

# Maddenin dördüncü hali: Plazma ve atmosferik basınçlı soğuk plazmaların diş hekimliğinde kullanımı

## The fourth state of matter: Plasma and applications of atmospheric pressure cold plasmas in dentistry

**Uzm. Dt. Diğdem Küçük**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D., İzmir

**Dr. Öğr. Üyesi Utku Kürşat Ercan**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği A.D., İzmir

**Doç. Dr. Serhat Köseoğlu**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D., İzmir

**Geliş tarihi:** 26 Nisan 2017

**Kabul tarihi:** 2 Ekim 2017

**doi:** 10.5505/yeditepe.2018.09609

### Yazışma adresi:

Doç. Dr. Serhat Köseoğlu  
Aydınlık Evler Mahallesi, Cemil Meriç Caddesi,  
6780 Sokak. No: 48, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD  
35640 İzmir - Türkiye  
Tel: +90 (232) 325 40 40  
E-posta: serhatkoseoglu@gmail.com

### ÖZET

Maddenin 4. hali olan plazma içerdiği aktif plazma bileşenleri; pozitif ve negatif iyonlar, elektronlar, fotonlar, ultraviyole, uyarılmış atomlar veya moleküller, radikaller, nötral atom veya moleküller sayesinde sanayide, endüstride, gıda mühendisliği ve tekstil gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Tıp ve diş hekimliğinde canlı dokularda zarar oluşturmaksızın dezenfeksiyon sağlanması ve yara iyileşmesinin hızlandırılması hala güncel ve önemli bir konudur. Plazmanın bir çeşidi olan atmosferik basınçlı soğuk plazmalar ısı etkisi oluşturmaksızın dezenfeksiyon, hücre-doku biyostimülasyonu, yüzey modifikasyon ve/veya aktivasyon etkinliklerini gerçekleştirmektedir. Bu derleme yazısında plazma hakkında genel bilgiler verildikten sonra tıpta, diş hekimliğinde ve periodontolojide atmosferik basınçlı soğuk plazmaların kullanımı anlatılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Plazma gazları, termal olmayan atmosferik basınçlı plazma, diş hekimliği, dezenfeksiyon, yara iyileşmesi

### SUMMARY

The fourth state of matter, plasma, contains active components such as: positive and negative ions, electrons, photons, ultraviolet, stimulated atoms/molecules, radicals and neutral atoms/molecules. Plasmas are used in many different industries including food and textile engineering. In medicine and dentistry, disinfecting and ensuring rapid regeneration of living tissue without harm is an emerging issue. One variety of plasma referred as atmospheric pressure cold plasma, accomplishes disinfection, cell-tissue biostimulation, surface modification and/or activation without producing thermal effects. In this review we aim to provide general information about plasma, and how it is essential in understanding the utilization of atmospheric pressure cold plasma in medicine, dentistry and periodontology.

**Key words:** Plasma gases, non-thermal atmospheric pressure plasma, dentistry, disinfection, wound healing

### GİRİŞ

Maddenin 4. hali olan plazma terim olarak ilk kez 1929 yılında Amerikalı kimyacı ve fizikçi Irving Langmuir tarafından kullanılmıştır.<sup>1</sup> Plazma terimi Yunanca'dan gelmekte olup farklı bilim disiplinlerinde farklı alanlarda kullanılmaktadır. Biyolojide plazma çeşitli türden toplanmış farklı makro moleküllerin birlikteliğini tanımlamaktadır. Örneğin küçük molekül, protein ve nükleik asitler birlikte çekirdeğin içinde bulunduğu kar-yoplazma, hücrenin içinde sitoplazma veya kanın içinde kan plazması olarak adlandırılmaktadır.<sup>2</sup> Fizikte ise plazma kısmen veya tamamen iyonlaşmış gaz anlamına gelmektedir. Irving Langmuir'un terim olarak "plazma"yı seçmesi iyon, nötron, foton ve radikallerin kompleks karışımını kan plazmasında ki kompozisyonla özdeşleştirmesindedir.<sup>3</sup> Herhangi bir gaza (soy gaz, saf oksijen veya hava), uygun basınçta (düşük, atmosferik veya yüksek basınç), yüksek enerji verildiğinde (ısı,

doğru akım veya alternatif akım kaynağı elektrik, elektro-manyetik alan, radyo frekans dalgaları vs.) gaz molekülleri birbirleriyle çarpışmaya başlar. Elektronlar moleküllerden kopmaya başlar ve sürekli hareket halinde olan pozitif yüklü iyonların ve elektronların oluşturduğu bir sistem haline gelir. Maddenin bu durumuna plazma adı verilir. Plazma içinde aynı zamanda fotonlar, ultraviyole (UV), uyarılmış atomlar ve moleküller, radikaller, yarı kararlı durumdaki (metastabil) atomlar, nötral atom veya moleküller de vardır.<sup>4,5</sup>

İyonize gazın fiziksel içeriği iyonize olmayan formundan oldukça farklıdır. Gazlar elektriği iletmezken plazma ortamı elektriği iletmede ve manyetik alanla etkileşime girmektedir. Bu nedenle plazma fazında gerçekleşen kimyasal reaksiyonlar gaz fazına göre çok daha hızlı olmaktadır. Bu yüzden plazma maddenin katı, sıvı, gaz hallerinden farklı olarak 4. hali olarak tanımlanmaktadır.<sup>6</sup>

Evrenin %99'u plazma halindedir. Fiziksel plazmalar evrende doğal bir fenomen olarak görülebilir. Uzayda yüksek basınçta oluşan yıldızlar, atmosferik basınçta oluşan yıldırımlar gibi çoğu sıcak plazmalara örnek olurken, atmosferin iyonosfer tabakasında oluşan auralar evrende gözle görülebilen soğuk plazmaya örnektir.<sup>7</sup> Plazmalar laboratuvar koşullarında kullanım amacına uygun olarak, birçok teknik uygulamayla çeşitli basınç koşullarında soğuk veya sıcak olarak oluşturulabilmektedir. Günlük hayatta plazma teknolojinin kullanılmadığı alan yok gibidir. Plazma elektronik, sanayi, havacılık, çevre endüstrisi ve tıp alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Günlük yaşamımızda neon reklam ışıkları, bilgisayar, cep telefonu ve plazma ekranlar plazmanın yaydığı UV ışığı kullanan tipik örneklerdir. Tıpta medikal aletlerin sterilizasyon işlemleriyle başlayan serüven canlı dokuların dezenfeksiyonundan yara-yanık tedavisine, kanser tedavisinden biyomedikal malzeme yüzey modifikasyonlarıyla devam etmekte ve günümüzde çok geniş bir yelpazede plazma teknolojisi kullanılmaktadır.

### PLAZMALARIN SINIFLANDIRILMASI

Plazmalar; gaz atom veya moleküllerinin iyonlaşma derecesine göre tam iyonize veya kısmi iyonize plazmalar, plazma deşarjının oluşturulduğu basınca göre düşük, atmosferik ve yüksek basınçlı plazmalar ve plazma içindeki parçacıkların sıcaklıkları arası dengeye bağlı olarak oluşan plazmanın sıcaklığına göre soğuk veya termal olmayan ya da sıcak veya termal plazma olarak sınıflandırılabilir.<sup>8</sup>

Üretim koşullarına göre farklı tür plazmalar üretilebilmektedir. Glow (ışılıtlı) deşarj ile düşük basınçlı soğuk plazma üretilirken<sup>9</sup>, atmosferik veya daha yüksek basınçlarda termal ark deşarjları ile atmosferik basınçlı sıcak plazma üretilebilmektedir.<sup>10</sup> Kaynak cihazlarında kullanılan ark deşarj plazmalar, dokunun kesilmesi ve dağlanması için "plazma

neşteri" olarak argon tabanlı cihazlar olarak da kullanılmaktadır. Argon plazma cihazları tıpta özellikle açık cerrahi ve endoskopi operasyonlarında, hemanjiyomların ve kanama eğilimi olan patolojik dokuların çıkarılmasında ve hemostaz sağlanmasında kullanılır ve temassız termal koagülasyon yapmaktadır. Argon plazma koagülatör (APK) cihazlarının çalışma mekanizması, monopolar yüksek frekans elektrik akımının iyonize ettiği argon gazının dokuya temassız şekilde doğrudan uygulanması temeline dayanır.<sup>11</sup> APK'ler temassız olduğundan koter gibi dokuya yapışmama, kanamayı durdurma, etkin ve homojen yüzey pihtilaşmasını sağlama ayrıca güvenli uygulama sunma ve diğer elektro cerrahi yöntemlerine kıyasla komplikasyonları azaltma gibi avantajlar sunmaktadır. Ancak APK'lerin uygulama yapılan dokuda termal etki oluşturması tıpta kullanımlarını sınırlamaktadır.<sup>12</sup>

Soğuk plazmalar ise düşük veya atmosferik basınçta üretilebilmektedir. Düşük basınçlı plazmalar özel vakum odalarında yalnızca çok az miktarda bir gazın aktivasyonu ile üretilmektedir. Ancak pahalı ve karmaşık bir sistem olan özel vakum ekipmanına ihtiyaç duyulması ayrıca uygulama yapılacak materyallerin vakuma dayanıklı olması gerekliliği düşük basınçta plazma üretiminin dezavantajlarındadır.<sup>13</sup> Düşük basınçta plazma üretimindeki mevcut dezavantajlar nedeniyle atmosferik basınçta üretilen soğuk plazmalar geliştirilmiş, böylece işlem basitleştirilmiş ve üretimin artırılması sağlanmıştır.

Atmosferik basınçlı soğuk plazmalar (ABSP) için ortam havası yeterli olup ilave vakum ekipmanına ihtiyaç duyulmamaktadır. ABSP'ler hassas materyaller üzerine uygulanabilmekte<sup>14</sup>, endüstride yüzey temizleme, yüzey aktivasyonu ve ince filmle kaplama gibi yüzey modifikasyonu oluşturmada ve ısıya duyarlı maddelerin işlenmesinde kullanılabilir.<sup>15</sup> ABSP'ler temel olarak korona deşarjı, dielektrik bariyer deşarjı (DBD) veya plazma jetleri ile üretilebilmektedir. Korona deşarjı enerji verilen sivri veya tel elektrotun ucunda oluşan yüksek yoğunluklu elektrik alanın elektrotun yakınındaki hava veya gazı iyonlaştırarak zayıf bir plazma oluşturması prensibine dayanır.<sup>16</sup> DBD'de yöntem, korona deşarjına benzemekle birlikte birbirine paralel iki metal plaka elektrottan en az biri dielektrik bir materyal ile kaplanarak plazma bu iki elektrot arasında oluşturulmaktadır.<sup>5</sup> Fridman ve ekibinin geliştirdiği yüzen (floating) elektrot DBD (FE-DBD) plazmada bir elektrot dielektrik kaplı güçlü bir elektrotken ikinci elektrot canlı bir doku olmaktadır.<sup>17</sup> Plazma bulutu (plume) veya plazma jetlerinde ise bir reaktör içinde üretilen plazmanın açık bir boşluktan dışarı atılması söz konusudur.<sup>18</sup> Plazma jetlerinde üretilen plazma, çalışılan gazın (helyum, argon, hava) akışıyla reaktörden dışarı atılır. Atılan gazın akış derecesi her dakikada bir birkaç standart litre (slm) kadardır.<sup>19</sup>

Plazma ile etkileşen örnek (hastanın derisi, petri kabı, ste-

rilize edilecek yüzey vs.) plazmanın oluşturulmasında aktif olarak rol alıyor ve plazmanın ürettiği reaktif ürünler ve uyarılmış fotonlar biyolojik hedefle direkt etkileşime giriyorsa direkt plazma uygulaması gerçekleştirilmiş olmaktadır. Direkt plazma uygulaması dielektrik bariyer deşarj (DBD) veya korona deşarjı kullanılarak yapılabilmektedir.<sup>20</sup> Endirekt plazma uygulamasında ise plazma hedef dokudan uzakta oluşturulur ve plazmada üretilen reaktif türler ve uyarılmış fotonlar gaz akımıyla dışarı üförlür. Endirekt tedavi esnasında sadece uzun ömürlü türler hedef yüzeye ulaşabilmektedir. Çünkü plazma akışı içerdiği yarı kararlı (metastabil) kimyasal türlerin ve iyonların nötral türlerle tekrar birleşmesi sonucu sürekli değişmektedir.<sup>20</sup>

### ATMOSFERİK BASINÇLI SOĞUK PLAZMALARIN ETKİ MEKANİZMASI-AKTİF PLAZMA KİMYASI

Plazma içinde elektronlar, fotonlar, UV, uyarılmış atomlar veya moleküller, radikaller, metastabil atomlar, nötral atom ve moleküller bulunmaktadır.<sup>4</sup> Plazma içerdiği bu kimyasal kokteyl sayesinde sterilizasyon, hücre-doku biyostimülasyonu, yüzey modifikasyon ve aktivasyon etkinliklerini gerçekleştirilmektedir.<sup>5</sup>

Plazma içindeki elektronlar sayesinde iyonizasyon, uyarılma, ayrışma ve diğer kimyasal süreçler gelişmektedir. İyonlar, yüklü ağır parçacıklar olup yüksek enerjileri ve kimyasal reaksiyon aktivasyon bariyerini baskılaması sayesinde plazma kimyasını aktifleştirir. Örneğin plazma ile havanın iyonizasyonu azot iyonu ( $N_2^+$ ), suyun iyonizasyonu hidronyum ( $H_3O^+$ ) üretimini sağlayarak bu pozitif iyonlar sayesinde ortamın asitleşmesine neden olur. Hem elektron hem de pozitif ve negatif iyonların katkısıyla güçlü reaktif oksidanların ve hidroksil ( $OH\cdot$ ) radikalinin etkin üretimi sağlanarak biyomalzemelerin oksidasyonu ve plazmanın sterilizasyon etkinliği gerçekleştirilmiş olur.<sup>5</sup> Mikroorganizma üzerine plazma uygulandığında oluşan iyon bombardımanı sayesinde mikroorganizmaların hücre membranındaki lipit tabaka hasar görmekte ve ozmotik basınç değişikliği gerçekleşmektedir. Böylece mekanik etkiyle mikroorganizma inaktivasyonu sağlandığı düşünülmektedir.<sup>10</sup>

Elektrik alan sayesinde yüklü parçacıkların birlikte hareketi ve çökmesi sağlanır. Hücre membranının dış yüzeyinde yüklerin birikmesi nedeniyle oluşan elektrostatik kuvvetler hücre membranının direnme kuvvetinin aşılması sonucu membranın yüzeyinde hasara (elektroporasyon) yol açar.<sup>21</sup>

Atom ve radikaller plazma kimyasında önemli role sahiptir. Örneğin oksijen atomu ve  $OH\cdot$  radikallerinin atmosferik basınçlı hava plazmalarında etkin üretimi gerçekleşir. Böylece plazma ile oksidasyon işlemleri yapılabilmektedir. Nötrallerin çoğu (aktif atomlar, oksijen ve hidroksil radikalleri, uyarılmış türler-siglet oksijen gibi) oldukça reaktif olsa da yaşam süreleri çok kısadır. Bu nedenle bu türlerin sterilizasyon etkisi sadece plazmanın içinde veya uygulama-

nan yüzeyin hemen bitişiğinde sınırlı kalmaktadır. Diğer nötraller, örneğin doymuş moleküllerden ozon ( $O_3$ ) ve pasif radikallerden nitrik oksit (NO), nitrojen dioksit ( $NO_2$ ) fazla reaktif değildir, ancak görece daha uzun ömre sahip olup plazmanın üretildiği alandan daha uzak bölgelerde etkili olabilmektedir.<sup>10</sup>  $O_3$ , germisidal etkisini hücre solunum yollarına müdahale ederek gerçekleştirir. Reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türleri (RNT)'nin ise hücre dış yapılarında güçlü oksidatif etkileri bulunmaktadır. Bakteri hücre membranı plazma muamelesinde reaktif türlerin hedefindeki öncü hücresel öge olsa da tüm hücre sel yapılar plazmanın indüklediği hasardan etkilenmektedir.<sup>10</sup> Plazma ile farklı dalga boylarında UV foton üretilmektedir. Bunlardan özellikle UV-C (100-280 nm) fotonlarının moleküllerin yapısını değiştirecek yeterli enerjisi olup, derin penetrasyon özelliği ile direkt sterilizasyon etkisi bulunmaktadır.<sup>15</sup>

### TIPTA ATMOSFERİK BASINÇLI SOĞUK PLAZMA UYGULAMALARI

Son zamanlarda ABSP'ler doku mühendisliği, canlı dokuların dezenfeksiyonu, yara iyileşmesi, kan pıhtılaşması, nekrotik dokuların tedavisi gibi canlı dokuların tedavisinde kullanılır hale gelmiştir. Plazmanın biyolojik örnekler üzerinde 2 temel etkisi bulunmaktadır;

- 1. Plazmanın yıkıcı etkileri:** Mikroorganizma üzerinde öldürücü/inaktivasyon etkinliği ve doza veya zamana bağlı apoptozu veya nekrozu tetikleyerek memeli hücrelerinin inaktivasyonu veya yıkıma uğratılması.
- 2. Plazmanın yıkıcı olmayan/yapıcı etkileri:** Memeli hücreleri üzerinde seçici ve özel etkileri (hücre sel migrasyonu uyarılması, hücre yüzey proteini veya adezyon moleküllerinin açığa çıkarılması, hücre çoğalması ve anjiogenezi uyarılması, DNA üzerindeki dönüşebilir etkileri ve hücre membranı geçirgenliği üzerine olan etkileri) ve kan pıhtılaşması üzerine etkileri olarak özetlenebilir.<sup>22</sup>

Her ne kadar tıpta ABSP uygulamaları altında farklı uygulamalar detaylandırılmış olsa da bu uygulamaların pek çoğu diş hekimliği uygulamaları ile doğrudan ilişkilendirilebilir.

### 1. Sıvılara Atmosferik Basınçlı Soğuk Plazma Uygulanması

ABSP'lerin direkt uygulamalarının yanında ABSP ile modifiye edilmiş sıvıların biyomedikal amaçlı kullanımları da dikkat çekmektedir. Plazma ile aktive edilmiş sıvıların antimikrobiyal amaçlı, güç antibiyofilin etkinliğine bağlı olarak diş kökünde irrigasyon solüsyonu amaçlı ve anti-kanser amaçlı kullanımları bildirilmiştir.<sup>23-25</sup> Mikroorganizmaların sıvı çevrede plazma ile inaktivasyonu akımla üretilen ikincil türlerin sıvı yüzeyle etkileşimi sonucu olmaktadır. Sıvıların farklı plazma jetlerle muamelesi *Pseu-*

*domonas aeruginosa*<sup>26</sup> ve *Staphylococcus aureus*<sup>27</sup> üzerine yüksek bakterisidal etkinlik gösterdiği bilinmektedir. Sıvılara plazma muamelesi ile yarı kuru koşullardan daha fazla miktarda reaktif türlerin üretildiği düşünülmektedir. Plazma uygulaması, tamponlanmamış solüsyonda suyun ayrışmasına ve eğer ortam havasında veya plazma üretiminde kullanılan gaz içeriğinde nitrojen varsa, nitrik asit oluşumu sayesinde sıvıda hızlı pH düşüşüne neden olmaktadır. Tamponlanmamış sodyum hipoklorit solüsyonunun pH' ı 7.4 iken ortam havası kullanılan DBD plazma ile 15 dakika muamele sonrası pH 3 civarına düşmektedir. Bu etkili pH düşüşü ile tamponlanmamış solüsyonda, tamponlanmış solüsyonlara göre daha hızlı bakteri inaktivasyonu gerçekleştirilebilmektedir.<sup>28</sup> Ayrıca, sıvıların plazma ile muamelesi ile elde edilen etkilere benzer etkiler jellerin plazma muamelesi ile de elde edilebilmektedir. Kalsiyum aljinat jellerin ABSP ile muamelesi sonrası bakteri ve fungusu karşı güçlü antimikrobiyal etki kazandığı ve plazma muamelesi sonrası sitotoksosite göstermemelerinden dolayı yara örtüsü olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir.<sup>29</sup>

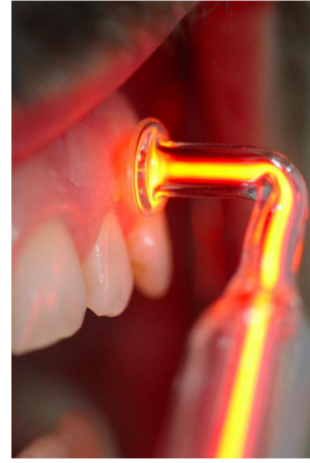
## 2. Atmosferik Basınçlı Soğuk Plazmaların Antimikrobiyal Etkinliği

ABSP'lerin en dikkat çekici özelliği sterilizasyon ve dezenfeksiyon etkisidir.<sup>30</sup> ABSP'ler çeşitli bakteri,<sup>31-33</sup> virüs,<sup>34-37</sup> mantar<sup>38-41</sup> ve prionlar<sup>42,43</sup> üzerine antimikrobiyal etkinlik göstermektedir.

Biyofilm, bir yüzeye yapışarak kendi ürettikleri polimerik yapıda jel benzeri bir tabaka içinde yaşayan mikroorganizmaların oluşturduğu topluluk olarak tanımlanır. Biyofilm içindeki mikroorganizmalar antimikrobiyal ajanlarla teması engelleyen ya da azaltan bariyere sahip olup antimikrobiyal ajanlara planktonik mikroorganizmalardan daha dirençlidir.<sup>44</sup> ABSP'ler biyofilmin üç boyutlu ve boşluklu yapısı içinde derin katmanlara kadar kolaylıkla difüze olan reaktif ürünler sayesinde hem biyofilmin ekstraselüler polimerik yapısını çözmekte<sup>45</sup> hem de biyofilm içerisindeki korunaklı mikroorganizmalara<sup>26,46-50</sup> ve dirençli bakterilere<sup>51-53</sup> karşı antimikrobiyal etkinlik göstermektedir.<sup>54</sup>

## 3. Atmosferik Basınçlı Soğuk Plazmaların Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri

Klinikte, yara iyileşme sürecini kısaltmak ve ideal yeni doku oluşumunu sağlamak için temel yaklaşım, süreçte rolü olan enflamatuvar hücreler, trombositler, mediyatörler, kollajen sentezi, anjiyogenez ve hücre dışı matriks gibi etmenleri etkilemektir.<sup>55</sup>



**Resim 1:** Sekonder yara yüzeyinde ABSP kullanımı

Yara iyileşme sürecini yaş, hastanın sağlık durumu, yaranın zamanı, sigara, alkol, beslenme ve ilaç kullanımı gibi birçok farklı genel faktör etkilemektedir.<sup>56,57</sup> Ancak yarada enfeksiyon varlığının, mikroorganizmaların, yaranın kan desteğinin, beslenmesinin, pH değişimlerinin ve travma gibi lokal etmenlerin doku tamir sürecinin hızı ve kalitesi üzerine daha fazla etkisi bulunduğu bilinmektedir.<sup>57,58</sup> Laboratuvar ve klinik çalışmalar ile düşük doz ABSP uygulamasının insan ve hayvan hücrelerinde zarar oluşturmaksızın, canlı yüzeylerde dezenfeksiyon sağladığı ve yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri bulunduğu gösterilmiştir.<sup>50,59-61</sup> Bu etkiler; plazmanın yara yüzeyine yapışık bakteriler ve biyofilm üzerine antimikrobiyal aktivite göstermesi, dokuda minimal sıcaklık artışı sağlayarak sirkülasyonu arttırması, anjiogenezisi tetikleme ve lokal endojen radikallerin sistemi stimüle etmesi olarak özetlenebilir.<sup>62</sup> ABSP uygulamasının keratinositleri aktive ettiği tümör nekroz faktör- alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interferon-gama (INF- $\gamma$ ) gen ekspresyonunu baskılayarak antienflamatuvar etkide bulunurken aynı zamanda tip 1 kollajen üretimi ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) gen ekspresyonu artışını sağladığı bildirilmiştir.<sup>63</sup> Reaktif oksijen türleri, matriks metalloproteinazları (MMP) direkt uyararak heparin bağlı epidermal büyüme faktörü (Hb-EGF) salınımını ayrıca mitojen aktif protein kinaz (MAPK) yolağının aktivasyonu ile trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF) üretimini sağlayarak yara iyileşmesini hızlandırmaktadır.<sup>64</sup> Ayrıca ABSP'ler fibroblast ve keratinositlerin stimülasyonu, anjiogenezis, kontraksiyon ve koagülasyon sağlayarak yara iyileşmesine katkıda bulunmaktadır.<sup>59</sup> Yapılan hayvan çalışmaları ile plazmanın yara iyileşmesini stimüle edici etkileri histolojik ve biyokimyasal olarak gösterilmiştir. Ermolaeva ve ark.'nın ratların ensesinde oluşturdukları yarayı bakteriyel süspansiyonla enfekte edip 3 gün sonra akut enfekte yaraya 5 gün boyunca her gün 10 dakika ABSP (MikroPlaSter  $\beta$ , ADTEC Plasma Technology Co. Ltd., Hiroshima, Japan and London, UK, 2,45 GHz, 85 W, argon gaz, 2,2 slm) uyguladıkları çalışmada plazma uygulamasının yara yüzeyinden bakteriyel yükün

azaltılmasına ve yara iyileşmesine katkıda bulunduğunu göstermişlerdir.<sup>65</sup> Nakajima ve ark. farelerin dorsumunda oluşturdukları kutanöz yaraya günlük 1 dakika ABSP jet (argon gaz, 20kHz, 25kV, 5 slm) uygulamasıyla daha hızlı epitelizasyon ve yara büzülmesi gerçekleştiğini, ayrıca enflamasyonun geç fazında hızlanma olduğunu bildirmişlerdir.<sup>66</sup> Yu ve ark. farelerde oluşturdukları kutanöz yaraya ABSP jeti (helyum, oksijen, nitrojen gaz karışımı, 7 kV, 8 kHz) uygulaması ile, plazma uygulanmayan kontrol grubuna göre akut enflamasyonun daha erken çözüldüğü ve daha az şiddette olduğunu, epitelizasyon ve damarlanmanın daha fazla, yaradaki bakteriyel yük miktarının daha az olduğunu bildirmişlerdir.<sup>67</sup> Yine farelerde kutanöz açık yara üzerinde yapılmış bir çalışmada argon plazma (13,56 MHz, 0,2 W/cm<sup>2</sup>, 0,5 slm) uygulamasının pıhtılaşma üzerine, helyum plazma (13,56 MHz, 0,2 W/cm<sup>2</sup>, 1,5 slm) uygulamasının ise yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri bulunduğu bildirilmiştir.<sup>68</sup> Ratlarda oluşturulan yanık yarasına ABSP jetinin (helyum gazı, 2 kHz, 4-5 kV, 3 slm) uygulandığı başka bir çalışmada oksidatif stres belirteçlerinde ve epidermiste epitelizasyon artışı gözlenmişken, yüzeysel dermiste iyileşmesinde yavaşlama gözlemlenmiştir.<sup>69</sup> Başka bir çalışmada farelerde oluşturulmuş yanık yarasına 2 hafta boyunca mekanik sıkıştırma uygulanarak skar dokusu oluşturulmuş ve 1 hafta sonrasında haftada 3 kez, 3 dakika süresince 6 hafta boyunca skar dokusu üzerine ABSP (hava ve helyum gaz karışımı, 10W, 5 kV, 4 kHz) uygulanmıştır. Plazmanın skar dokusunu baskılayıcı etkisini, üretilen ROT'ların yara iyileşmesinin proliferasyon fazında ve skar oluşumunun erken safhalarında hücrel apoptozisi uyarması ile ilişkilendirmişlerdir.<sup>70</sup> Domuz derisinde direkt ve indirekt etkili 2 farklı plazmanın (floating elektrot DBD ve pin-to-hole elektrot spark deşarj) karşılaştırıldığı çalışmada yarada mikroorganizma inaktivasyonunun agar yüzeylerde veya sıvıda gerçekleştirilen bakteri inaktivasyonu için gerekli süreden daha fazla zaman gerektirse de bu sürenin canlı dokular için güvenilir olduğu belirtilmiştir. Dokudaki hasarın (epidermal hasar ve yanma) tedavi edilen dokudaki sıcaklık artışına, uygulanan plazma dozundan daha çok doz oranına yani frekansa bağlı olduğu (yüksek güçte düşük frekansta dokuda zarar oluşturulmadan tedavi yapılabileceğini) bildirilmiştir.<sup>71</sup>

#### 4. Dermatolojide Atmosferik Basınçlı Soğuk Plazma Uygulamaları

Plazmaların dermatoloji alanındaki uygulamalarına yönelik ilk klinik çalışmalarda plazma farklı deri hastalıklarında mevcut tedavi protokolüne ek olarak kullanılmıştır. Bir çalışmada vücudun geniş yüzeyini kaplayan su kabarcıkları ve kızarıklıklarla karakterize Haily-Haily hastalığının steroid içeren antibiyotik kremle tedavisine ilave olarak ABSP uygulanmış ve tedavi sonrası kızarıklıkların ve kaşıntıların azaldığı gözlenmiştir.<sup>72</sup> Diğer bir çalışmada kronik venöz bacak ülserlerinin tedavisine ilave ABSP uygulaması ile

hızlı yara kapanması ve kronik enfekte yarada bakteriyel yükün azaltılması sağlanmıştır.<sup>72</sup>

#### 5. Atmosferik Basınçlı Soğuk Plazmaların Kan Pıhtılaşması Üzerine Etkileri

Tıpta özellikle yara tedavisinde koagülasyon sağlanması önemlidir. Bu amaçla kullanılan termal plazmalar diğer adıyla plazma koterlerinden özellikle APK'ler cerrahide yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak APK'lerin lokal ısı artışıyla kanı pıhtılaştırması söz konusudur. Son gelişmeler ile ısı etkisi oluşturmadan soğuk plazmalar ile kan pıhtılaşması başarılılabilmekte ve belirli doğal mekanizmaların uyarımıyla çevre dokularda hasar oluşturmadan kan pıhtılaşması sağlanabilmektedir. FE-DBD plazma ile yapılan çalışmada bir damla kanın kendi halinde 15 dakikada pıhtılaşırken 15 saniye plazma uygulaması ile 1 dakikadan az sürede pıhtılaştığı görülmüştür.<sup>17</sup> Aynı etki kesik canlı yüzeylerde de herhangi bir görünür veya mikroskopik hasara yol açmadan gerçekleşmektedir. Ayrıca plazma uygulamasından sonra kesik yarası hala nemli görünmektedir. Pıhtının taramalı elektron mikroskopu ile morfolojik olarak değerlendirilmesinde pıhtılaşmanın ısıya bağlı olmadan artmış trombosit agregasyonu, aktivasyonu ve fibrin oluşumu mekanizmasıyla gerçekleştiği gösterilmiştir.<sup>17,73</sup>

#### 6. Atmosferik Basınçlı Soğuk Plazmaların Kanser Tedavisinde Kullanımı

ABSP uygulanan hücrelerde hem apoptoz hem de nekroz görülebilmektedir.<sup>74</sup> Stoffel ilk kez hamster over hücrelerine plazma muamelesi uygulayarak apoptoz ve nekrozu karşılaştırmıştır. Radyo frekans dalgalarıyla, iğne şeklinde bir elektrot ucunda oluşturulmuş (plazma iğnesi) ABSP over hücrelerine uygulanmıştır. Gücün 0,2 W ve sürenin 10 saniyeyi geçtiği plazma uygulaması nekroza neden olurken, düşük doz ve sürelerde apoptoz geliştiği gözlenmiştir. Güç seviyesi ve süre ciddi derecede düşürüldüğünde (50 mW ve 1 saniye) hücrelerde apoptoz görülmeyip hücrelerin örnekten koptuğu ve şekillerinde yuvarlaklaşma gözlenmiştir.<sup>75</sup>

Apoptoz kanser tedavisinde önemli bir mekanizma düzenlemedir. Kanser hücrelerinde apoptoz mekanizması bozulmuştur ve sıklıkla kemoterapötik ilaçlara direnç bulunmaktadır. Bu sebeplerden plazmanın kanser tedavisinde kullanımı gündemdedir.<sup>76</sup> Bir çalışmada in vitro oluşturulmuş tümör hücre zenogreftlerinin farelere yerleştirilmesinden sonra ABSP ile tümör tedavisi yapılmıştır. ABSP tedavisi sonrası farelerin yaşamlarının uzadığı, kemoterapiye ilave uygulanan DBD plazmanın fare modelinde pankreas kanserinin tedavisinde yüksek etkinlik gösterdiği bulunmuştur.<sup>77</sup>

#### DİŞ HEKİMLİĞİ'NDE ATMOSFERİK BASINÇLI SOĞUK PLAZMA UYGULAMALARI:

ABSP ile ilgili in vitro ve hayvan çalışmaları ışığında ilk klinik çalışmalar özellikle dermatoloji alanında gerçekleştiril-

miş olmakla birlikte günümüzde tıbbın çeşitli dallarında farklı amaçlarla ABSP'ler kullanılabilir. Diş hekimliği alanında ise bir yandan ABSP'lerin dezenfeksiyon, yara iyileşmesinin hızlandırılması, hücre-doku rejenerasyonun sağlanması gibi çeşitli amaçlarda kullanımları ile ilgili laboratuvar ve hayvan çalışmaları sürerken diğer yandan



**Resim 2:** Cep içi dekontaminasyonunda ABSP uygulaması

### 1. Atmosferik Basınçlı Soğuk Plazma Sterilizasyonu:

Diş hekimliği alanında yapılan in vitro çalışmalar ile çürük diş kavitesinin<sup>78,79</sup> ve kök kanallarının dezenfeksiyonunda<sup>79-81</sup> ABSP kullanımının total bakteriyel yükü azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir.

İn vitro bir çalışmada dentin yüzeyinde oluşturulan *Streptococcus mutans* (S. mutans) biyofilmi üzerine uygulanan ABSP'nin hem dentin yüzeyinde dekontaminasyon sağladığı hem de yüzeyel dentin katmanında pürüzsüz düz bir yüzey oluşturarak yeniden biyofilm yapışmasını önleyecek yüzey modifikasyonu gerçekleştirdiği bildirilmiştir.<sup>82</sup> Rupf ve ark. diş çürüklerinde ABSP'nin etkinliğini araştırmış ve ABSP jetin dentin yüzeyindeki total bakteri yükünü 103 ila 104 kat azalttığını in vitro olarak göstermiş, ABSP'nin diş yüzeylerinin dezenfeksiyonunda kullanılabileceğini bildirmiştir.<sup>83</sup> Ayrıca Koban ve ark.'nın yaptığı dental biyofilme karşı soğuk ABSP ve klorheksidini karşılaştırmalı kullandıkları in vitro çalışmada S. mutans biyofilmi üzerine ABSP'nin daha etkin olduğunu bildirmişlerdir.<sup>82</sup>

Du ve ark.<sup>84</sup> çekilmiş dişlerin kök kanallarında *Enterococcus faecalis* (E. faecalis) biyofilmi üzerine 5 dakika ABSP uygulamasının enfekte kök kanallarından bakteri inaktivasyonunda %2'lik klorheksidin dezenfeksiyonu kadar etkili olduğunu bildirmişlerdir. ABSP mikrojeti kullanılarak E. faecalis ile çekilmiş dişlerin enfekte kök kanallarında 8 dakika ABSP uygulaması %98,8 oranında bakteri eliminasyonu sağlamış ancak enfekte dentin tübüllerine yeterince penetrasyon olmadığından 1 hafta sonra kök kanalları tekrar enfekte olduğu görülmüştür. 30 dakikalık ABSP jeti uygulaması ile 1 hafta sonra rekolonizasyon görülmemiştir.<sup>85</sup> Jiang ve ark. dental sonda şeklindeki ABSP jeti ile kök kanal dezenfeksiyonu üzerine ABSP'nin etkinliğini incele-

dikleri in vitro çalışmada geliştirdikleri helyum/oksijen soğuk plazma bulutu ile diş yüzeylerinden biyofilmin uzaklaştırılması için yaptıkları 5 dakikalık uygulamada, helyum/oksijen gazının diş yüzeyine 5 dakika uygulanmasına göre daha başarılı olduğunu ancak plazma bulutunun diş biyofilminde alt bölgelere yeterince ulaşmadığını ve homojen bir tedavi sağlamadığını bildirmiştir.<sup>86</sup> Schaudinn ve ark. çekilmiş diş kök kanallarındaki biyofilm üzerine ABSP iğnesini, %6'lık sodyum hipokloritle karşılaştırmış ABSP'nin biyofilm üzerinde etkin olduğunu ancak %6'lık hipokloritten daha iyi olmadığını bildirmişlerdir.<sup>87</sup>

### 2. Atmosferik Basınçlı Soğuk Plazma Aracılı Yüzey Biyomodifikasyonu:

Plazma teknolojisi kullanılarak yüzey temizleme, pürüzlendirme, yüzey aktivasyonu, depozisyonu işlemleri yapılabilmektedir. Plazma uygulanan yüzeylerin yüzey özelliklerinin değişmesi (örneğin hidrofilite artışı), yüklü parçacıkların yüzeyde yeni gruplar oluşturması ve mikro düzeyde oluşturduğu biyomodifikasyonlar sayesinde olmaktadır.<sup>88</sup>

ABSP'ler dentin yüzeyini modifiye ederek ve dentin-adeziv bağlantısını kuvvetlendirmektedir.<sup>89</sup> Günümüzde bağlanmanın yüzey pürüzlülüğünden çok yüzey kimyasıyla ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>90</sup> İn vitro ortamda yapılan bir çalışmada dentin yüzeylerine asitleme sonrası 30 saniye ABSP uygulaması ile dentin yüzeylerinde artan karbonil gruplarıyla rezin kompozitin periferik dentine bağlanma gücü artış göstermiştir.<sup>91</sup> Dentin yüzeyine uygulanan ABSP'nin, dental adezivlerin dentin ile kimyasal etkileşimini arttırdığını, dentin bonding ajanların dentine ve kompozit restorasyona bağlantısını güçlendirdiği başka bir in vitro çalışmada gösterilmiştir.<sup>89,92</sup> Bunun yanında dental implant malzemelerinin plazma muamelesi ile osseointegrasyonun artırılacağı gösterilmiştir. Dental implant yüzeylerinin plazma muamelesi sonrasında daha hidrofilik hale gelerek implant yüzeyinde hücre bağlanmasının artırılacağı bildirilmiştir. Plazma muamelesi sonrası implant yüzeyindeki artış in vivo çalışmalarda implant yüzeyinde kemik doku hacminde artış, osseointegrasyonda hızlanma ve ayrılma torkunda artış olarak bildirilmiştir.<sup>93</sup> Ayrıca İbiş ve ark. titanyum malzemelerin plazma ön muamelesi ile hidrofilitenin artırılmasına bağlı olarak implant yüzeyinde biyofilm oluşumunun azaltılabileceğini göstermiş olup, böyle bir plazma ön muamelesi sonucunda titanyum implantların yerleştirilmesi ardından peri-implantitisin engellenebileceği veya azaltılabileceği ortaya atılmıştır.<sup>94</sup>

### 3. Atmosferik Basınçlı Soğuk Plazma Aracılı Diş Beyazlatma:

Diş beyazlatma tekniğinde hidrojen peroksit ilave ABSP uygulaması ile etkin ve güvenilir diş beyazlatma sağlandığı in vitro çalışmalarda gösterilmiş,<sup>95-98</sup> ABSP uygulamasının dentin yüzeyinde OH<sup>-</sup> üretimini arttırdığı böy-

lece diş yüzeyinden daha fazla protein kaldırılmasına yardımcı olduğu bildirilmiştir.<sup>99</sup> Wang ve ark. ise yaptıkları in vitro çalışmada ABSP'nin diş beyazlatmada yalnız hidrojen peroksit kullanımına göre daha etkili olduğunu ve güvenli beyazlama elde edildiğini bildirmiştir.<sup>100</sup> Ayrıca, plazmanın dentin yüzeyinden diş beyazlatma etkinliğine ek olarak, aynı zamanda intrakoronal beyazlatma etkinliği de gösterilmiştir. Intrakoronal beyazlatma amaçlı olarak çekilmiş dişlerin pulpa odasında %30 hidrojen peroksitin tek başına ve plazma ile muamele edildiği durumlardaki beyazlatma karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada %30 hidrojen peroksitin plazma muamelesi gördüğü durumda tek başına kullanıldığı duruma göre yaklaşık iki kat daha fazla beyazlatma etkinliği gözlenmiş olup pulpa odasında sıcaklığın 37°C'yi aşmadığı bildirilmiştir.<sup>97</sup> Her ne kadar çeşitli in vitro çalışmalarda ABSP'nin hem dentin yüzeyinde hem de pulpa odasında beyazlatma etkinliğini anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiş olsa da plazmanın diş beyazlatma etkinliğine dair henüz yayınlanmış bir in vivo çalışma bulunmamaktadır.

## PERİODONTOLOJİDE ATMOSFERİK BASINÇLI SOĞUK PLAZMA UYGULAMALARI:

### 1. Atmosferik Basınçlı Soğuk Plazma Sterilizasyonu:

Porphyromonas gingivalis periodontal hastalıkla ilişkili anahtar bir patojendir.<sup>101</sup> Mahasneh ve ark. farklı P. gingivalis bakteri zonlarına ABSP'nin 5, 7, 9 ve 11 dakikalık aralıklarla uygulanmasıyla doza bağlı olarak germisid aktivite gösterdiğini bildirmiştir.<sup>102</sup>

Shi ve ark.'nın köpeklerde yaptığı bir çalışmada; 4 adet mandibular premoların çekiminden hemen sonra yerleştirilen implantlar, 3 ay sonra deneysel periimplantitis oluşturmak amacıyla ligatürlenmiştir. Klinik ve radyolojik olarak %40 kemik kaybı gözlenen implantlara periimplantitis tedavisi başlanmıştır. Mekanik tedaviye ilave her bir implanta 3 dakika boyunca ABSP (8 kV, 8 kHz, 0,1% O<sub>2</sub> ve Helyum gaz karışımı) uygulamasının, klorheksidinle yapılan irrigasyona göre 3 ay takip sürecinden sonra daha iyi klinik sonuçlar verdiği, histolojik olarak daha yüksek kemik seviyesi ve periimplanter oluktan elde edilen mikrobiyal plakta daha az miktarda P. gingivalis ve Tannerella forsythia gözlenmiştir.<sup>103</sup>

Yine Ruph ve ark.'nın 24 - 72 saat boyunca insan ağız boşluğunda biyofilm oluşturulması amacıyla açıkta bıraktıkları titanyum diskleri üzerinde ex vivo ortamda ABSP ile abraziv olmayan hava/su spreyini kullandıkları çalışmada ABSP ve sprey kombine kullanımının titanyum mikro yüzeylerinden biyofilmin etkin bir şekilde kaldırıldığı gösterilmiştir.<sup>83</sup>

### 2. Atmosferik Basınçlı Soğuk Plazmaların İnsan Gingival Fibroblastları ve Oral Epitel Üzerine Etkisi:

Genel olarak ABSP'nin hücreler ile etkileşimi ile ilk çalış-

malar prokaryotik bakteri hücreleri üzerinde yapılmış ve ABSP'nin antimikrobiyal etkileri anlaşılmıştır. Daha sonra ökaryotik hücreler ile yapılan çalışmalarda plazmanın bakterileri inaktive ederken seçici olarak ökaryotik hücreler üzerinde inaktivasyon etkisi olmadığı anlaşılmıştır.<sup>59</sup> Bunun yanında farklı fibroblast ve epitel hücre hatlarını içeren çalışmalarda ABSP'nin ökaryotik hücrelerin yüzey adezyonunda, proliferasyonunda artışa sebep olduğu aynı zamanda migrasyon özelliklerini değiştirerek yara iyileşmesini hızlandırabileceği gösterilmiştir.<sup>104,105</sup> Bu bulgular ışığında ABSP'nin insan gingival fibroblastları ve oral epitel hücreleri üzerindeki etkilerine yönelik çalışmalar da yapılmıştır.

Kwon ve ark. insan gingival fibroblast kültürüne 1, 2 ve 4 dakika ABSP jeti (2,2kV, 1,1 mA, 1 slm) uygulamasının hücre çoğalması, yapışması, morfolojisi ve hücresel aktivitesi üzerine etkilerini incelediği çalışmada ABSP jeti uygulaması ile hücrelerin çoğalması ve yapışmasında bir farklılık gözlenmezken hücrelerin daha gergin bir yapı kazandığı gözlenmiştir. Transforme edici büyüme faktör-beta (TGF-B) ve VEGF'nin mRNA ekspresyonunda artış gözlenmiş olup bu durum plazma ürünlerinden eksojenik NO ile ilişkilendirilmiştir.<sup>106</sup>

Bir başka in vitro çalışmada ABSP jeti (kINPen, INP Greifswald/neoplas GmbH, Germany, 8W, 220 V, 50/60 Hz, argon gazı, 5slm) oral epitel (EpiOral) üzerine 1 dakika boyunca uygulanmıştır. ABSP uygulaması ile epitel üzerinde, negatif kontrol grubundaki örneklerle benzer şekilde düşük sitotoksiste ve yüksek canlılık gözlenmiştir. Histolojik incelemede epitelin üst tabakalarında hafifçe artmış keratinizasyon gözlenirken immünohistokimyasal değerlendirmede aktif proliferasyon gösteren hücreler bazal tabakada gözlenmiştir. Plazma etkisinin derin dokulara ulaşmaması; bazal tabakada sınırlı kalmasının epiteldeki keratinizasyona bağlı olduğu ve ABSP'nin epitel üzerinde kullanımının güvenli olduğu bildirilmiştir.<sup>107</sup>

### 3. Atmosferik Basınçlı Soğuk Plazmaların İmplant Yüzey Modifikasyonu Üzerine Etkisi:

ABSP uygulanmış implantların yüzey ıslanabilirliğinin artması ile osteoblastların implant yüzeyine daha iyi yayıldığı gösterilmiştir.<sup>108</sup> ABSP sayesinde implant yüzeyleri osseointegrasyonu arttıracak çeşitli protein ve mineraller ile kaplanabilmekte<sup>109,110</sup> aynı zamanda implant yüzeylerine belirli bir süre antibakteriyel özellik kazandırılabilir. <sup>111</sup> ABSP'nin implant yüzeyinde oluşturduğu yüzey bağlama enerjisi ve adezyon artışı aynı zamanda bakteriyel adezyonun önlenmesi gibi potansiyel etkileri sayesinde konak-implant ilişkisinin artırılması amaçlanır. ABSP titanyum implantların ıslanabilirliğini arttırmakta ve osteoblast hücrelerinin implant yüzeyine daha iyi bağlanmasını sağlayarak, osseointegrasyona ve iyileşmeye katkıda bulunur.<sup>112</sup> Aynı şekilde titanyum disklere ABSP

uygulaması ile titanyum yüzey kontak açısının azalmasına bağlı insan gingival fibroblastlarının titanyum yüzeyinde %20 oranında daha iyi proliferasyonu ve adezyonu sağlanarak erken periimplant yumuşak doku adaptasyonuna ve osseointegrasyona katkıda bulunulur.<sup>113</sup> Plazma yüzey mühendisliği ile titanyum gibi birçok metalin antibakteriyel kaplanması ile hem bakteri adezyonu hem de kolonizasyonu önlenir.<sup>114</sup>

ABSP uygulaması ile hücre-yüzey etkileşimin artırılıp direkt olarak osteoblast proliferasyonu ve migrasyonunun aktive edilmesiyle implant başarısının artırılacağı ve osseointegrasyon sürecinin kısaltılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca peri-implantitis tedavisinde ABSP kullanımı umut vaat etmektedir.<sup>103</sup>

#### 4. Atmosferik Basınçlı Soğuk Plazma Aracılı Polimer İskelelerin Yüzey Modifikasyonu:

Kemik doku rejenerasyonunda kemik hücrelerinin prolifer olabileceği bir çatıya ihtiyaç bulunmaktadır. ABSP uygulanmış polimer çatıya kemik hücrelerinin bağlanması ve proliferasyonu gibi biyolojik aktivitelerinin düzenlenebileceği gösterilmiştir.<sup>115</sup> Polimer yüzeylerin hidrofilitesi ve ıslanabilirliği biyoyumluluğun gereklerindedir. Hidrofilite biyomateryale plazma uygulanması sonrası yüzeyde geniş bir alanda çeşitli polar grupların oluşturulmasıyla sağlanır. Bu işlemler proteinlerin yüzeyden emilmesi ve yüzeye hücrenin yapışmasında da kullanılabilir. Plazma tedavisi medikal polimerlerin yüzey davranışının düzenlenmesinde (yüzeyin yapışkan hale gelmesi veya belirli biyolojik ajanlara karşı itici olması gibi) ve biyoyumluluğun kontrolünde kullanılabilir.<sup>10</sup>

#### SONUÇ

Farklı ABSP'lerin enfeksiyon ve yara tedavisinde uygulama çalışmaları devam etmekteyken plazmanın ökaryotik ve bakteriler üzerindeki etkinliğinin değerlendirildiği temel araştırmalar hala emekleme safhasında olup moleküler bilgi düzeyimiz yetersiz kalmaktadır. Klinik ve prelinik çalışmalarda farklı plazma kaynaklarının kullanıldığı grupların karşılaştırılmasına ihtiyaç vardır. Bu sadece ABSP'ler için değil düşük basınçlı plazmalar için de geçerlidir. Plazmalarla ilgili genel olarak plazmaların kaynak tipi, operasyon sıklığı, basıncı, gücü, kullanılan gazın türü ve karışımı gibi birçok faktörün istatistik ve metaanaliz çalışmaları yapılmasını kısıtlamaktadır. Bir başka sorun biyolojik örnek içerisindeki her bir biyoaktif plazma ögesinin etkinliğinin değerlendirilmesindeki zorluktur. Plazmaların özellikli uygulamalarda kullanılabilmesi için her bir plazma ögesinin etkinliğinin iyice anlaşılması, farklı plazmaların birlikte kullanımında ters ve sinerjik etkinliğinin bilinmesi şarttır.

Tüm yapılan araştırmalar ışığında, plazma ekipmanlarının güvenliğine dikkat edildiği takdirde; plazmaların muayenehane koşullarında kullanım kolaylığı, çok kısa sürede

ve termal bir hasar oluşturmadan ağrısız işlem sağlaması çevre dokularında herhangi bir hasara neden olmadan oral dokular yüzeyinde bulunan bakteri plağındaki patojenleri elimine etmesi, hücre-doku biyostimülasyonu sağlaması vb. avantajları sayesinde ABSP'ler diş hekimliğinde gelecekte daha fazla kullanım alanı bulacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. d'Agostino R, Favia P, Oehr C, Wertheimer MR. Low-Temperature Plasma Processing of Materials: Past, Present, and Future. Plasma Process Polym 2005; 2: 7-15.
2. Lodish HF, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. Molecular cell biology. Citeseer; 2000.
3. Langmuir I. Electric discharges in gases at low pressure. J Franklin Inst 1932;214:275-298.
4. Becker KH, Kogelschatz U, Schoenbach K, Barker R. Non-equilibrium air plasmas at atmospheric pressure. CRC press; 2004.
5. Fridman G, Friedman G, Gutsol A, Shekhter AB, Vasilets VN, Fridman A. Applied plasma medicine. Plasma Process Polym 2008; 5: 503-533.
6. Hirsh M. Gaseous electronics. Elsevier; 2012.
7. Heinlin J, Morfill G, Landthaler M, Stolz W, Isbary G, Zimmermann JL et al. Plasma medicine: possible applications in dermatology. JDDG: J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8: 968-976.
8. Lieberman MA, Lichtenberg AJ. Principles of plasma discharges and materials processing. MRS Bull 1994; 30: 899-901.
9. Howatson AM. An Introduction to Gas Discharges: Pergamon International Library of Science, Technology, Engineering and Social Studies. Elsevier; 2013.
10. Fridman A. Plasma chemistry. Cambridge university press; 2008.
11. Raiser J, Zenker M. Argon plasma coagulation for open surgical and endoscopic applications: state of the art. J Phys D Appl Phys 2006; 39: 3520.
12. Tremblay A, Marquette C-H. Endobronchial electrocautery and argon plasma coagulation: a practical approach. Can Respir J 2003; 11: 305-310.
13. Lerouge S, Wertheimer M, L'H Y. Plasma sterilization: a review of parameters, mechanisms, and limitations. Plasmas Polym 2001; 6: 175-188.
14. Laroussi M. Sterilization of contaminated matter with an atmospheric pressure plasma. IEEE Trans Plasma Sci 1996; 24: 1188-1191.
15. Laroussi M. Low temperature plasma-based sterilization: overview and state-of-the-art. Plasma Process Polym 2005; 2 :391-400.
16. Chang J-S, Lawless P, Yamamoto T. Corona discharge processes. IEEE Trans Plasma Sci 1991; 19: 1152-1166.



- 17.** Fridman G, Peddinghaus M, Balasubramanian M, Ayan H, Fridman A, Gutsol A et al. Blood coagulation and living-tissue sterilization by floating-electrode dielectric barrier discharge in air. *Plasma Chem Plasma Process* 2006; 26: 425-442.
- 18.** Laroussi M, Akan T. Arc-Free Atmospheric Pressure-Cold Plasma Jets: A Review. *Plasma Process Polym* 2007; 4: 777-788. **19.** Lackmann J-W, Bandow JE. Inactivation of microbes and macromolecules by atmospheric-pressure plasma jets. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014; 98: 6205-6213.
- 20.** Fridman G, Brooks AD, Balasubramanian M, Fridman A, Gutsol A, Vasilets VN et al. Comparison of direct and indirect effects of non-thermal atmospheric-pressure plasma on bacteria. *Plasma Process Polym* 2007; 4: 370-375.
- 21.** Bermúdez-Aguirre D, Wemlinger E, Pedrow P, Barbosa-Cánovas G, Garcia-Perez M. Effect of atmospheric pressure cold plasma (APCP) on the inactivation of *Escherichia coli* in fresh produce. *Food Control* 2013; 34: 149-157.
- 22.** Von Woedtke T, Reuter S, Masur K, Weltmann K-D. Plasmas for medicine. *Phys Rep* 2013; 530: 291-320.
- 23.** Ercan UK, Wang H, Ji H, Fridman G, Brooks AD, Joshi SG. Nonequilibrium Plasma-Activated Antimicrobial Solutions are Broad-Spectrum and Retain their Efficacies for Extended Period of Time. *Plasma Process Polym* 2013; 10: 544-555.
- 24.** Ercan UK, Joshi SS, Yost A, Gogotsi N, O'ØToole S, Paff M et al. Inhibition of Biofilms by Non-Thermal Plasma Treated Novel Solutions. *Adv Microbiol* 2014; Vol. 04No.16:9.
- 25.** Yan D, Talbot A, Nourmohammadi N, Cheng X, Canady J, Sherman J et al. Principles of using Cold Atmospheric Plasma Stimulated Media for Cancer Treatment. *Sci Rep* 2015; 5: 18339.
- 26.** Matthes R, Bender C, Schlüter R, Koban I, Bussiahn R, Reuter S et al. Antimicrobial efficacy of two surface barrier discharges with air plasma against in vitro biofilms. *PLoS One* 2013; 8.
- 27.** Daeschlein G, Scholz S, Arnold A, von Podewils S, Hase H, Emmert S et al. In vitro susceptibility of important skin and wound pathogens against low temperature atmospheric pressure plasma jet (APPJ) and dielectric barrier discharge plasma (DBD). *Plasma Process Polym* 2012; 9: 380-389.
- 28.** Oehmigen K, Hähnel M, Brandenburg R, Wilke C, Weltmann KD, Von Woedtke T. The role of acidification for antimicrobial activity of atmospheric pressure plasma in liquids. *Plasma Process Polym* 2010; 7: 250-257.
- 29.** Poor AE, Ercan UK, Yost A, Brooks AD, Joshi SG. Control of multi-drug-resistant pathogens with non-thermal-plasma-treated alginate wound dressing. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15: 233-243.
- 30.** Guo J, Huang K, Wang J. Bactericidal effect of various non-thermal plasma agents and the influence of experimental conditions in microbial inactivation: A review. *Food Control* 2015; 50: 482-490.
- 31.** Hong Y, Kang J, Lee H, Uhm H, Moon E, Park Y. Sterilization effect of atmospheric plasma on *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* endospores. *Lett Appl Microbiol* 2009; 48: 33-37.
- 32.** Lazović S, Puač N, Miletić M, Pavlica D, Jovanović M, Bugarski D et al. The effect of a plasma needle on bacteria in planktonic samples and on peripheral blood mesenchymal stem cells. *New J Phys* 2010; 12: 083037.
- 33.** Wei X, Xiang T, Ren G, Tan C, Liu R, Xu X et al. miR-101 is down-regulated by the hepatitis B virus x protein and induces aberrant DNA methylation by targeting DNA methyltransferase 3A. *Cell Signal* 2013; 25: 439-446.
- 34.** Aboubakr HA, Williams P, Gangal U, Youssef MM, El-Sohaimy SA, Bruggeman PJ et al. Virucidal Effect of Cold Atmospheric Gaseous Plasma on Feline Calicivirus, a Surrogate for Human Norovirus. *Appl Environ Microbiol* 2015; 81: 3612-3622.
- 35.** Alekseev O, Donovan K, Limonnik V, Azizkhan-Clifford J. Nonthermal dielectric barrier discharge (DBD) plasma suppresses herpes simplex virus type 1 (HSV-1) replication in corneal epithelium. *Transl Vis Sci Technol* 2014; 3.
- 36.** Alshraideh N, Alkawareek MY, Gorman SP, Graham WG, Gilmore BF. Atmospheric pressure, nonthermal plasma inactivation of MS2 bacteriophage: effect of oxygen concentration on virucidal activity. *J Appl Microbiol* 2013; 115: 1420-1426.
- 37.** Zimmermann JL, Dumler K, Shimizu T, Morfill G, Wolf A, Boxhammer V et al. Effects of cold atmospheric plasmas on adenoviruses in solution. *J Phys D Appl Phys* 2011; 44: 505201.
- 38.** Kostov KG, Borges AC, Koga-Ito CY, Castaldelli Nishime TM, Prysiaznyi V, Yzumi Honda R. Inactivation of *Candida albicans* by cold atmospheric pressure plasma jet. *IEEE Trans Plasma Sci* 2015; 43: 770-775.
- 39.** Lee GJ, Sim GB, Choi EH, Kwon Y-W, Kim JY, Jang S et al. Optical and structural properties of plasma-treated *Cordyceps bassiana* spores as studied by circular dichroism, absorption, and fluorescence spectroscopy. *J Appl Phys* 2015; 117: 023303.
- 39.** Lee GJ, Sim GB, Choi EH, Kwon Y-W, Kim JY, Jang S et al. Optical and structural properties of plasma-treated *Cordyceps bassiana* spores as studied by circular dichroism, absorption, and fluorescence spectroscopy. *J Appl Phys* 2015; 117: 023303.

- 40.** Maisch T, Shimizu T, Isbary G, Heinlin J, Karrer S, Klämpfl TG et al. Contact-free inactivation of *Candida albicans* biofilms by cold atmospheric air plasma. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78: 4242-4247.
- 41.** Sun P, Sun Y, Wu H, Zhu W, Lopez JL, Liu W et al. Atmospheric pressure cold plasma as an antifungal therapy. *Appl Phys Lett* 2011; 98: 021501.
- 42.** Elmoualij B, Thellin O, Gofflot S, Heinen E, Levif P, Séguin J et al. Decontamination of Prions by the Flowing Afterglow of a Reduced-pressure N<sub>2</sub>-O<sub>2</sub> Cold-plasma. *Plasma Process Polym* 2012; 9: 612-618.
- 43.** Julák J, Janoušková O, Scholtz V, Holada K. Inactivation of prions using electrical DC discharges at atmospheric pressure and ambient temperature. *Plasma Process Polym* 2011; 8: 316-323.
- 44.** O'Toole G, Kaplan HB, Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Annu Rev Microbiol* 2000; 54: 49-79.
- 45.** Abramzon N, Joaquin JC, Bray J, Brelles-Marino G. Biofilm destruction by RF high-pressure cold plasma jet. *IEEE Trans Plasma Sci* 2006; 34: 1304-1309.
- 46.** Alkawareek MY, Algwari QT, Gorman SP, Graham WG, O'Connell D, Gilmore BF. Application of atmospheric pressure nonthermal plasma for the in vitro eradication of bacterial biofilms. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012; 65: 381-384.
- 47.** Fricke K, Koban I, Tresp H, Jablonowski L, Schröder K, Kramer A et al. Atmospheric pressure plasma: a high-performance tool for the efficient removal of biofilms. *PLoS One* 2012; 7:e42539.
- 48.** Joshi SG, Paff M, Friedman G, Fridman G, Fridman A, Brooks AD. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in planktonic form and biofilms: a biocidal efficacy study of nonthermal dielectric-barrier discharge plasma. *Am J Infect Control* 2010; 38: 293-301.
- 49.** Julák J, Scholtz V. Decontamination of human skin by low-temperature plasma produced by cometary discharge. *Clin Plasma Med* 2013; 1: 31-34.
- 50.** Maisch T, Shimizu T, Li Y-F, Heinlin J, Karrer S, Morfill G et al. Decolonisation of MRSA, *S. aureus* and *E. coli* by cold-atmospheric plasma using a porcine skin model in vitro. *PLoS One* 2012; 7: e34610.
- 51.** Xiong Z, Du T, Lu X, Cao Y, Pan Y. How deep can plasma penetrate into a biofilm? *Appl Phys Lett* 2011; 98: 221503.
- 52.** Kvam E, Davis B, Mondello F, Garner AL. Nonthermal atmospheric plasma rapidly disinfects multidrug-resistant microbes by inducing cell surface damage. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2028-2036.
- 53.** Maisch T, Shimizu T, Mitra A, Heinlin J, Karrer S, Li Y-F et al. Contact-free cold atmospheric plasma treatment of *Deinococcus radiodurans*. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2012; 39: 1367-1375.
- 54.** Nishime T, Borges A, Koga-Ito C, Machida M, Hein L, Kostov K. Non-thermal atmospheric pressure plasma jet applied to inactivation of different microorganisms. *Surf Coat Technol* 2017; 312: 19-24.
- 55.** Metcalfe AD, Ferguson MW. Tissue engineering of replacement skin: the crossroads of biomaterials, wound healing, embryonic development, stem cells and regeneration. *J R Soc Interface* 2007; 4: 413-437.
- 56.** Ashcroft GS, Mills SJ, Ashworth JJ. Ageing and wound healing. *Biogerontology* 2002; 3: 337-345.
- 57.** Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010; 89: 219-229.
- 58.** Edwards R, Harding KG. Bacteria and wound healing. *Current opinion in infectious diseases* 2004; 17: 91-96.
- 59.** Dobrynin D, Fridman G, Friedman G, Fridman A. Physical and biological mechanisms of direct plasma interaction with living tissue. *New J Phys* 2009; 11: 115020.
- 60.** Fetykov A, Avdeeva E, Fulton J, Ferrel J, Gotsev V, Galov A. The effectiveness of cold plasma treatment of diabetic feet syndrome, complicated by purulonecrotic process Second International Conference on Plasma. San Antonio, Texas, USA; 2009.
- 61.** Heinlin J, Zimmermann JL, Zeman F, Bunk W, Isbary G, Landthaler M et al. Randomized placebo-controlled human pilot study of cold atmospheric argon plasma on skin graft donor sites. *Wound Repair Regen* 2013; 21: 800-807.
- 61.** Heinlin J, Zimmermann JL, Zeman F, Bunk W, Isbary G, Landthaler M et al. Randomized placebo-controlled human pilot study of cold atmospheric argon plasma on skin graft donor sites. *Wound Repair Regen* 2013; 21: 800-807.
- 62.** Koban I, Jablonowski L, Kramer A, Weltmann K-D, Kocher T. Medical plasma in dentistry: A future therapy for peri-implantitis Plasma for Bio-Decontamination, Medicine and Food Security: Springer; 2012. p. 191-200.
- 63.** Choi J-H, Lee H-J, Hong J-W, Kim G-C. The treatment with non-thermal plasma on human keratinocyte can block TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  mediated pro-inflammatory gene expressions Plasma Sciences (ICOPS), 2015 IEEE International Conference on: IEEE; 2015: p. 1-1.
- 64.** Bender CP, Hübner N-O, Weltmann K-D, Scharf C, Kramer A. Tissue tolerable plasma and polihexanide: are synergistic effects possible to promote healing of chronic wounds? In vivo and in vitro results Plasma for Bio-Decontamination, Medicine and Food Security: Springer; 2012. p. 321-334.
- 65.** Ermolaeva SA, Varfolomeev AF, Chernukha MY, Yurov DS, Vasiliev MM, Kaminskaya AA et al. Bactericidal effects of non-thermal argon plasma in vitro, in biofilms and in the animal model of infected wounds. *J Med Microbiol* 2011; 60: 75-83.

- 66.** Nakajima Y, Mukai K, Rahayu HSE, Nur M, Ishijima T, Enomoto H et al. Cold plasma on full-thickness cutaneous wound accelerates healing through promoting inflammation, re-epithelialization and wound contraction. *Clin Plasma Med* 2014; 2: 28-35.
- 67.** Yu Y, Tan M, Chen H, Wu Z, Xu L, Li J et al. Non-thermal plasma suppresses bacterial colonization on skin wound and promotes wound healing in mice. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2011; 31: 390-394.
- 68.** García-Alcantara E, López-Callejas R, Morales-Ramírez PR, Peña-Eguiluz R, Fajardo-Muñoz R, Mercado-Cabrera A et al. Accelerated mice skin acute wound healing in vivo by combined treatment of argon and helium plasma needle. *Arch Med Res* 2013; 44: 169-177.
- 69.** Nastuta AV, Topala I, Grigoras C, Pohoata V, Popa G. Stimulation of wound healing by helium atmospheric pressure plasma treatment. *J Phys D Appl Phys* 2011; 44: 105204.
- 70.** Lee DH, Lee J-O, Jeon W, Choi I-G, Kim J-S, Jeong JH et al. Suppression of scar formation in a murine burn wound model by the application of non-thermal plasma. *Appl Phys Lett* 2011; 99: 203701.
- 71.** Dobrynin D, Wu A, Kalghatgi S, Park S, Shainsky N, Wasko K et al. Live pig skin tissue and wound toxicity of cold plasma treatment. *Plasma Medicine* 2011; 1.
- 72.** Isbary G, Morfill G, Schmidt H, Georgi M, Ramrath K, Heinlin J et al. A first prospective randomized controlled trial to decrease bacterial load using cold atmospheric argon plasma on chronic wounds in patients. *Br J Dermatol* 2010; 163: 78-82.
- 73.** Kalghatgi SU, Fridman G, Cooper M, Nagaraj G, Peddinghaus M, Balasubramanian M et al. Mechanism of blood coagulation by nonthermal atmospheric pressure dielectric barrier discharge plasma. *IEEE Trans Plasma Sci* 2007; 35: 1559-1566.
- 74.** Babington P, Rajjoub K, Canady J, Siu A, Keidar M, Sherman JH. Use of cold atmospheric plasma in the treatment of cancer. *Biointerphases* 2015; 10: 029403.
- 75.** Stoffels E, Kieft I, Sladek R, Van Zandvoort M, Slaaf D. 16.1 Introduction Non-equilibrium plasma is a particular medium. It contains energetic charged species with temperatures of 30000K and higher, which coexist with neutral gas. *Advanced Plasma Technology* 2008.
- 76.** Partecke LI, Evert K, Haugk J, Doering F, Normann L, Diedrich S et al. Tissue tolerable plasma (TTP) induces apoptosis in pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *BMC cancer* 2012; 12: 473.
- 77.** Brullé L, Vandamme M, Riès D, Martel E, Robert E, Lerondel S et al. Effects of a non thermal plasma treatment alone or in combination with gemcitabine in a MIA PaCa2-luc orthotopic pancreatic carcinoma model. *PLoS One* 2012; 7: e52653.
- 78.** Sladek RE, Stoffels E, Walraven R, Tielbeek PJ, Koolhoven R. Plasma treatment of dental cavities: a feasibility study. *IEEE Trans Plasma Sci* 2004; 32: 1540-1543.
- 79.** Yang B, Chen J, Yu Q, Li H, Lin M, Mustapha A et al. Oral bacterial deactivation using a low-temperature atmospheric argon plasma brush. *J Dent* 2011; 39: 48-56.
- 80.** Habib M, Hottel TL, Hong L. Antimicrobial effects of non-thermal atmospheric plasma as a novel root canal disinfectant. *Clin Plasma Med* 2014; 2: 17-21.
- 81.** Üreyen Kaya B, Kececi A, Gültaş H, Çetin E, Öztürk T, Öksüz L et al. Efficacy of endodontic applications of ozone and low-temperature atmospheric pressure plasma on root canals infected with *Enterococcus faecalis*. *Lett Appl Microbiol* 2014; 58: 8-15.
- 82.** Kovalova Z, Zahoran M, Zahoranová A, Machala Z. Streptococci biofilm decontamination on teeth by low-temperature air plasma of dc corona discharges. *J Phys D Appl Phys* 2014; 47: 224014.
- 83.** Rupf S, Lehmann A, Hannig M, Schäfer B, Schubert A, Feldmann U et al. Killing of adherent oral microbes by a non-thermal atmospheric plasma jet. *J Med Microbiol* 2010; 59: 206-212.
- 84.** Du T, Ma J, Yang P, Xiong Z, Lu X, Cao Y. Evaluation of antibacterial effects by atmospheric pressure nonequilibrium plasmas against *Enterococcus faecalis* biofilms in vitro. *J Endod* 2012; 38: 545-549.
- 85.** Wang R, Zhou H, Sun P, Wu H, Pan J, Zhu W et al. The effect of an atmospheric pressure, DC nonthermal plasma microjet on tooth root canal, dentinal tubules infection and reinfection prevention. *Plasma Medicine* 2011; 1.
- 86.** Jiang C, Chen M-T, Schaudinn C, Gorur A, Vernier PT, Costerton JW et al. Pulsed atmospheric-pressure cold plasma for endodontic disinfection. *IEEE Trans Plasma Sci* 2009; 37: 1190-1195.
- 87.** Schaudinn C, Jaramillo D, Freire M, Sedghizadeh P, Nguyen A, Webster P et al. Evaluation of a nonthermal plasma needle to eliminate ex vivo biofilms in root canals of extracted human teeth. *Int Endontic J* 2013; 46: 930-937.
- 88.** Morent R, De Geyter N, Desmet T, Dubruel P, Leys C. Plasma surface modification of biodegradable polymers: a review. *Plasma Process Polym* 2011; 8: 171-190.
- 89.** Ritts AC, Li H, Yu Q, Xu C, Yao X, Hong L et al. Dentin surface treatment using a non-thermal argon plasma brush for interfacial bonding improvement in composite restoration. *Eur J Oral Sci* 2010; 118: 510-516.
- 90.** Kong MG, Kroesen G, Morfill G, Nosenko T, Shimizu T, Van Dijk J et al. Plasma medicine: an introductory review. *New J Phys* 2009; 11: 115012.
- 91.** Han GJ, Kim JH, Chung SN, Chun BH, Kim CK, Seo DG et al. Effects of non thermal atmospheric pressure pulsed plasma on the adhesion and durability of resin composite to dentin. *Eur J Oral Sci* 2014; 122: 417-423.

- 92.** Dong X, Ritts AC, Staller C, Yu Q, Chen M, Wang Y. Evaluation of plasma treatment effects on improving adhesive-dentin bonding by using the same tooth controls and varying cross-sectional surface areas. *Eur J Oral Sci* 2013; 121: 355-362.
- 93.** Shon W-J, Chung SH, Kim H-K, Han G-J, Cho B-H, Park Y-S. Peri-implant bone formation of non-thermal atmospheric pressure plasma-treated zirconia implants with different surface roughness in rabbit tibiae. *Clin Oral Implants Res* 2014; 25: 573-579.
- 94.** Ibis F, Oflaz H, Ercan UK. Biofilm Inactivation and Prevention on Common Implant Material Surfaces by Non-thermal DBD Plasma Treatment. *Plasma Medicine* 2016; 6: 33-45.
- 95.** Claiborne D, McCombs G, Lemaster M, Akman M, Laroussi M. Low-temperature atmospheric pressure plasma enhanced tooth whitening: the next-generation technology. *Int J Dent Hyg* 2014; 12: 108-114.
- 96.** Nam SH, Lee HW, Cho SH, Lee JK, Jeon YC, Kim GC. High-efficiency tooth bleaching using non-thermal atmospheric pressure plasma with low concentration of hydrogen peroxide. *J Appl Oral Sci* 2013; 21: 265-270.
- 97.** Park J, Nam S, Kwon H, Mohamed A, Lee J, Kim G. Feasibility of nonthermal atmospheric pressure plasma for intracoronary bleaching. *Int Endontic J* 2011; 44: 170-175.
- 98.** Sun P, Pan J, Tian Y, Bai N, Wu H, Wang L et al. Tooth whitening with hydrogen peroxide assisted by a direct-current cold atmospheric-pressure air plasma microjet. *IEEE Trans Plasma Sci* 2010; 38: 1892-1896.
- 99.** Lee HW, Nam SH, Mohamed AAH, Kim GC, Lee JK. Atmospheric pressure plasma jet composed of three electrodes: application to tooth bleaching. *Plasma Process Polym* 2010; 7: 274-280.
- 100.** Wang G, Ye G, Yang X, Pan H, Sun K, Zhang J et al. The Efficacy, Safety, Stability, and Mechanism of Tooth Whitening by a Cold Atmospheric Pressure Air Plasma Microjet Assisted With or Without Hydrogen Peroxide. *IEEE Trans Plasma Sci* 2014; 42: 1623-1628.
- 101.** Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nature Rev Microbiol* 2012; 10: 717-725.
- 102.** Mahasneh A, Darby M, Tolle SL, Hynes W, Laroussi M, Karakas E. Inactivation of *Porphyromonas gingivalis* by low-temperature atmospheric pressure plasma. *Plasma Medicine* 2011; 1.
- 103.** Shi Q, Song K, Zhou X, Xiong Z, Du T, Lu X et al. Effects of non-equilibrium plasma in the treatment of ligature-induced peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 2015; 42: 478-487.
- 104.** Lee J-H, Kim K-N. Effects of a Nonthermal Atmospheric Pressure Plasma Jet on Human Gingival Fibroblasts for Biomedical Application. *BioMed Research International* 2016; 2016: 9.
- 105.** Kalghatgi S, Kelly CM, Cerchar E, Torabi B, Alekseev O, Fridman A et al. Effects of Non-Thermal Plasma on Mammalian Cells. *PLoS One* 2011; 6: e16270.
- 106.** Kwon J-S, Kim YH, Choi EH, Kim C-K, Kim K-N, Kim K-M. Non-thermal atmospheric pressure plasma increased mRNA expression of growth factors in human gingival fibroblasts. *Clin Oral Investig* 2015: 1-8.
- 107.** Delben JA, Zago CE, Tyhovych N, Duarte S, Vergani CE. Effect of Atmospheric-Pressure Cold Plasma on Pathogenic Oral Biofilms and In Vitro Reconstituted Oral Epithelium. *PLoS One* 2016; 11: e0155427.
- 108.** Duske K, Koban I, Kindel E, Schröder K, Nebe B, Holtfreter B et al. Atmospheric plasma enhances wettability and cell spreading on dental implant metals. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 400-407.
- 109.** Giro G, Tovar N, Witek L, Marin C, Silva NR, Bonfante EA et al. Osseointegration assessment of chairside argon-based nonthermal plasma-treated Ca-P coated dental implants. *J Biomed Mater Res A* 2013; 101: 98-103.
- 110.** Yoshinari M, Matsuzaka K, Inoue T. Surface modification by cold-plasma technique for dental implants—Bio-functionalization with binding pharmaceuticals. *Jpn Dent Sci Rev* 2011; 47: 89-101.
- 111.** Monetta T, Scala A, Malmo C, Bellucci F. Antibacterial Activity of Cold Plasma-Treated Titanium Alloy. *Plasma Medicine* 2011; 1.
- 112.** Le Guéhennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater* 2007; 23: 844-854.
- 113.** Lee J-H, Kim Y-H, Choi E-H, Kim K-M, Kim K-N. Air atmospheric-pressure plasma-jet treatment enhances the attachment of human gingival fibroblasts for early peri-implant soft tissue seals on titanium dental implant abutments. *Acta Odontol Scand* 2015; 73: 67-75.
- 114.** Yoshinari M, Oda Y, Kato T, Okuda K. Influence of surface modifications to titanium on antibacterial activity in vitro. *Biomaterials* 2001; 22: 2043-2048.
- 115.** Yildirim ED, Besunder R, Pappas D, Allen F, Güçeri S, Sun W. Accelerated differentiation of osteoblast cells on polycaprolactone scaffolds driven by a combined effect of protein coating and plasma modification. *Biofabrication* 2010; 2: 014109.