 p.
- Güleç, A., Bozduman, F., Hala, A.M., 2015. Atmospheric Pressure 2.45-GHz Microwave Helium Plasma. *IEEE TRANSACTIONS ON PLASMA SCIENCE*. 43(3), 786-790.

- Hajdu S.I., 2011. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 1. Cancer. American Cancer Society. 117, 1097-1102p.
- Hancock, J.T., 2005. Cell Signalling. Oxford University Press, 296p.
- Herman, H.W., Henins, I., Park, J., Selwyn, G.S., 1999. Decontamination of Chemical and Biological Warfare □CBW□ Agents Using an Atmospheric Pressure Plasma Jet(APPJ). PHYSICS OF PLASMAS. 6(5), 2284-2289.
- Hewitt, M.(Ed.), Greenfield(Ed.), S., Stovall, E.(Ed.),2006. From Cancer Patient to Cancer Survivor Lost in Transition, The National Academies Press, 506p., Washington D.C.
- Ishaq, M., Evans, M., Ostrikov, K., 2014. Effect of Atmospheric Gas Plasmas on Cancer Cell Signaling. International Journal of Cancer. 134, 1517-1528p.
- Iwasaki, M., Inui, H., Matsudaira, Y., Kano, H., Yoshida, N., Ito, M., Hori, M., 2008. Nonequilibrium atmospheric pressure plasma with ultrahigh electron density and high performance for glass surface cleaning. APPLIED PHYSICS LETTERS 92, 081503
- İnci, İ., Bozkaya, G., Çe, P., Gedizlioğlu M., 2012. Erken evre Parkinson Hastalarında D Vitamini Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi, 15(1), 7-11s.
- Jeong, J.Y., Babayan, S.E., Tu, V.J., Park, J., Henins, I., Hicks, R.F., Selwyn, G.S., 1998. Etching Materials with an Atmospheric-pressure Plasma Jet. Plasma Sources Sci. Technol. 7, 282-285p.
- Jeong, J.Y., Park, J., Henins, I., Babayan, S.E., Tu, V.J., Selwyn, G.S., Ding, G., Hicks, R.F., 2000. Reaction Chemistry in the Afterglow of an Oxygen-Helium, Atmospheric-Pressure Plasma. J. Phys. Chem. A. 104, 8027-8032p.
- Jiang, S-P, Duan, S., Liu, K-Q, Yang, X-Y, Cheng, C., Li, J., Wang, G-W., 2017. Highly Efficient Synthesis of [60]Fullerene Oxides By Plasma Jet. R. Soc. open sci. 4: 170658.
- Karadağ, A.H., 2016. Süt ve Süt Tozunun Lazer Etkili Bozunma Spektroskopisi (LIBS) ve Kalibrasyonsuz Lazer Etkili Bozunma Spektroskopisi (CF-LIBS) İle İncelenmesi. Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, YL. Tezi, 69, ANKARA
- Kaushik, N.K., Kaushik, N., Yoo, K-C., Uddin, N., Kim, J-S., Lee, S-J., Choi, E-H., 2016. Data on Combination Effect of PEG-Coated Gold Nanoparticles and Non-Thermal Plasma Inhibit Growth of Solid Tumors. Data in Brief. 9, 318–323.
- Kayalı, R., Çakatay, U., 2004. Protein Oksidasyonunun Ana Mekanizmaları. CERRAHPAŞA TIP DERGİSİ. 35(2), 83-89.

- Keidar, M., Shashurin, A., Volotskova, O., Stepp, M.A., Srinivasan, P., Sandler, A., Trink, B., 2013. Cold Atmospheric Plasma in Cancer Therapy. PHYSICS OF PLASMAS 20, 057101.
- Kısaçam, M.A., Temizer-Ozan, P.S., 2017. Kanser Hücrelerinin Metabolik İhtiyaçları ve Bağımlılıkları. F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg. 31(1), 67-72.
- Kim, S-J., Chung, T-H., Bae, S-H., Leem, S.H., 2010. Induction of Apoptosis İn Human Breast Cancer Cells by a Pulsed Atmospheric Pressure Plasma Jet. APPLIED PHYSICS LETTERS, 97, 023702.
- Kong, M., (2006). A Complementary Sterilisation Strategy Using Cold Atmospheric Plasmas. Med Device Technol. 17, 26–28p.
- Kutlu, A.E., Monno, M., Bini, R., 2005. Plazma ile Kesme Metoduna Genel Bir Bakış. Mühendis ve Makine Dergisi, 46(541), 21-29s.
- Kuyumcu, A., Polat Düzgün, A., Özmen, M., Besler, T., 2004. Travma ve Enfeksiyonda Nitrik Oksidin Rolü. Ulus Travma Derg. 10(3), 149-159.
- Laroussi, M., 2005. Low Temperature Plasma-Based Sterilization: Overview and State-of-the-Art. Plasma Process. Polym. 2, 391-400.
- Laroussi, M., 2008. The Biomedical Applications of Plasma: A Brief History of the Development of a New Field of Research. IEEE Transactions on Plasma Science, 36(4), 1612-1614p.
- Laroussi, M., Mohades, S., Barekzi, N., 2015. Killing adherent and nonadherent cancer with the Plasma Pencil. Biointerphases. 10(02), 029401
- Lee, H-W., Nam, S-H., Mohamed, A.H., Kim, G-C., Lee, J-K., 2010. Atmospheric Pressure Plasma Jet Composed of Three Electrodes: Application to Tooth Bleaching. Plasma Process. Polym., 7, 274–280p.
- Liu, X.Y., Pei, X.K., Ostrikov, K., Lu, X.P., Liu, D.W., 2014. The Production Mechanisms of OH Radicals in a Pulsed Direct Current Plasma Jet. PHYSICS OF PLASMAS, 21, 093513
- Liu, Z.C., Liu, D.X., Chen, C., Liu, Z.J., Yang, A.J., Rong, M.Z., Chen, H.L., Kong, M.G., 2018. Post-Discharge Evolution of Reactive Species in the Water Activated by a Surface Air Plasma: a Modeling Study. Journal of Physics D: Applied Physics.
- Lu, XP., Laroussi, M., 2006. Dynamics of an Atmospheric Pressure Plasma Plume Generated by Submicrosecond Voltage Pulses. JOURNAL OF APPLIED PHYSICS 100, 063302.
- Menashi, W.P., Mass, L., assignor to Little, A.D., 1968. Treatment of Surface. Inc., Cambridge, Mass., a Corporative Massachusetts. United States Patent 3,383,163.

- Moghimifar, V., Raisi, A., Aroujalian, A., 2014. Surface Modification of Polyethersulfone Ultrafiltration Membranes by Corona Plasma-Assisted Coating TiO₂ Nanoparticles. *Journal of Membrane Science*. 461, 69-80p.
- Mohades, S., 2017. Low Temperature Plasma for the Treatment of Epithelial Cancer Cells. Old Dominion University, Electrical & Computer Engineering Theses & Dissertations. 110p, Virginia.
- Mohades, S., Barekzi, N., Laroussi, M., 2014. Efficacy of Low Temperature Plasma against SCaBER Cancer Cells. *Plasma Processes and Polymers*. 11, 1150-1155p.
- Morrison C.F.Jr., Harris, F.W., Patzer, M.D., 1977. Electrosurgical Method and Apparatus Foreestablishing an Electrical Discharge in an Inert Gas Flow. Valleylab, Inc., Boulder, Colo. United States Patent 4,060,088.
- Neve, R.M., Chin, K., Fridlyand, J., Yeh, J., Baehner, F.L., Fevr, T., Clark, L., Bayani, N., Coppe, J.P., Tong, F., Speed, T., Spellman, P.T., DeVries, S., Lapuk, A., Wang, N.J., Kuo, W-L., Stiwell, J.L., Pinkel, D., Albertson, D.G., Waldman, F.M., McCormick, F., Dickson, R.B., Johnson, M.D., Lippman, M., Ethier, S., Gazdar, A., Gray, J.W., 2006. A Collection of Breast Cancer Cell Lines for the Study of Functionally Distinct Cancer Subtypes. *CANCER CELL* 10, 515–527.
- Nehra, V., Kumar A., Dwivedi, H.K., 2008. Atmospheric Non-Thermal Plasma Sources. *International Journal of Engineering*. 2(1), 53-68p.
- NIST Atomic Spectra Database(ASD),2018. (ver. 5.5.6), [Online]. Available: <https://physics.nist.gov/asd> Erişim Tarihleri,[2018, May 13-23]. National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD.
- Nishime, T.M.C.,Borges, A.C., Koga-Ito, C.Y., Machida, M., Hein, L.R.O., Kostova, K.G., 2017. Non-Thermal Atmospheric Pressure Plasma Jet Applied to Inactivation of Different Microorganisms. *Surface and Coatings Technology*. 312, 19-24p.
- O’connor N., Cahill, O., Daniels, S., Galvin, S., Humphreys. H., 2014. Cold Atmospheric Pressure Plasma and Decontamination. Can It Contribute to Preventing Hospital-Acquired Infections. *Journal of Hospital Infection*. 88, 59-65.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., Yönden Z., 2015. Oksidatif Stres ve Hücre İçi Lipit, Protein ve DNA Yapıları Üzerine Etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 6 (3), 331-336.
- Özkan, A.,2011. Plazma Polimerizasyon Tekniği ile Farklı Yüzey Kararlılığı Oluşturulan Tip 4 Titanyum İmplant Materyaline 2 Farklı Yüzey Enerjisine Sahip Oral Streptokokların *in vitro* Adezyonunun İncelenmesi. Başkent Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. DR. Tezi. 67 s. ANKARA

- Preston, G.R., Ogawa, T., Uemura, M., Shumulinsky, G., Valle, B.L., Pirini, F., Ravi, R., Sidransky, D., Keidar, M., Trink, B., 2014. Cold Atmospheric Plasma Treatment Selectively Targets Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cells. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE*. 34, 941-946.
- Radetić, M., Ilić, V., Vodnik, V., Dimitrijević, S., Jovančić, P., Šaponjić, Z., Nedeljković, J.M., 2008. Antibacterial Effect of Silver Nanoparticles Deposited on Corona-Treated Polyester and Polyamide Fabrics. *Polymers for Advanced Technologies*. 19(12), 1816-1821p.
- Rupf, S., Lehmann A., Hannig M., Schäfer, B., Schubert, A., Feldmann, U., Schindler, A., 2010. Killing of Adherent Oral Microbes by a Non-Thermal Atmospheric Plasma Jet. *Journal of Medical Microbiology*, 59, 206-212.
- Sahu, B.B., Jin, S-B., Han, J-G., 2017. Development and Characterization of a Multi-Electrode Cold Atmospheric Pressure DBD Plasma Jet Aiming Plasma Application. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 4(32), 782-795p.
- Schlegel, J., Köritzer, J., Boxhammer, V., 2013. Plasma in Cancer Treatment. *Clinical PlasmaMedicine*. 1, 2–7.
- Schmidt-Bleker, A., Winter, J., Bösel, A., Reuter, S., Weltmann, K-D., 2016. On the Plasma Chemistry of a Cold Atmospheric Argon Plasma Jet With Shielding Gas Device. *Plasma Sources Sci. Technol*. 25, 015005.
- Seshadri, S.R., 1993. Plazma Fiziğinde Kinetik Kuram. Pekünlü, E.R.(Ed.), *Plazma Fiziği*(1-77). Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları. 540s, İzmir
- Shashurin, A., Keidar, M., Bronnikov, S., Jurjus, R.A., Stepp, M.A., 2008. Living Tissue Under Treatment of Cold Plasma Atmospheric Jet. *APPLIED PHYSICS LETTERS* 93, 181501.
- Shen, J., Tian, Y., Li, Y., Ma, R., Zhang, Q., Zhang, J., Fang, J., 2016. Bactericidal Effects against *S. Aureus* and Physicochemical Properties of Plasma Activated Water stored at different temperatures. *Scientific Reports*. 6, 28505.
- Singh, S., Chandra, R., Tripathi, S., Rahman, H., Tripathi, P., Jain, A., Gupta, P., 2014. The Bright Future of Dentistry with Cold Plasma. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 13(10), 6-13p.
- Sun, P., Sun, Y., Wu, H., Zhu, W., Lopez, J.L., Liu, W., Zhang, J., Li, R., Fang, J., 2011. Atmospheric Pressure Cold Plasma as an Antifungal Therapy. *APPLIED PHYSICS LETTERS* 98, 021501.
- Sysolyatina, E., Sobyenin, K., Vasiliev, M., Petrov, O., Morfill, G., Fortov, V., Gintsburg, A., Emolaeva, S., 2015. Non-Thermal Microwave Argon Plasma Affects Interactions of *Listeria monocytogenes* with Mammalian Cells but it Does Not Kill the Intracellular Pathogen. *Clinical Plasma Medicine*. 3(2), 87-92p.

- Şahin, S., 2017. Geleneksel, Tamamlayıcı, Alternatif Tıp Uygulamalarına Genel Bir Bakış. Türk Aile Hek Dergisi, 21(4), 159-162s.
- Tanaka, H., Mizuno, M., Toyokuni, S., Maruyama, S., Koder, Y., Terasaki, H., Adachi, T., Kato, M., Kikkawa, F., Hori, M., 2015. Cancer therapy using non-thermal atmospheric pressure plasma with ultra-high electron density. PHYSICS OF PLASMAS 22, 122004.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu(THSK), 2017, Türkiye Kanseri İstatistikleri, Erişim Tarihi, 06.02.18. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/Turkiye_Kanser_istatistikleri.pdf
- Tendero, C., Tixier C., Tristant, P., Desmaison J., Leprince, P., 2006. Atmospheric pressure plasmas: A review. Spectrochimica Acta Part B. 61, 2-30p.
- Topuz, E.(Ed.), 1997. Meme Kanseri: Biyoloji Tanı Evreleme Tedavi. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları. 516 s. İSTANBUL
- Türk Dermatoloji Derneği, 2017. Elektrocerrahi, Erişim Tarihi, 28.04.18 <http://turkdermatoloji.org.tr/media/files/file/Elektrocerrahi.pdf>
- Türkiye İstatistik Kurumu(TÜİK),2017. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2016. Haber Bülteni,24572. Erişim Tarihi, 06.02.18. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24572>
- Ulu, M., Kapılı, M.B., Ercan, U.K., İbiş, F., Aydemir, I., Keskin, N., Tuğlu, M.İ., 2018. Atmosferik Soğuk Plazma ile Modifiye Edilen Titanyum Yüzeylerde Osteojenik Hücre Aktivitelerinin Değerlendirilmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 22(1), 313-318.
- Virk, R.K., Ramaswamy, G.N., Bourham, M., Bures, B.L., 2004. Plasma and Antimicrobial Treatment of Nonwoven Fabrics for Surgical Gowns. Textile Res. J. 74(12), 1073- 1079.
- Walsh, J.L., Shi, J.J. and Kong, M.G., 2006. Contrasting characteristics of pulsed and sinusoidal cold atmospheric plasma jets. Applied Physics Letters, 88 (17), article 171501, pp. 1-3.
- Wang, M., Holmes, B., Cheng, X., Zhu, W., Keidar, M., Zhang, L.G., 2013. Cold Atmospheric Plasma for Selectively Ablating Metastatic Breast Cancer Cells. PLOS ONE, 8(9), e73741.
- Woedtke, Th., Reuter, S., Masur, K., Weltmann, K.D., 2013. Plasmas for Medicine. Physics Reports, 530, 291–320p.
- Xiong, Q., Nikiforov, A.Y., Lu, X.P., Leys, C., 2010. High-Speed Dispersed Photographing of an Open-Air Argon Plasma Plume by a Grating-ICCD Camera System. JOURNAL OF PHYSICS D: APPLIED PHYSICS. 43, 415201.

- Xu, G-M., Shi, X-M., Cai, J-F., Chen, S-L., Li, P., Yao, C-W., Chang, Z-S, Zhang, G-J., 2015. Dual Effects of Atmospheric Pressure Jet on Skin Wound Healing of Mice. *Wound Repair and Regeneration*, Wound Healing Society 23, 878-884p.
- Yan, X., Xiong, Z., Zou, F., Zhao, S., Lu, X., Yang, G., He, G., Ostrikov, K., 2012. Plasma-Induced Death of HepG2 Cancer Cells: Intracellular Effects of Reactive Species. *Plasma Process. Polym.*, 9, 59–66p.
- Yasuda, H., Miura, T., Kurita, H., Takashima, K., Mizuno, A., 2010. Biological Evaluation of DNA Damage in Bacteriophages Inactivated by Atmospheric Pressure Cold Plasma. *Plasma Process. Polym.* 7, 301-308.
- Yue, Y-F., Pei, X-K., Lu, X-P., 2017. Comparison on the Absolute Concentrations of Hydroxyl and Atomic Oxygen Generated by Five Different Nonequilibrium Atmospheric-pressure Plasma Jets. *IEEE*. In Press.
- Zenker, M., 2008. Argon-Plasma Koagulation. *GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär*, 3(1), 1-5p.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Sevde Nur Kutlu

Doğum Yeri ve Yılı : Isparta, 1991

Medeni Hali : Bekâr

Yabancı Dili : İngilizce

E-posta : yl1530148002@sdu.edu.tr

Eğitim Durumu

Lise : Isparta Gülkent Anadolu Lisesi, 2009

Lisans : Fırat Ü.,Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü,2013