

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİMDALI  
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS  
PROGRAMI**

**CANLI DOKUYA DOĞRUDAN UYGULANABİLİR MEDİKAL  
PLAZMA CİHAZI ÜRETİMİ VE BAKTERİLER ÜZERİNE  
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI : İLK YERLİ PROTOTİP TASARIMI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**HAZIRLAYAN**

**ELİF ÖYKÜ ÇELİK**

**TEZ DANIŐMANI**

**PROF. DR. DİLEK ÇÖKELİLER SERDAROĞLU**

**ANKARA - 2020**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı Biyomedikal Mühendisliği Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Elif Öykü Çelik tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29 / 01 / 2020

**Tez Adı:** Canlı Dokuya Doğrudan Uygulanabilir Medikal Plazma Cihazı Üretimi Ve Bakteriler Üzerine Etkisinin Araştırılması : İlk Yerli Prototip Tasarımı

**Tez Jüri Üyeleri**

**İmza**

Prof. Dr. Dilek ÇÖKELİLER SERDAROĞLU, Başkent Üniversitesi

Prof. Dr. Uğur BAYSAL, Hacettepe Üniversitesi

Prof. Dr. Ahmet Celal BAŞUSTAOĞLU, Başkent Üniversitesi

**ONAY**

Prof. Dr. Ömer Faruk ELALDI  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Tarih: 29 / 01 / 2020

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ**  
**YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU**

Tarih: 29 / 01 / 2020

Öğrencinin Adı, Soyadı : Elif Öykü Çelik

Öğrencinin Numarası : 21710311

Anabilim Dalı : Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Programı : Biyomedikal Mühendisliği Tezli Yüksek Lisans Programı

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı : Prof. Dr. Dilek Çökeliler Serdaroğlu

Tez Başlığı : Canlı Dokuya Doğrudan Uygulanabilir Medikal Plazma Cihazı Üretimi Ve Bakteriler Üzerine Etkisinin Araştırılması : İlk Yerli Prototip Tasarımı

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 110 sayfalık kısmına ilişkin, 29 / 01 / 2020 tarihinde şahsım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 1'dir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:

Onay

29 / 01 / 2020

Prof. Dr. Dilek Çökeliler Serdaroğlu

*Bu tezi başta hayat boyu yanımnda olan ve bu zorlu süreçte her an fedarlık gösteren, bana g veren çok değerli aileme ve her zaman hayalleri, başarma umudu olan tüm meslektaşlarımna ithaf ediyorum.*

Elif yk elik

Ankara – 2020

## TEŐEKKÜR

Yüksek Lisans çalışmam boyunca karşılaştığım güçlüklerin aşılmasında çok değerli bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yardımcı ve yol gösterici olduğu için sevgili hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Dilek Çökeliler Serdaroğlu 'na,

Çalışmaların gerçekleştirilmesi sırasında her türlü mekanik ve elektronik tasarımların oluşturulması sürecinde her türlü desteğinden ötürü sevgili hocam, Sayın Prof. Dr. İ. Cengiz Koçum 'a,

Başkent Üniversitesi Hastanesinde laboratuvar ortamında gerçekleştirdiğimiz tüm çalışmalarda her an bilgileriyle beni aydınlatan ve yardımlarını esirgemeyen çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Ayşe Hande Arslan'a, Sayın Prof. Dr. Özlem Kurt Azap'a ve Sayın Uzm. Dr. Tuğba Yanık Yalçın'a,

Deney tasarım modellerinin oluşturulması süresi boyunca değerli zamanlarını ayıran ve her sorumu içtenlikle yanıtlayan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Berna Dengiz'e ve Sayın Doç.Dr. Kumru Didem Atalay'a,

Tüm eğitim ve öğretim hayatım boyunca bütün zorlu ve yorucu süreçte, sevgi ve emeklerini esirgemeyen, maddi ve manevi olarak her daim yanımda oldukları için sevgili annem Yasemin Çelik'e, babam Şükrü Çelik'e ve kardeşim Bora Çelik'e,

Tez çalışmalarım kapsamında gerçekleştirdiğimiz çalışmaların ve deneylerin her aşamasında yanımda olan sevgili lisans arkadaşlarım Hatice Gizem Güneş'e, Ekin Gözübüyük 'e ve Bengi Erdem'e teşekkürlerimi borç bilirim.

## ÖZET

**Elif Öykü ÇELİK**

### **CANLI DOKUYA DOĞRUDAN UYGULANABİLİR MEDİKAL PLAZMA CİHAZI ÜRETİMİ VE BAKTERİLER ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI : İLK YERLİ PROTOTİP TASARIMI**

**Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**

**Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı**

**2020**

Bazı hasta gruplarında görülen enfeksiyonların temel etkenleri bakteriler, virüsler ve mantarlardır. Günümüzde ilaç tedavisine yanıt vermeyen bazı enfeksiyona neden olan bakterilerin inaktivasyonu için farklı tedavi arayışlarına gidilmiştir. Maddenin plazma hali maddenin gaz halinin güçlü bir elektrik alanına maruz kalması sonucunda kısmen iyonize gaz, son derece reaktif iyon ve elektron karışımı, nötr atomlar, elektrik alanları, reaktif moleküller, uyarılmış türler ve UV radyasyonu içeren bir karışım olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar doğrultusunda maddenin plazma halinin birçok farklı endüstride kullanılmasını sağlamıştır. Plazma teknolojisinin tıp alanında kullanılmasıyla medikal plazma kavramı öne çıkmaktadır. Medikal plazmaların tıp alanında uygulamaları ağırlıklı olarak soğuk atmosferik basınçlı plazma olarak yapılan uygulamalardır. Medikal alanda kullanılan soğuk plazmalar daha çok canlı doku üzerinde bulunan bakterilerin inaktivasyonunu sağlamak amacıyla kullanılabilir. Bu tez çalışması kapsamında direkt süspansiyon ortamına veya canlı doku üzerinde uygulanabilir nitelikte medikal plazma cihazı tasarımı ve üretimi yapılandırılmıştır. Yapılandırılan sistem dolaylı medikal plazma sistemidir. Bu cihaz yapılandırılması ile in vitro ortamda bakteri inaktivasyonu sağlamak amaçlanmıştır. Medikal plazma cihazı olarak adlandırılan bu sistem ile öncelikle elektronik ve mekanik tasarım belirleme işlemleri gerçekleştirilerek, bu süreci takiben sistem test çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma ile ülkemizde doku veya hücre üzerine uygulanacak olan soğuk atmosferik basınçlı plazma cihazı, ilk yerli prototip olarak üretimi tamamlanmıştır. Medikal plazma cihazı prototipi yapılandırılması ile dirençli mikroorganizmalar olan bakteriler üzerine oluşturulacak olan inaktive edici etki göstermek amaçlanmıştır. Bu doğrultuda Başkent Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na ait laboratuvar ortamında in vitro olarak bakteri test protokolleri tamamlanarak, kültür ortamında bakteri inaktivasyonu sağlanmıştır. Bakteri test çalışmalarından sonra üretilen sistemin işlevselliği hakkında veri elde etmek amacıyla Başkent Üniversitesi Endüstri Mühendisliği Bölümü ile istatistiksel çalışmalar yapılmıştır. Bu bağlamda, sistemin çalışması sırasında belirlenen parametrelerin ilgili seviyelerinde bakteri inaktivasyonun sağlandığı belirlenmiştir. Böylece optimum çalışma koşulları belirlenmiştir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Medikal Plazma, Dolaylı Plazma Işınması, Bakteri İnaktivasyonu, Bakterisidal Aktivite, Parametre Optimizasyonu

# **ABSTRACT**

**Elif Öykü ÇELİK**

**THE INVESTIGATION OF LIVE TISSUE DIRECTLY APPLICABLE MEDICAL  
PLASMA DEVICE AND ITS EFFECTS ON BACTERIA: FIRST LOCAL  
PROTOTYPE DESIGN**

**Baskent University Institute of Science**

**Biomedical Engineering Department**

**2020**

The main factors of infections in some patient groups are bacterias, viruses and fungus. Nowadays, different treatments have been sought for inactivation of some infection-causing bacteria that do not respond to drug therapy. The plasma state of the substance the gas state of the substance exposed to strong electric field result of the defined as a mixture of partially ionized gas, highly reactive ion and electron mixture, neutral atoms, electric fields, reactive molecules, induced species and UV radiation. In line with the studies conducted in recent years, the plasma form of the substance has been it used in many different industries. Recent years, in line with the studies conducted in , the plasma form of the substance has been it used in many different industries. The concept of medical plasma comes to the fore with the use of plasma technology in medicine. Applications of medical plasma in the field of medicine are applications made mainly as cold atmospheric pressure plasma. Cold plasmas used in the medical field can it be used mostly to provide inactivation of bacteria on living tissue. The structured system is an indirect medical plasma system. Within the scope of this thesis, medical plasma device design and production, which can be applied directly to the suspension medium or live tissue, has been structured. With this device configuration, it is aimed to provide bacterial inactivation in vitro. With this system, which is called medical plasma device, firstly, electronic and mechanical design determination processes were performed and system test studies were carried out following this process realization. With this study, the cold atmospheric pressure plasma device to be applied on tissue or cells in our country was produced as the first domestic prototype. With the medical plasma device prototype configuring, it is aimed to show the inactivating effect on bacteria that are resistant microorganisms. In this regard, in vitro bacteria testing protocols were completed in the laboratory environment of Başkent University Department of Infectious Diseases and



Clinical Microbiology and bacteria inactivation was provided in the culture medium. Statistical studies were conducted with Başkent University Industrial Engineering Department in order to obtain data about the functionality of the system produced after the bacteria test studies. In this context, it has been determined that bacterial inactivation is provided at the relevant levels of the parameters determined during the operation of the system. Thus, optimum working conditions have been determined.

**ANAHTAR KELİMELER:** Medical Plasma, Indirect Plasma Operation, Bacteria Inactivation, Bactericidal Activity, Parameter Optimization

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
ÖNSÖZ .....	vii
TABLolar LİSTESİ .....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	xi
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Medikal Plazma</b> .....	<b>1</b>
1.1.1. Plazma kavramı ve plazma özellikleri.....	1
1.1.2. Plazma çeşitleri.....	2
1.1.3. Medikal plazma kavramı.....	4
1.1.4. Medikal plazmaların etki parametreleri.....	5
1.1.5. Medikal plazma sistem çeşitleri .....	10
1.1.6. Medikal plazmaların etki mekanizması ve kullanım alanları.....	20
<b>1.2. İstatistiksel Veri Analiz Yöntemleri</b> .....	<b>30</b>
1.2.1. Faktöriyel tasarım .....	30
1.2.2. Ki-kare bağımsızlık testi.....	31
<b>2. MATERYAL METOT</b> .....	<b>32</b>
<b>2.1. Medikal Plazma Cihazı Tasarım ve Yapılandırma</b> .....	<b>32</b>
2.1.1. Medikal plazma cihazı elektronik kısmı .....	32
2.1.2. Medikal plazma cihazı mekanik kısım .....	35
<b>2.2. Sistemin Entegrasyonu</b> .....	<b>40</b>
<b>2.3. Bakteri Grupları Üzerinde Yapılan Çalışmalar</b> .....	<b>41</b>
2.3.1. Bakteri grupları ön test çalışmaları.....	42
2.3.2. Bakteri grupları test çalışmaları.....	46
<b>3. DENEYSEL ÇALIŞMA VE TARTIŞMA</b> .....	<b>52</b>
<b>3.1. Medikal Plazma Cihazı Tasarım ve Yapılandırma</b> .....	<b>52</b>
3.1.1. Medikal plazma cihazı elektronik kısmı .....	52

3.1.2. Medikal plazma cihazı mekanik kısım .....	66
3.2. Sistem Entegrasyonu .....	71
3.3. Bakteri Grupları Üzerinde Yapılan Çalışmalar .....	81
3.3.1. Bakteri grupları ön test çalışmaları.....	81
3.3.2. Bakteri grupları test çalışmaları.....	88
3.4. Veri Analiz Çalışmaları.....	95
4. SONUÇ .....	109
KAYNAKLAR.....	111

## **EKLER**

### **EK 1: 3 Faktör 3 Düzey Deney Tasarım Tablosu**

## ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında yara dokusunda bulunan ve enfeksiyona neden olan bakteri gruplarının inaktivasyonunu sağlamak amacıyla, canlı doku veya hücre kültürü ortamına doğrudan uygulanabilen medikal plazma sistem tasarım ve yapılandırılması sağlanarak, sistemin uygun çalışma koşullarının belirlenebilirliği incelemek istenmiştir.

Bu kapsamda çok değerli danışmanım Prof. Dr. Dilek ÇÖKELİLER SERDAROĞLU'nun yönlendirmesi sonucu medikal plazma cihazı tasarım ve yapılandırılması gerçekleştirilmiştir. Başkent Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümünde değerli hocam Prof. Dr. İ. Cengiz KOÇUM ile tezin geliştirilmesi sürecinde büyük katkı sağlamıştır.

## TABLULAR LİSTESİ

### Sayfa

Tablo 1.1. Doğrudan ve dolaylı plazmaların karşılaştırılması .....	18
Tablo 1.2. Bakteri inaktivasyonu amacıyla kullanılan medikal plazma sistemleri .....	27
Tablo 2.1. MSSA ve TİD <i>Acinetobacter baumannii</i> bakterilerine uygulanan parametreler	47
Tablo 2.2. Veri analizine dayanarak belirlenen faktörler ve faktörlere ait düzeyler .....	50
Tablo 3.1. Transformator bacak endüktans değerleri .....	63
Tablo 3.2. Kullanılan transformatorün bacakları ve voltaj değerleri arasındaki ilişki .....	64
Tablo 3.3. Transformatorde seçilen 4.-5. bacak değerlerine göre çıktılar .....	65
Tablo 3.4. 0.5 McFarland <i>Escherichia coli</i> üzerinde yapılan medikal plazma uygulaması ile elde edilen ön test sonuçları .....	82
Tablo 3.5. Ön deney medikal plazma uygulama sonuçları .....	85
Tablo 3.6. TİD <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> tekrarlanan ön test sonuçları .....	86
Tablo 3.7. TİD <i>Acinetobacter Baumannii</i> bakterisi tekrarlanan ön test sonuçları .....	88
Tablo 3.8. MSSA bakteri süspansiyonu medikal plazma uygulama deney sonuçları .....	92
Tablo 3.9. TİD <i>Acinetobacter baumannii</i> bakteri süspansiyonu medikal plazma uygulama deney sonuçları .....	94
Tablo 3.10. MSSA bakterisinin inaktivasyonunda plazma uygulama süresinin etkisi .....	100
Tablo 3.11. MSSA bakterisinin inaktivasyonunda gaz akış hızının etkisi .....	101
Tablo 3.12. MSSA bakterisinin inaktivasyonunda bakteri konsantrasyonunun etkisi .....	102
Tablo 3.13. TİD <i>Acinetobacter baumannii</i> bakterisinin inaktivasyonunda plazma uygulama süresinin etkisi .....	104
Tablo 3.14. TİD <i>Acinetobacter baumannii</i> bakterisinin inaktivasyonunda gaz akış hızının etkisi .....	106
Tablo 3.15. TİD <i>Acinetobacter baumannii</i> bakterisinin inaktivasyonunda bakteri konsantrasyonunun etkisi .....	107

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Plazma bileşenleri.....	2
Şekil 1.2.A) Dielektrik Bariyer Deşarjı (DBD) ve B) Yüzen Elektrot Dielektrik Bariyer Deşarjının (FE-DBD) sistem gösterimi [12] .....	13
Şekil 1.3. Atmosferik Basınç Plazma Jet ve Plazma İğne Şeması. A) APPJ şematik gösterimi B) Plazma iğne şematik gösterimi [12] .....	16
Şekil 2.1. Elektronik kısım blok diyagramı .....	32
Şekil 2.2. Besleme devresine ait tasarım .....	33
Şekil 2.3. Anahtarlama kontrol devresine ait devre tasarımı.....	34
Şekil 2.4. Voltaj yükseltme devresine ait tasarım .....	35
Şekil 2.5. Medikal plazma probu ilk tasarım.....	36
Şekil 2.6. Medikal plazma probu ikinci tasarımı.....	37
Şekil 2.7. Kuartz cam tüp kullanılarak tasarlanan medikal plazma probu .....	38
Şekil 2.8. Platform sistemi tasarımı.....	39
Şekil 2.9. Sistem entegrasyonuna ait blok diyagram.....	40
Şekil 2.10. Bakteri süspansiyonların hazırlanması ve gruplandırılması.....	42
Şekil 2.11. İşlem gruplarının mikrokuyucuklardan çekilmesi.....	44
Şekil 2.12. İşlem gruplarının koyun kanlı agara ekilmesi .....	44
Şekil 2.13. Seyreltme ekim yöntemi ile koyun kanlı agara ekimlerin yapılışı.....	45
Şekil 2.14. Petri plaklarının inkübatöre gruplandırılarak yerleştirilmesi .....	45
Şekil 3.1. Besleme devresinde yer alan transformatörün iç yapısı.....	53
Şekil 3.2. Besleme devresi kartı .....	53
Şekil 3.3. UC3825N blok diyagramı [96] .....	54
Şekil 3.4. Anahtarlama ve kontrol devresine ait devre kartı bölümü .....	55
Şekil 3.5. Yarım köprü topolojisi devre görseli.....	56
Şekil 3.6. Yüksek voltaj devre kartı .....	59
Şekil 3.7. UC3825N entegresinden TLP250 sürücü çipe gönderilen sinyale ait görüntü... 60	60
Şekil 3.8. UC3825N entegrenin 6.bacağından elde edilen sinyale ait görüntü .....	60
Şekil 3.9. A) Alt tarafta yer alan MOSFET'e ait TVS diyot sinyal ölçümü B) Üst tarafta yer alan MOSFET'e ait TVS diyot sinyal ölçümü.....	61
Şekil 3.10. Medikal plazma probu ilk tasarımın yapılandırılması.....	67
Şekil 3.11. Medikal plazma probu ikinci tasarım yapılandırılması.....	68

Şekil 3.12. Medikal plazma probu kuartz cam yapılandırılması .....	70
Şekil 3.13. Medikal plazma probu platform sistemi.....	71
Şekil 3.14. Ön test çalışmalarına ait sistem görseli .....	73
Şekil 3.15. Elektrot kombinasyonuna göre elde edilen plazma ışınması .....	75
Şekil 3.16. Sistem test çalışmalarında elde edilen ilk plazma akışı .....	76
Şekil 3.17. Medikal plazma probuna ait elektrotların izolasyonu sonrası elde edilen plazma ışınması görüntüsü .....	79
Şekil 3.18. Elektronik sistemin kutulandırılması.....	79
Şekil 3.19. Tüm sistem görüntüsü .....	80
Şekil 3.20. ATCC <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ön test sonuçları.....	83
Şekil 3.21. TİD <i>Acinetobacter baumannii</i> ön test sonuçları .....	84
Şekil 3.22. TİD <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bakterisi için yapılan ön test ve tekrarlanan ön test sonuçları .....	86
Şekil 3.23. TİD <i>Acinetobacter baumannii</i> bakterisine ait ön test medikal plazma uygulama sonuçları.....	87
Şekil 3.24. Kuyucuklara bakteri süspansiyonlarının konumlandırılması .....	89
Şekil 3.25. 2 McFarland yoğunlukta MSSA 45 s medikal plazma uygulama ilk üç tekrar işlem sonuçları .....	90
Şekil 3.26. 4 McFarland yoğunlukta MSSA 60 s medikal plazma uygulama üç tekrar işlem sonuçları.....	91
Şekil 3.27. 4 McFarland yoğunlukta TİD <i>Acinetobacter baumannii</i> 60 s uygulamada üç tekrara ait işlem grupları .....	93
Şekil 3.28. 2 McFarland yoğunlukta TİD <i>Acinetobacter baumannii</i> 30 s uygulamada üç tekrara ait işlem grupları .....	93
Şekil 3.29. MSSA bakterisi medikal plazma sonuçlarının faktöriyel analiz ile artık grafiklerinin değerlendirilmesi .....	96
Şekil 3.30. MSSA bakterisine ait medikal plazma uygulama sonuçlarının faktöriyel analiz ile değerlendirilmesi .....	96
Şekil 3.31. TİD <i>Acinetobacter baumannii</i> bakterisi medikal plazma sonuçlarının faktöriyel analiz ile değerlendirilmesi.....	97
Şekil 3.32. TİD <i>Acinetobacter baumannii</i> bakterisine ait medikal plazma uygulama sonuçlarının faktöriyel analiz ile değerlendirilmesi .....	98

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

°C	Celcius
μF	Mikrofarad
μH	Mikrohenry
μL	Mikrolitre
AC	Alternating Current
APPJ	Atmospheric Pressure Plasma Jet
Ar	Argon
ATCC	Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu
CAPP	Cold Atmospheric Pressure Plasma
cm	Santimetre
cm <sup>2</sup>	Santimetre Kare
CO	Karbonmonoksit
DBD	Dielectric Barrier Discharge
DC	Direct Current
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
E.M.K.	Elektromotor Kuvveti
FE-DBD	Floating Electrode-Dielectric Barrier Discharge
H	Hidrojen
H	Henry
H <sub>0</sub>	Yokluk Hipotezi
H <sub>1</sub>	Karşıt Hipotez
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen Peroksit
He	Helyum
Hz	Hertz
ICNIRP	International Commission On Non-Ionizing Radiation Protection
kHz	Kilohertz
kV	Kilovolt
kV	Kilovolt
kΩ	Kiloohm
L/Dk	Gaz Akış Hızı
mA	Miliamper
McFarland	Macfarland
mH	Milihenry
MHz	Megahertz
mL	Mililitre
mm	Milimetre
MOSFET	Metal Oxide Semiconductor Field Effect Transistor
MRSA	Metisiline Duyarlı Staphylococcus Aureus
MSSA	Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus
N	Azot
nm	Nanometre
NO	Azot Monoksit
NO <sub>2</sub>	Azot Dioksit
O	Atomik Oksijen
O <sub>2</sub>	Oksijen
O <sub>3</sub>	Ozon
OH <sup>-</sup>	Hidroksil



PLA	Polilaktik Asit
PWM	Pulse Width Modulation
RF	Radio Frequency
RMS	Root Mean Square
RNS	Reactive Nitrogen Species
RONs	Reactive Oxygen And Nitrogen Species
ROS	Reactive Oxygen Species
s	Saniye
SMD	Surface Micro-Discharge
TİD	Tüm İlaçlara Dirençli
TVS	Transient Voltage Suppressor
UV	Ultraviyole
UVR	Ultraviyole Radyasyon
V	Volt
V <sub>pp</sub>	Tepeden Tepeye Voltaj Değeri
W	Watt
Ω	Ohm
α	Bir Hipoteze Ait Yanılma Payı

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Medikal Plazma

### 1.1.1. Plazma kavramı ve plazma özellikleri

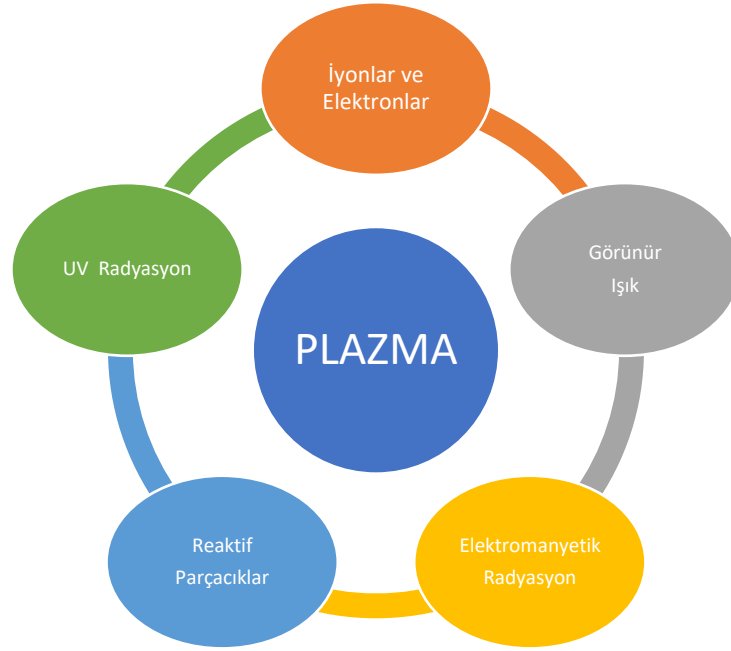
Madde, evrende temel olarak dört halde bulunur. Maddenin bu halleri katı, sıvı, gaz ve plazma hali olarak adlandırılır. Madde katı halde iken, yapısında bulundurduğu atom molekül veya iyon yapıları bir arada tutunur, böylece katı halde iken madde sabit hacim ve şeklini korumuş olur. Madde sıvı halde iken yine hacmini korur ancak maddenin sahip olduğu atom ve iyonlar arası mesafe olmasından dolayı, madde sıvı halde iken sabit bir şekle sahip olmaz bundan dolayı bulunduğu kabın şeklini alır. Madde gaz halinde iken içerdiği atom, molekül ve iyonlar arası mesafenin artmasından dolayı hem hacimsel hem de şekilsel olarak bulunduğu kabın şeklini ve hacmini alır. Maddenin plazma hali, bazen "maddenin dördüncü hali" olarak adlandırılan özel uyarılmış gaz hali olarak kabul edilebilir. Bir gaza kuvvetli elektrik alanları ile enerji verilmesi, sırasıyla gaz atomlarının veya moleküllerinin kısmen veya tamamen iyonlaştırılmasıyla sonuçlanır [1].

İngiliz fizikçi Sir William Crookes, 1879'da var olan madde hallerinden farklı olarak maddenin temel bir halini tanımlamıştır [2]. Ardından 1929'da Nobel Ödülü sahibi Irving Langmuir, bu maddenin sahip olduğu bu duruma bir isim vermiştir ve plazma kelimesi bu şekilde ortaya çıkmıştır [3]. Plazma hali maddenin gaz halinin kısmen iyonlaşması sonucu meydana gelir. İyonlaşma sırasında elektronlar atomdan veya molekülden ayrılması reaksiyonu oluşur. Madde bu formda iken enerjiye maruz kalırsa elektronlar çekirdek ile olan bağlarından kurtularak serbestlik kazanır. Bu durum maddenin yeni bir boyuta geçmesini sağlar. Bu yapıda bazı atomlardan ise herhangi bir etkileşim durumu görülmez ve nötr özelliğini korur [1]. Oluşan bu iyon, nötr atom ve elektron karışımı hali, plazma olarak adlandırılmaktadır [3].

Evrendeki görünür maddenin çoğu aslında yıldızların içi ve yıldızlararası madde gibi bir plazma halindedir. Şimşek gibi doğal olarak oluşan bu plazmalar dışında, plazmalar insan yapımı olabilir ve yüzey modifikasyonları, çevresel iyileştirme ve giderek daha fazla biyoteknoloji ve tıp gibi geniş bir uygulama yelpazesinde kullanılabilirler [2].

Plazma, maddenin en yüksek enerji hali olup, sürekli hareket halinde ve etkileşim içerisindeki yüklü parçacıkların oluşturduğu topluluk olarak belirtilir. Plazma halinde kimyasal her türlü reaksiyon hızlıdır ve dinamiktir. Bu yapıda elektronların buldukları atomun çekirdekleri ile yapmış oldukları bağlar çok zayıftır. İyonlaşma oranı nedeniyle

değişen elektron sayıları, farklı yüklere sahip parçacıklar oluşmasını sağlar. Bu yapılar iyon olarak adlandırılır ve iyonlar sayesinde moleküler bağların birbirinden ayrışmasını sağlar [1].



Şekil 1.1. Plazma bileşenleri

Plazma içerdiği elektriksel yükler sayesinde elektrik iletkenliği yüksek bir haldir. Bu durumda plazma hali elektrik ve elektromanyetik alanlardan çabuk etkilenir [1]. Buna rağmen maddenin plazma halinde yer alan pozitif ve negatif yüklü iyonların sayısı eşittir. Bu durumda, plazma elektriksel olarak nötr özellik gösterir. Plazma yapısında bulunan elektronların ve iyonların plazmada hareketi kendi elektrik ve manyetik alanlarını üretme özelliğine sahiptir [2]. Plazmanın yapısında bulunan bazı parçacıklarının tamamen kaotik ve enerjik hali, maddenin bu halinin kendi elektromanyetik radyasyonunu üretebilmesini sağlamaktadır [3]. Elektriksel olarak nötr özellikte olmasına rağmen plazma, iyi bir elektrik iletkenidir [4].

### 1.1.2. Plazma çeşitleri

Plazmalar kullanım yerlerine ve kullanım amaçlarına göre çeşitlilik göstermektedir. Plazma çeşitleri temel olarak sıcak plazmalar ve soğuk plazmalar olarak ikiye ayrılmaktadır.

### **1.1.2.1. Sıcak plazma**

Nötr gazların plazma durumuna dönüşümü işlemleri yüksek oranda enerji girişi (termal uyarma, ışınlama enerjisi veya elektrik alan) gerektirir. Dünyadaki plazma yüksek basınçta, düşük basınçta veya atmosferik basınç altında üretilebilir [5]. Plazma iki metal elektrot arasında üretildiğinde gaz sıcaklığı nedeniyle yüzlerce hatta binlerce dereceye ulaşabilir. Oluşturulan bu plazma yapıları yüksek çarpışma frekansı ve yüksek akım yoğunluğundan kaynaklanan termal dengeye sahiptir [6].

Sıcak plazmalar, oldukça yüksek ısı etkisi üretirler. Bu nedenle yüksek ısıya maruz kalabilen tıp alanı uygulamalarında oldukça yaygın ve uzun süredir kullanılmaktadır. Sıcak plazmalar tıp alanında özellikle yüksek ısı uygulamasından kaynaklı koterizasyon, termal olarak dokuların alınması veya koagülasyon işlemlerinde, bakteri, mantar gibi enfeksiyona neden olabilecek tek hücrelilerin yok edilmesini amaçlayan sterilizasyon ve dezenfeksiyon uygulamalarında kullanılmaktadır [7]. Ancak sıcak plazmalar genellikle vakum ortamında, düşük basınçlı ortamda üretildikleri ve aşırı oranda sıcak oldukları için insan dokusuna doğrudan veya dolaylı olarak uygulanmaları ve özellikle tedavi amaçlı kullanımları mümkün olmamaktadır [8]. Bu nedenle bakteri inaktivasyonu yapılan çalışmaların tamamı soğuk medikal plazma sistemleri altında gerçekleştirilmiştir [9].

### **1.1.2.2. Soğuk plazma**

Yaklaşık olarak oda sıcaklığında elektrik alanda hızlandırılan yüksek enerjili elektronlar, deşarj bölgesinden geçen gaz moleküllerini iyonize eder, böylece plazma veya kısmen iyonlaşmış gaz akışı oluşturur. Bu işlem, atomların oluşumunu içeren çok sayıda kimyasal reaksiyonu başlatır, kombinasyon halinde mikroorganizmaları etkisizleştirme yeteneğine sahip serbest radikalleri, iyonların oluşmasını sağlar [7]. Gazın elektriksel deşarjlara maruz bırakılmasıyla termal olmayan veya soğuk bir plazma yapısı oluşur [10]. Soğuk plazma veya Termal olmayan plazma, sahip olduğu elektronlar ile diğer plazma bileşenlerine yani iyonlar ve nötr partiküllere göre daha yüksek sıcaklığa sahiptir.

Gaz yapısının enerji alması ile beraber oluşan bu elektriksel deşarj, elektriksel özellikler ve kimya bakımından benzersiz olan bir ortam üretir. Bu plazma ortamı, çok spesifik yüzey işlemlerini yapabilen şarjlı türler, kısa ömürlü aktif radikalleri ve enerjik fotonları serbest bırakır [10]. Bu yüksek enerjili plazmalar, pozitif, negatif yüklü parçacıkların karışımı olmak üzere ayarlanabilen ve soğuk plazma olarak adlandırılan reaktif iyonize parçacıkların bir karışımını içermektedir. Bu plazma tipi atmosferik koşullar altında üretimi gerçekleştiğinde tıbbi uygulamalarda rahatlıkla kullanılabilir hale gelmektedir [8].

Tıbbi alanda kullanılan plazmalar soğuk atmosferik plazmalar olarak adlandırılırlar. Soğuk atmosferik basınçlı plazma (cold atmospheric pressure plasma, CAPP), atmosferik basınç altında genellikle 40 Celcius (°C) altında uygulanabilen plazma türleridir [11]. ortam sıcaklıklarında üretilmektedir. Ayrıca soğuk plazma üretilmesi sırasında Helyum (He), Argon (Ar), Azot (N), Oksijen (O), Helioks (helyum ve oksijen karışımı) ve hava gibi birkaç farklı gaz veya gaz karışımı kullanılmaktadır [12]. Medikal plazmaların en çok üzerinde durulacağı kısmı soğuk plazmalardır. Soğuk plazmalar temel olarak bazı bileşenlere sahiptir. Medikal alanda kullanılan plazma yüklü parçacıklar, elektrik akımı, ultraviyole (UV) radyasyonu ve sinerjistik olarak etki edebilen reaktif türler gibi birçok aktif bileşen içermektedir. Soğuk plazmalar sahip olduğu bileşenler ile uygulandıkları yüzeye etki ederek etkileşime girmektedir. Atmosferik soğuk plazmalar aynı zamanda, havada çoğalabilen düşük sıcaklıkta plazma üretebilen, kısmen iyonlaşmış bir gaz olarak tanımlanabilmektedir. Bu özelliklerinden dolayı ortam basıncında, ısıya duyarlı parçaların işlenmesini ve tipik olarak düşük basınç için gerekli olan büyük hacimli ekipmana gerek kalmadan istenilen uygulamanın yapılabilmesi sağlanabilmektedir [6].

Soğuk atmosferik medikal plazmalar, medikal alanda ağırlıklı olarak kullanılmaktadırlar. Medikal alanda kullanılan soğuk plazmaların antimikrobiyal ve anti-enflamatuar etkileri, in vivo ve in vitro deneylerde gösterilmiş olup ve şimdiye kadar patojenlerin plazma tedavisine karşı direnci gözlenmemiştir. Soğuk plazmaların farklı kombinasyonlarında yer alan aktif ajanlar sayesinde ve özellikle kolayca üretilebilir olması, cilt üzerindeki geniş kapsamlı çeşitli hastalıkları olumlu yönde etkilemektedir. Böylece soğuk plazma tıptaki uygulamalar için oldukça çekici durumdadır [6].

### **1.1.3. Medikal plazma kavramı**

20. yüzyılın ikinci yarısında, tıptaki ve özellikle tıbbi cihaz teknolojisindeki büyük ilerlemeye rağmen, 21. yüzyılda tıp hala önemli ve artan zorluklarla karşı karşıya kalmaktadır. Sürekli büyüyen küresel nüfus, batı dünyasındaki genel ve büyüyen yaşlı nüfus, dünya genelinde sağlık sektöründe artan ihtiyaçlara neden olmaktadır. Özellikle batı dünyasında artan halk sağlığı maliyetleri ile birlikte, bu durum tıbbi tedavi için yenilikçi, etkili ve daha ucuz yollar bulmayı gerekli kılmaktadır. Plazma tıbbı, plazma fiziği, yaşam bilimleri ve klinik konularını birleştiren en yenilikçi ve gelişen alanlardan biridir. Plazma teknolojisinin tıbbi alanda kullanımını prensipte kesinlikle yeni olmasa bile, genç ve hızlı artan plazma tıbbi araştırma alanı, tıpta yeni bir plazma uygulaması kalitesini temsil eder [4]. Plazma teknolojisinin tıbbi alanda uygulanması ve bu uygulamayı sağlayan tıbbi sistemler

medikal plazma sistemleri olarak adlandırılmaktadır. Medikal plazma, direkt olarak canlı hücre ve doku üzerinde uygulanabilir plazma çeşidini işaret etmektedir.

Canlı dokular üzerinde kullanılabilen medikal plazmalar, soğuk plazma özelliklerine sahip olmalarından dolayı soğuk medikal plazmalar olarak adlandırılırlar. Medikal plazma olarak tanımlanan, direkt canlı doku plazma ışımalarının kullanım ve uygulamalarını tam olarak anlayabilmek için, bunların özellikleri ve hücreler üzerindeki bireysel etkileri ve Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) gibi hücrenel bileşenler göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

#### **1.1.4. Medikal plazmaların etki parametreleri**

Medikal plazmalar yapısı gereği birçok bileşene sahiptir. Bu sahip olduğu yapılar reaktif oksijen türleri (reactive oxygen species, ROS), reaktif nitrojen türleri (reactive nitrogen species, RNS), ultraviyole radyasyon (ultraviolet radiation, UVR), yüklü parçacıklar (pozitif ve negatif parçacıklar) ve kimyasal aktif parçacıklardır. Bu bileşenler ile canlı organizmanın aktif bileşenleri yoluyla oluşan biyokimyasal süreçleri etkilemektedir. Oluşan ROS ve RNS olarak adlandırdığımız ölçülebilir parçacıklar konsantrasyonlarına ve bileşimlerine bağlı olarak canlı organizmalarda biyolojik etkilere neden olmaktadır [8].

Medikal plazma üretimi sırasında birbirinden farklı plazma oluşum yöntemlerinin kullanılması, çalışılan gaz türleri, gaz akış hızı ve medikal plazma uygulama süresi gibi bazı parametrelerde yapılan değişikliklerle birlikte uygulamanın yapıldığı organizmanın biyolojik olarak verdiği tepkiler değişiklik göstermektedir. Bir dizi hücre ve hayvan deneyi üzerinde elde edilen sonuç, plazma ile etkileşimin zamana veya doza bağlı olduğunu göstermiştir. Medikal alanda kullanılan plazma sistemlerinin hücrenel ve moleküler boyutta bazı temel etkileri bulunmaktadır. Bu etkiler temel olarak, hücrelerin matrislerden ve hücre kümelerinden spesifik olarak ayrılması, hücre göçü, hücre proliferasyonu ve anjiyogenez, hücre yüzeyi proteinlerinin ve hücre yapışma moleküllerinin (integrinler, cadherinler) ekspresyonu, DNA bütünlüğü sağlama, apoptoz indüksiyonu, kanser hücrelerinin etkisizleştirilmesi, tersinir hücre zarı geçirgenliği, kan pıhtılaşma mekanizmasına etki etmesi olmaktadır. Yapılan çalışmalar kapsamında uygulanan plazma dozuna bağlı olarak, hangi bileşik veya karışım kaynaklı plazma olduğu çeşitlilik göstermektedir. Dolaylı delil ve analogilere dayanan plazma-hücre etkileşimi mekanizmalarının sistematik hale getirilmesi için yapılan bu çalışmalarda plazma-hücre etkileşiminin detayları günümüzde tam olarak bilinmemekte ve belirsizliğini korumaktadır [4].

Yapılan çalışmalarda elde edilen bazı ortaklaştırılmış sonuçlara göre; kısa süreli veya düşük doz plazma tedavisi sterilizasyon, hücre stimülasyonu, proliferasyonun teşviki ve uzun süredir hasarlı DNA'nın onarımının yanı sıra hücre göçlerine neden olurken, uygulama süresinin artması veya yüksek doz plazma tedavisi ölümcül hücre hasarı, geri dönüşü olmayan DNA hasarı, hücre döngüsü durması, hücre çoğalmasının durdurulması ve hatta apoptosis yani hücre ölümü ile sonuçlanabilmektedir [8]. Böylece, kullanılan plazmaların etki parametrelerinin incelenmesinin yanı sıra değişken koşulların canlı hücrelere etkisi günümüzde hala araştırılmaktadır.

Soğuk medikal plazmalar canlı dokular üzerinde in vitro veya in vivo olarak uygulandıklarında bazı fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak mutlaka belirli etkiler meydana getirmektedir. Soğuk medikal plazmaların canlı hücrelerde ısı, parçacık, UV, radikaller, elektromanyetik alan, elektrik akımı gibi özelliklerinden kaynaklı etkileri oluşmaktadır. Medikal plazmalara ait bu etkiler bu başlık altında detaylı olarak sunulmuştur.

#### **1.1.4.1. Medikal plazmaların ısı etkisi**

Medikal alanda kullanılan sıcak plazmalar oldukça yüksek ısı etkisi yaratmaktadır. Bu nedenle tıbbi alanda canlı hücrelere bu yüksek ısı etkisini aktarırlar. Isı enerjisinin canlı hücreler üzerinde zararlı etkileri olduğu uzun zamandır bilinmektedir [13]. Isı enerjisi canlı hücrelerde bulunan protein, nükleik asit gibi temel yapıtaşların denatürasyonuna neden olmakla beraber lipid moleküllerini buharlaştırır ve hücrelerin yaşam koşullarını kısıtlamış olur [7]. Isı enerjisi ile enzimatik bileşenleri içeren hücrelerde, medikal plazma sistemleri hücre metabolik sistemi yok ederek, tüm canlı formların nihai ölümüne yol açmaktadır [13]. Canlı hücrelerde ortama 45 °C sıcaklıktan sonra ısı enerjisi hücre metabolizmasını veya doğrudan hücre ölümlerine neden olmaktadır. Canlı hücrede nekroz oluştuğunda hücre zarı yırtılır ve hücre içinde bulunan maddeler ve organeller dışarı doğru bir akış gerçekleştirmektedir. Bu gerçekleştirilen akış sonrası iltihaplanma gibi enfeksiyon durumları oluşmaktadır. Bu nedenle medikal alanda kullanılan sıcak medikal plazmalar çok daha yüksek derece ısı üretimi sağladıklarından dolayı enfeksiyon riski olmadan hücredeki temel moleküller ayrışır, buharlaşır ve yok olmaktadır.

Soğuk plazmada ise plazmalar daha düşük sıcaklıkta üretilmektedir. Medikal alanda kullanılan soğuk plazmalar genellikle oda sıcaklığı kadar düşük sıcaklıklarda üretildikleri için canlılar üzerinde ısı etkisi sıcak plazmalara göre oldukça azdır. Bu özelliklerinden dolayı soğuk plazmalar genellikle sterilizasyon ve mikroorganizma inaktivasyonu uygulamalarında kullanılmaktadır. Isı enerjisi bazlı geleneksel sterilizasyon yöntemlerinde, hem nemli ısı hem

de kuru ısı kullanılmaktadır [13]. Oda sıcaklığından daha yüksek sıcaklığa sahip soğuk medikal plazmalarda canlı hücreler üzerinde bazı moleküler değişiklikler meydana getirebilmektedir. Tüm bu özelliklerinden dolayı soğuk plazmalar medikal alanda kullanımı daha mümkün olan plazma sistemleridir.

#### **1.1.4.2. Medikal plazmaların yüklü parçacık etkisi**

Tıbbi alanda kullanılan medikal plazma sistemlerinin kullanımı ile üretilmekte olan plazma yapısında pozitif, negatif çok miktarda yüklü iyon bulunmaktadır. Plazma yapısında bulunan bu yüklü parçacıklar canlı hücreler üzerinde elektrostatik yüklenme ve gerilim yaratmaktadır. Bu gerilimin aşırı miktarda olması uygulama yapılan hücre zarına zarar vererek zarın yırtılmasına neden olmaktadır [7]. Medikal plazma sistemlerinin canlı hücre ve dokulara uygulanması, yük birikmesine bağlı olarak hücre membranının dış yüzeyinde oluşan elektrostatik kuvvetin, hücre zarının gerilme mukavemetinin üstünde bir kuvvet uyguladığı ve hücresel zarı yer alan kimyasal bağlarda kırılmaya neden olduğu gösterilmiştir [13].

Bu fiziksel değişimin yanı sıra uygulama yapılan hücre yoğun stres altında kalır ayrıca yüksek enerjiye sahip iyonlar canlı hücrelere zarar vermektedir. Hücrenin zar yapısına bağlı bulunan elektronların, elektron indirgemesi ile hücre zar yapısını değiştirmektedir [13]. Bu durum hücresel zarın geçirgenliğini artırır ve canlı hücrelerin zarar görmesi sonucu iyonlar hücrenin iç kısmına girerek hücre içi dengeyi bozmaktadır [7]. Dolaylı medikal plazma uygulamalarında bu yüklü parçacık etkisi daha düşüktür çünkü elektrik alanı terk eden iyonlar ve parçacıklar bir süre sonra etkisi azalmaktadır. Ancak doğrudan medikal plazma uygulamalarında yüklü parçacıklar daha önemli bir etki oluşturmaktadır çünkü hücreye yüklü parçacıklar doğrudan temas eder ve kimyasal dengenin bozulmasına neden olmaktadır [7]. Hibrit medikal plazma uygulamalarında ise yüklü parçacıklar doğrudan canlı hücre üzerinden akım yoluyla geçtiği için önemli etken olup, bu akım geçişi tamamıyla hücre içindeki statik özellikteki yapıları kutuplayarak yapısal değişimlerine neden olmaktadır [7].

#### **1.1.4.3. Medikal plazmaların radikal parçacık etkisi**

Medikal alanda kullanılan soğuk plazmalar; O, hidroksil (OH<sup>-</sup>), hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), ozon (O<sub>3</sub>), oksijen (O<sub>2</sub>) gibi ROS ve N, azot monoksit (NO), azot dioksit (NO<sub>2</sub>) gibi RNS üretmektedirler. Bu parçacıkların yanısıra hava, N, O gibi gazlar ya da gaz katkıları bu tür parçacıkları fazlasıyla üretilmektedir. Bu parçacıklar reaktif ya da radikal parçacıklar olarak da isimlendirilmektedir [7]. Atmosferik basınç plazmasında üretilen ana reaktif



moleküller, plazma elektronlarının atmosferik O ve N moleküllerinin ayrışma reaksiyonları ile başlatılır [11]. Soğuk medikal plazma üretimi esnasında oluşan reaktif türler, elektron etkisi uyarma ve ayrılma gibi çeşitli çarpışma yollarından üretilmektedir. Soğuk plazma üretimi esnasında oluşturulan bu yapılar, plazma yüzey etkileşimlerinde önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda, plazma üretimi sırasında oluşan reaktif türlerin, plazmanın sterilize edici mekanizmasında önemli bir rol oynadığı sonucuna varmıştır. Özellikle O içeren ortamda üretilen soğuk plazma yapılarının güçlü bir antiseptik etkiye sahip olduğunu tespit edilmiştir. Bu özellik ROS yapılarının üretiminden kaynaklanmaktadır [13].

Plazma üretimi sırasında meydana gelen kimyasal süreçlerde (reactive oxygen and nitrogen species, RONS) yapıları büyük büyük konsantrasyonda oluşturulmaktadır. Bu yapılar özellikle sıvı veya süspansiyon fazlarında olan doku ve ya hücre gruplarına kolayca aktarılmaktadır. Bu durumun sonucu olarak biyolojik yapıda iyi birer rol oynadıkları bilinmektedir. Burada üzerinde durulan temel varsayım ise dokuya iletilen kimyasal türlerin, içsel olarak yaratılan yani hücrelerin ve organizmaların kendileri tarafından üretilen türlere benzer şekilde işlev gördüğü yaklaşımıdır [14].

Plazma üretimi sırasında oluşan radikal parçacıklar çabuk bağ yapabilen ve çok yüksek enerjili parçacıklar olup etkileşimde oldukları canlı yüzeyin atom veya molekülleri ile hemen etkileşim içine girerek etkileşime girdikleri yüzeyde kimyasal bazı değişikliklere neden olmaktadır. Örneğin; O atomu hücre zarlarında yer alan karbon atomlarıyla hemen bağ oluşturup karbonmonoksit (CO) molekülü oluşturarak canlı hücrenin karbon kaybetmesine neden olmaktadır. Bu şekilde canlı hücrelerin genel yapısında var olan atom veya moleküllerde de bazı değişiklikler meydana gelerek canlı hücrelerinde meydana gelen bu değişiklikler yaşamsal bazı sorunlara neden olmaktadır [7].

Canlı hücrelerin hücre zarları doymamış yağ asitlerinden oluşmaktadır ve bu yapı fosfolipit tabakalar olarak adlandırılmaktadır. Bu yağ dokusu bazı radikal parçacıklarla etkileştiği zaman bu biyokimyasalların hücre zarından hücre içine geçişini kolaylaştırmaktadır. Hücre yapısı içinde bulunan ve plazma ile etkileşime giren bir diğer molekül de protein yapılarıdır. Plazma yapısının bu iki temel bileşen ile etkileşmesi sonucunda hücre içi ve dışında yer alan polar bileşenlerin veya iyonların taşınmalarını engelleyecek şekilde davranış göstermektedir. Radikal parçacıklar fiziksel olarak da hücre yapılarına zarar vererek, oksidatif stres oluşumuna neden olmaktadır. Bu stres ise hücre zarının ve temel yapıtaşı olan DNA molekülünde kalıcı hasara neden olmaktadır [7].

#### **1.1.4.4. Medikal plazmaların ultraviyole (UV) ışın etkisi**

UV ışın, mor ötesi ışınlar olarak bilinir ve dalga boyu 10 ile 400 nanometre (nanometer, nm) arasındaki elektromanyetik ışınımlardır. Atmosferik basınçta açık hava plazmaları düşük şiddette 200 nm'nin üstündeki dalga boylarında ultraviyole ışınım üretirler [7]. Yapılan çalışmalarda yaklaşık olarak 220-280 nm aralığında dalga boylarına sahip olan UV ışınımına ve birkaç mJ / cm<sup>2</sup> plazma dozlarının optimum etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Soğuk plazma ile oluşan UV radyasyonunun özellikle vakum UV fotonlarına sahip olan ışınlar (<180 nm) atmosfer basıncında hava ile güçlü bir şekilde emilerek, uygulama yüzeyine ulaşmalarını önlenmektedir [13]. Ancak farklı gazlar kullanarak atmosferik basınçta daha yüksek şiddette ultraviyole ışın üreten plazma üretilmektedir [7]. Medikal plazmalarda üretilen UV ışınlar, canlı hücrelere nüfuz edebilir ve hücrelerin biyolojik yapılarının değişmelerine neden olmaktadır. Bu durum da hücre bu da hücrenin temel yapıtaşlarının zarar görmesine neden olur.

UV ışınları, özellikle yaklaşık 260 nm'de (UVC; 200–290 nm), DNA yapısı üzerinde birbirine bitişik pirimidin moleküller olan timin ve sitozin arasında bir reaksiyon başlatmaktadır. Bu iki pirimidin arasında dimer adı verilen yapısal bir değişiklik oluşmasına neden olur. Bu pirimidin dimerlerin oluşumu ise en önemli UVC hasar türüdür [11]. DNA'da bir pirimidin dimerin varlığı baz eşleşmesini etkiler [6] ve DNA replikasyonu sırasındaki mutasyonlar oluşmasına sebep olabilir [11]. Bunun yanısıra yüksek dozlarda UV radyasyonuna maruz kalınması canlı hücrelerde mutajenez ve hücre ölümüne neden olabilir. Canlı hücreler üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda sağlıklı hücrelerin maruz kalabileceği maksimum doz hızı santimetre kare başına, 30 mikro watt miktarı ( $\mu\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$ )'dir [11]. Tedavi amaçlı kullanılacak medikal plazma sistemlerinde kullanılacak olan UV ışın şiddeti, mikroorganizmalara etki edip sağlıklı hücrelere zarar vermemesi açısından olabildiğince düşük şiddette seçilmeli ve uygun koşullar altında uygulanmalıdır [4].

#### **1.1.4.5. Medikal plazmaların elektromanyetik alan etkisi**

Yapay koşullarda üretilen medikal plazmalar genellikle iki elektrot arasında elektrik alan, elektromanyetik alan ya da manyetik alan uygulamasıyla oluşur. Bunun yanı sıra plazmalar ayrıca kendileri elektrik alan üretebilirler. Elektromanyetik alanların canlı hücreler üzerinde etkileri de uzun süredir bilinmektedir. Tıbbi alanda medikal plazma sistemlerinde etkin olan elektromanyetik alan sayesinde sterilizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir [7].

Doğrudan soğuk medikal plazma uygulamalarında canlı hücreler elektrotlar arasında direk yerleştirildikleri için uygulanan medikal plazmaya maruz kalırlar ve elektromanyetik alan etkisi yoğun olarak hücreye aktarılmaktadır. Bu durum canlı hücreler için istenilmeyen sonuçlara yol açabilmektedir. Dolaylı soğuk medikal plazma uygulamalarında ise elektromanyetik alan, canlı hücrenin içinden doğrudan geçmediği için hücresel yapıda bulunan iyonların hareketine neden olmaktadır [7].

#### **1.1.4.6. Medikal plazmaların elektrik akım etkisi**

Soğuk plazmalar elektronlar, iyonlar, pozitif ve negatif yüklü parçacıklardan oluştuğu için tıbbi uygulamalarda cilt üzerine uygulandıklarında yükler akabilir yani cilt yüzeyinden akım geçebilmektedir. Kuru cildin doğal direnci 10 kiloohm ( $k\Omega$ ) değerindedir. Kullanılan medikal plazma sistemi topraklandığı için, medikal plazma uygulamalarında üretilen akımın neredeyse hiç deriden geçmeyeceği anlamına gelmektedir. Plazma üretimi ile oluşan elektrik alan, biyolojik dokuları uyarabilir ve harekete geçirebilmektedir. Medikal plazmalarda üretilen elektriksel akım dermatoloji alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda tıbbi uygulamalar sırasında bir plazma uygulamasının ortalama (root mean square, RMS) değeri 100 miliamper (mA) oluşturması güvenli kabul edilmiştir [3].

Medikal Plazmalarda üretilen akımlar küçüktür ve genel olarak 1-10 mA arasındadır. Uluslararası iyonlaştırıcı olmayan radyasyondan korunma komisyonu (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, ICNIRP) canlı dokunun maruz kalılabileceği akım limitleri 1 kilohertz (kHz) 'de 0.5 mA olup 100 kHz'de 20mA olarak belirlenmiştir [11]. Medikal plazma sistemlerinin çoğu dielektrik bariyer deşarjı (dielectric barrier discharge, DBD) veya plazma jet olarak üretilmektedir ve bu sistemler yüksek frekanslarda çalıştığı için ICNIRP akım limitleri aşılmamış olur. Medikal plazma jet yapıları ile ilgili olarak akım cildin içinden akar. Akımın küçük bir kısmı deriden geçmesine rağmen ihmal edilebilir düzeydedir. Bu etkiyi en aza indiren elektrot tasarımları geliştirilmiştir [11].

#### **1.1.5. Medikal plazma sistem çeşitleri**

Medikal alanda kullanılan plazmalar çeşitli yollarla üretilebilir, örn. Radyo frekansı, mikrodalga frekansları, yüksek voltajlı alternatif akım (alternating current, AC) veya doğru akım (direct current, DC) kaynaklar kullanılarak, plazma üretilme süreci esnasında inert gazlar ve bazı gaz molekülleri kullanılıp, iyonlar ve elektronların yanı sıra hem uyarılmış hem de reaktif olan türler üretilebilmektedir. Bu üretim süreçlerinde elde edilen temel durum

canlı doku veya hücre kültürü ile etkileşime girme özelliğine sahip soğuk plazma üretilmiş olmaktadır.

Medikal plazma sistemleri soğuk medikal plazma üretme prensibine dayanmaktadır. Bu sistemler temel olarak dolaylı medikal plazma (plazma jet, plazma meşale, plazma iğnesi, plazma kalem) ve doğrudan medikal plazma (dielektrik bariyer deşarjı) ve hibrit plazma (yüzey mikro deşarjı) olarak incelenmektedir. Medikal soğuk plazma çeşitleri için şimdiye kadar hiçbir standart ve norm tanımlanmamıştır. Ayrıca, üretilen plazma kalite derecelendirmesinin standardizasyonu için uygun kriterler bulunmamaktadır. Ancak medikal alanda kullanılan plazmalar için bazı temel gereklilikler bulunmaktadır. Örneğin antimikrobiyal olmak, toksik olmamak gibi. Üretilen soğuk plazma cihazlarının fiziksel parametreleri, deney koşulları ve üzerine uygulanan organizmalar nedeniyle farklı risklerin değerlendirilmesi için standart risk analizleri gereklidir [6]. Özellikle dermatolojide terapötik bir araç olarak kullanılan soğuk plazmanın güvenliği mutlaka sağlanmalıdır [12]. Bu başlık altında medikal plazma üretim teknikleri detaylandırılmıştır.

#### **1.1.5.1. Doğrudan medikal plazma sistemleri**

Doğrudan soğuk medikal plazmalarda, uygulamanın yapılacağı canlı doku, plazmayı oluşturan iki elektrik elektrotu arasında konumlandırılarak ya da canlı dokunun elektrot olarak kullanıldığı sistemlerdir. Doğrudan soğuk medikal plazmaları kapsayan yöntem olarak uygulamanın yapılacağı canlı dokusu bir elektrotu temsil eder ve akımın çoğu canlı doku üzerine geçmektedir. Doğrudan yöntem, atomlar, moleküller ve ultraviyole radyasyon gibi plazma tarafından üretilen ve bol miktarda canlı parçanın canlı dokuya ulaşmasını ve onunla etkileşime girmesini sağlamaktadır. Bu aktif parçacıklar  $O_3$ ,  $NO$  ve  $OH^-$  serbest radikallerini içermektedir [15]. Ancak doğrudan yöntemin temel özelliği, elektronlar, negatif ve pozitif iyonlar gibi canlı dokuya ulaşabilen bol miktarda yüklü parçacık içermesidir. Doğrudan plazma kaynakları kullanılarak birçok araştırma yürütülmektedir. Mevcut araştırmalar ağırlıklı olarak DBD ve kayan elektrot dielektrik bariyeri deşarjı (floating electrode dielectric barrier discharge, FE-DBD) üzerine olmaktadır. Bu tip doğrudan medikal plazma sistemleri homojen olarak plazma üretir ve yüksek konsantrasyonlarda plazma kaynaklı türler içermektedir. Bu türlerin fazla olması hücreye etki etme konusunda oldukça kolaylık sağlamaktadır. Doğrudan soğuk plazma üretimi ile yüksek konsantrasyondaki yüklü parçacıkların üretilmesi, termal olmayan plazmanın etkilerini kontrol etme imkanı vermektedir. Bu doğrudan plazma teknolojilerinin bir başka avantajı, plazma kompozisyonunun diğer kaynaklardan daha kolay kontrol edilebileceğidir. Bu tip

plazma üreten sistemlerin en önemli dezavantajı ise, hücrelere uygulama sırasında az çok sabit bir mesafeye ihtiyaç duyulmasıdır. Uygulamanın yapılacağı alanın küçük olması bu mesafe problemini çözebilmektedir. Bu nedenle uygulamanın yapılacağı alan daha küçük olacak şekilde seçilmektedir [9].

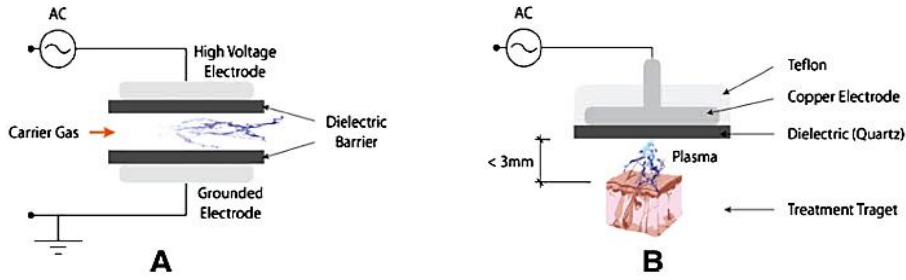
### **Dielektrik bariyer deşarjı (DBD)**

DBD yöntemi 1857 yılında Siemens tarafından gerçekleştirilen bazı deneyler sonucu olarak ortaya çıkmıştır [12]. DBD 'sessiz deşarj' olarak da adlandırılmaktadır ve uzun bir geçmişi vardır. Esas olarak ozonizer (ozon üretim amacıyla geliştirilen cihaz) olarak kullanılmıştır. Genelde, DBD en az biri dielektrik malzeme ile kaplanmış iki elektrottan oluşmaktadır. İşlem uygulanması sırasında taşıyıcı gaz, paralel iki elektrot yüzeyi arasında iyonize plazma oluşturmak için hareket etmektedir. Kullanılan elektrotlardan bir tanesi, yüksek voltaj gönderilen bir elektrottur ve diğeri toprak elektrottur [12]. Bu işlemde soğuk plazma oluşturmak ve gerekli deşarj üretmek için yüksek voltajın uygulanması gerekmektedir. AC, kilovolt (kV) seviyelerinde değişen yüksek voltaj ve (megahertz, MHz) seviyelerinde değişen frekans değerleri kullanılarak iki elektrot arasında bir plazma boşalması oluşmaktadır. Dielektrik malzeme oluşan elektrot elektrik akımını sınırlar, böylece yaylanma yani ark oluşumu önlenmektedir. Sonuç olarak, termal olmayan yani soğuk deşarj üretilir. Bu sistemlerde güç tüketimi 10 ile 100 watt (W) arasındadır [12]. Bir veya her iki elektrottaki bir dielektrik bariyer deşarj uygulaması, yüksek frekans gücü ile birlikte flamaları baskılayabilir ve önleyebilir. DBD kaynaklarında farklı uygulamalar için kullanılan çok sayıda farklı tasarım, elektrot şekli ve dielektrik bariyer bulunmaktadır [15].

Yapılan çalışmalar doğrultusunda Fridman et al. hareket edebilen DBD elektrot geliştirdi ve böylece bu sistem kaydırılabilir elektrotlu dielektrik bariyer deşarjı (FE-DBD) olarak adlandırılmıştır [12]. Bu orijinal DBD' ye benzer olarak yalıtımlı yüksek voltaj elektrot ve aktif bir elektrot olarak iki farklı elektrottan oluşur [9]. FE-DBD ve DBD arasındaki temel fark ikinci elektrot topraklanmamış; bu aktif anlamı ikinci elektrot canlı doku veya kültür ortamı olabilmektedir. FE-DBD iki elektrot arası mesafenin (<3mm) olması, yeterli deşarjın sağlanabilmesi için gerekmektedir [12].

Bu tip doğrudan medikal plazma sistemlerinde uygulamadan kaynaklı olarak üretilen plazma, canlı doku üzerine doğrudan temas edeceği için bu aralıkta plazma ışınması sırasında oluşan yüklü parçacıklar, reaktif türler ve UV fotonları birçok yapı hedef dokuya rahatlıkla ulaşarak etkileşime girmektedir. FE-DBD medikal plazma sistemi ile geniş yüzey alanları

kolayca tedavi edilebilmektedir [12]. Bu sistemlerde olabildiğince düz yüzey tercih edilmektedir [15].



Şekil 1.2.A) Dielektrik Bariyer Deşarjı (DBD) ve B) Yüzen Elektrot Dielektrik Bariyer Deşarjını (FE-DBD) sistem gösterimi [12]

### **1.1.5.2. Dolaylı medikal plazma sistemleri**

Dolaylı soğuk medikal plazma sistemlerinde plazma, iki elektrot arasında üretimi gerçekleştirilerek, daha sonra canlı doku ve ya kültür ortamı üzerine uygulanmaktadır. Oluşturulan plazma bir cihaz ya da bir taşıyıcı gaz ile difüzyon yoluyla uygulamanın yapılacağı doku üzerine taşınmaktadır. Bir taşıyıcı gazın kullanılması uygulanan doku üzerinde modifikasyona izin vermektedir. Dolaylı soğuk medikal plazma sistemlerini kapsayan bu yöntem, plazma parçacıklarında üretilen yüklü olmayan atomların ve moleküllerin, canlı dokuların yüzeyine az sayıda ulaşan yüklü parçacıkların oluşturduğu akışı içermektedir [15].

Dolaylı soğuk medikal plazma sistemleri, uygulama yapılan yüzeyin plazma cihazından çok uzak bir mesafede görülebildiği durumlarda kullanılmaktadır. Dolaylı plazma sistemleri ince plazma iğnelerinden, plazma jetlerden ve büyük boyutlu plazma meşalesine kadar çeşitli uygulamalar için üretilmektedir. Bu nedenle dolaylı medikal plazma sistemlerinin, yapılan uygulamalar için plazma üretim boyutu çok esnektir. Bu tip soğuk medikal plazmaların dezavantajları ise dolaylı kaynaklarda üretilen plazma daha az kontrol edilebilir ve plazma üretilmesi sonucu meydana gelen türlerin konsantrasyonları, doğrudan medikal plazma sistemlerine oranla daha düşük olmaktadır [9].

### **Plazma jet**

1990'lı yıllardan beri yüzey işleme ve özellikle dekontaminasyon için plazma jetlerine artan ilgiden dolayı çok farklı uygulamalar için farklı özelliklere sahip çok sayıda plazma jetleri, örneğin plazma kalemi, plazma iğnesi, atmosferik basınçlı plazma jet (atmospheric pressure plasma jet, APPJ) literatürde tarif edilmiştir [12]. Yapılan tasarımların

hepsi boyut, çalışma gazı, uygulanan voltajın sıklığı, vb. parametreler açısından farklılık göstermektedir [15]. Kullanım kolaylığı ve ayarlanabilir özellikte olmalarından ötürü dolaylı soğuk medikal plazma sistemleri diğer plazma üretim yöntemlerine kıyasla daha çok tercih edilmektedir. Bu tip dolaylı medikal plazma sistemleri, küçük boyutlu ve plazma üretim ünitesinin hafif olmasından dolayı hızlı kullanım sağlar ve bununla birlikte üç boyutta harekete olanak vermektedir. APPJ olarak tasarlanan plazmalar ayrıca belirli bir alan üzerinde hareket ettirilerek büyük ölçekli alanlarda da tedavi seçenekleri sunulmaktadır [16]. APPJ kullanılırken cihaz ile tedavi edilecek alan arasındaki mesafe kritik değildir. APPJ sistemlerinin canlı yüzeye uygulanmaları sırasında üretilen aktif maddeler canlı doku ile temas etmeden, plazma elektrotunun hareket ettirilmesi ile yüzeye taşınmaktadır. Bununla birlikte APPJ sistemleri, daha büyük alanların tedavisi veya homojen özellikte olmayan bir alana uygulanabilmektedir. Özellikle medikal alanda gerçekleştirilen uygulamaların büyük çoğunluğu atmosferik basınçlı plazma jetlerdir. Bu sistemlerde plazmalar iki elektrot arasında üretilmektedir ve elektrotların uç kısmında bulunan ağız kısmından, üretilen bu plazmanın akışı gerçekleşmektedir [17].

Bakterilerin inaktivasyonu işlemleri için genellikle kullanılan soğuk medikal plazma sistemi, APPJ sistemleridir. APPJ iki koaksiyel elektrottan oluşur elektrotların aralarında bir besleme gazı olarak (He, O, O karışımları, ve diğer gazlar) yüksek oranda akar. Üretilen bu sistemler de genel olarak radyo frekans (radio frequency, RF) 13-27 MHz frekans değerlerine sahip olacak şekilde, RF gücü 50-100 W arasında değişmektedir. Bu parametrelerin uygun tasarım ile birleştirilmesi bir plazma deşarjına neden olmaktadır. Üretilen reaktif türler iki elektrot arasından yüksek hızla çıkararak canlı dokuda tedavi edilecek dokuya ulaşır. APPJ çeşitli mikro organizmaların inaktivasyonu için kullanılmıştır [10],[12].

RF APPJ'lerin üretimi sırasında güç kaynağı parametresi değiştirilerek DC ile çalışan medikal plazma cihazların da üretimi gerçekleştirilmektedir. DC kullanılarak üretilen plazmalar ilk kez 1960' ların sonunda ve 1970' lerin başında William Schrenk tarafından geliştirilmiştir. Bu tip üretilen plazmalar yine iki elektrot arasına taşıyıcı gazın uygulanması sonucunda yoğun elektrik alana maruz kalan gaz moleküllerinin yüksek enerji kazanarak, gaz karışımı ile hava temas ettikleri zaman reaktif türler içeren plazma yapısı oluşturmasıyla sağlanmış olmaktadır. Darbeli ve doğru akımla çalışılan plazma jetler daha çok mikro boyutta veya plazma kalemi olarak kullanılmaktadır. Zhu et al. yaptığı çalışmada DC, soğuk atmosferik basınçlı bir plazma mikrojet üretimi gerçekleştirilmiştir. Sistemde çalışma gazı olarak He ve O gazları karışımı kullanılmış olup, plazma oluşumu için uygulanan elektrik

akımı olarak 5-40 mA arasında çalışılmıştır. O konsantrasyonuna göre birbirinden farklı olan bazı etkiler saptanmıştır. Üretilen mikrojet sistemi kendiliğinden darbeleri mod ve normal modlar arası geçiş sağlayabilmektedir [18]. Son yıllarda üretimi gerçekleştirilen ve medikal alanda kullanımı gittikçe artmakta olan yeni bir APPJ sistemi bulunmaktadır. Bu APPJ sistemleri bazı farklı özelliklere sahip olup bu sistemlerin elektriksel ve mekanik olarak karakterizasyonları bazı çalışmalarca gerçekleştirilmiştir [19],[20]. Plazma kalemlerle ilgili uygulamalar plazma kalemler adlı başlık altında detaylı olarak sunulmuştur.

### **Plazma meşalesi**

1800 yıllarda, Vasilii Petrov ile Humphry Davy, havada oluşan ark deşarjlarını araştırmaya başlamıştır. Bir ark, ark voltajında çalışabilen bir akım kaynağına bağlı iki elektrotun ayrılmasıyla başlatılabilmektedir. Davy ve Petrov, Alessandro Volta tarafından sadece 1799'da icat edilen elektrokimyasal hücre yığınlarını, bir yayı belirli bir süre sürdürmek için yeterli akım sağlamak için kullanmıştır [21]. Plazma meşaleleri, yönlendirilmiş bir plazma akışı oluşturmak için bir cihazdır. Plazma meşaleleri hem sıcak hem soğuk plazma olarak üretilebilmektedir. Ancak medikal alanda kullanılan plazma meşaleleri daha çok soğuk plazma üretimine dayalı olmaktadır. Plazma meşaleleri atmosferik ortamda DC, AC, RF ve diğer deşarjlarla farklı kombinasyonlar oluşturarak üretilebilmektedir [21].

DC plazma meşalelerinde iki elektrot arasına uygulanan elektrik alan sonucunda yüksek enerjili plazma hali oluşturularak plazma elektrotların bir ucundan akış olarak çıkmaktadır. DC plazma meşalelerinde, taşıyıcı gaz örneğin O, N, Ar, He, hava veya hidrojen (H) olabilmektedir. Plazmada kullanılan elektriksel alanın yoğunluğu artırılarak oluşan plazma miktarı ve şiddeti artırılabilir veya elektrik alan yoğunluğu azaltılarak plazma miktarı ve şiddeti azaltılabilmektedir. Gerçek bir plazma meşalesinin oluşturduğu plazma akışı en fazla birkaç santimetre (cm) uzunluğundadır. Üretilen plazmanın kalitesi, yoğunluk, sıcaklık ve sistem gücü ile belirlenebilmektedir. Bu tip medikal plazma üretim tekniği, daha geniş yüzeylerde kullanım amacıyla geliştirilmiştir. Plazma meşalelerinin birim hacimdeki enerji yoğunluğu  $10^7$ - $10^9$  J.m<sup>-3</sup> ve birim hacimdeki elektron yoğunluğu  $10^{22}$ - $10^{25}$  m<sup>-3</sup> aralığında olmaktadır [21]. Medikal alanda en yaygın olarak kullanılan soğuk plazma meşalesine örnek olarak mikrodalga ile çalışan plazma meşalesi olan Microplaster Alpha - Adtec Technology Co. Ltd. şirketi ile işbirliği içinde geliştirilmiştir. Özellikle kronik enfekte yaralardan muzdarip hastalarda rastgele klinik çalışmalarda kullanılan ilk plazma cihazı

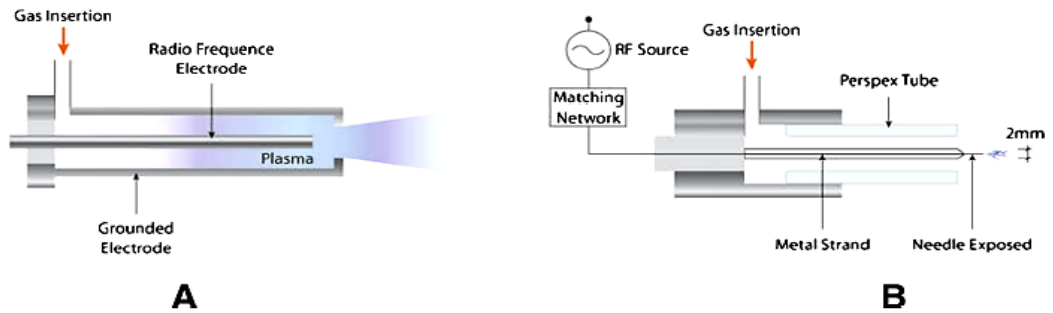


olmuştur. Üretilen sistem yüksek verimli bir plazma çıkışı elde etmek için tasarlanmış olup plazma ortamla temas ettiğinde hava ile ilgili çeşitli kimyasal bileşenler üretmektedir [22].

L'èveill'e et al. tarafından gerçekleştirilen plazma meşale çalışmasında RF kullanılarak üretilen minyatür düşük güç atmosferik basınç kızdırma deşarjının plazma meşalesi olarak tasarımını içermektedir. Kapasitif olarak bağlanmış darbeli RF 13.56 MHz frekans değerinde uygulanmış He ve O plazma meşalesi, iki kılcal elektrot arasına uygulanan gaz karışımı sonrasında elde edilen soğuk plazma tekniğine dayanmaktadır. Plazma meşalesi 1 ila 5 W arasında değişen güç seviyelerinde kullanılmıştır. 220 Vpp gerilime sahip sistemde plazma oluşturan gaz oranları, elektrik özellikleri etkileyerek farklı cilt dokuları ve hücrelerde kullanılma imkanı sunmaktadır [23]. Yonson et al. tarafından yapılan çalışmada, Petri kabındaki hücreleri ayırmak için minyatür bir atmosferik basınç kızdırma deşarj plazma meşalesi kullanılmıştır. Plazma uygulama öncesi ve sonrası ayrı agarlara ekim yapılmıştır. Plazma işlemi, temas açısını 93°'den 35°'ye düşürülmüştür ve hücre iyileşmesi artırılmıştır. Sinyalin görev döngüsü % 10'a ve 100 hertz (Hz) olana kadar modülasyon frekansında, voltaj ve akım sırasıyla ~800 (tepeden tepeye voltaj, Vpp) ve ~600 (tepeden tepeye miliamper akım, mApp) ayarlanmıştır [24].

### **Plazma iğnesi**

Plazma iğneleri plazma jetlerin üretilmesi ile birlikte zamanla geliştirilerek daha hassas uygulamalar için kullanılabilir hale getirilmesi ile ortaya çıkmıştır. Yapılan çalışmalar oldukça yeni olmakla beraber ilk kez 2002 yılında, Stoffels et al. minyatür atmosferik bir plazma jeti yaratılmış olup bu yapıyı plazma iğnesi olarak adlandırmış ve 2004 yılında da yeni bir versiyon oluşturmuşlardır. Plazma iğne ile üretilen ışımaya 2 milimetre (mm) olup 13.05 MHz'de frekansa sahip olup, RF gücü 10 miliwatt (mW) olup iğneye birkaç watt uygulanmıştır. Bu küçük boyutlar hassasiyet sağlamaktadır [25].



Şekil 1.3. Atmosferik Basınç Plazma Jet ve Plazma İğne Şeması. A) APPJ şematik gösterimi B) Plazma iğne şematik gösterimi [12]

Plazma iğnesi bir tür soğuk atmosferik kızdırma deşarjı olarak kabul edilmekte ve tek elektrotlu bir konfigürasyona sahiptir. Bu tip plazmanın önemli özellikleri oda sıcaklığına ve atmosferik basınca yakın çalışması, düzensiz yüzeylerin işlem görmesine izin vermesi ve küçük bir penetrasyon derinliğine sahip olmasıdır. Bu özellikler iğneye biyomedikal alanında kullanım için büyük potansiyel sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda özellikle küçük olmasından dolayı farklı bölgelere ulaşılabilir olması hedeflenmiştir. Plazma iğnesi, işlenmiş veya komşu hücrelere nekroz yapmadan bakteriyel dekontaminasyon ve lokalize hücre çıkarma yeteneğine sahiptir [26].

### **Plazma kalemi**

Plazma kalemi olarak adlandırılan sistem de APPJ'nin bir cinsi olarak kabul edilmektedir. Bu tip sistemlerin plazma iğnelere göre daha kalın uca sahip olmalarıdır. Bu nedenle daha geniş yüzeylerde kolaylıkla uygulanabilmektedir. Bu tip sistemlerde de atmosferik basınçta inert gaz uygulaması yapılmaktadır. Soğuk medikal plazma üretimi amacıyla kullanılması olarak kullanılması bazı ısıya duyarlı hücreler için uygun tedavi koşulları oluşturmaktadır. Üretilmekte olan bu soğuk plazmalar dokunulabilir, elektriksel olarak güvenlidir [12] ve herhangi bir ısınma veya cilt dokusunda acı hissi vermemektedir [15].

Yapılan çalışmalarda darbeleri DC, RF ve mikrodalga gücünü içeren çeşitli güç sürüş yöntemleri kullanılmıştır. Ek olarak, tek elektrottan, silindirik bir dielektrik gövdenin dış duvarı etrafına sarılmış iki halka elektrotlara ve merkezi delikli dielektrik disklerle bağlı iki halka elektrotlara kadar çeşitli elektrot konfigürasyonları kullanılmıştır [27]. Laroussi et al. kullanım kolaylığı sağlaması açısından minyatür bir plazma jet olan plazma kalemi geliştirmişlerdir. Plazmayı oluşturmak için elektrotlar arasına yüksek voltaj uygulanmış ve bu işlem sırasında silindirik yapı içerisinden gaz akışı gerçekleşmiştir. Yüksek voltaj bir güç kaynağı tarafından sağlanmaktadır. Elektrotlara elektrik gücü yüksek voltajlı bir darbe jeneratörü tarafından sağlanmıştır. Bu darbe üreticine bir DC kaynak tarafından değişken çıkışlı gerilim beslemesi ile yüksek voltaj verilmiştir [28].

Piyasada bulunan tedavi amaçlı kullanılan ve APPJ özelliklerine sahip olan bir sistem ise kINPen 09 olup INP Greifswald, Almanya'da üretilmiştir. Ürün AB tüketici güvenliği, sağlığı veya çevre ile buluştuğunu onaylayan CE işaretine sahiptir. Bu ürünün bir diğer modeli ise kINPen MED, olarak tanımlanmıştır. Geçmişten günümüze birçok versiyonda plazma kalem yapıları bulunmaktadır. Reuter et al. tarafından yapılan çalışmalarda bu plazma kalemlerin özellikleri detaylı olarak incelenmiştir [29]. Bir diğer çalışma ise Slavicek

et al. tarafından gerçekleştirilmiştir. Analitik kimya çalışmaları için alternatif uyarma kaynağı olarak RF plazma kalem gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada plazma kalemine ait parametreler optik emisyon spektroskopisi ile hesaplanmıştır [30].

### **1.1.5.3. Doğrudan ve dolaylı medikal plazma sistemlerinin karşılaştırılması**

Soğuk medikal plazma sistemleri bazı özellikler açısından benzerlikler bazı özellikler açısından farklılık göstermektedir. Doğrudan ve dolaylı medikal plazma sistemleri, plazma bileşenlerinin konsantrasyonları plazmanın özellikleri açısından kontrol edilebilmektedir. Dolaylı yapılan soğuk medikal plazma uygulamalarında özel uygulamalar için istenen plazma bileşimleri elde edilebilir ve istenilen reaktif türler de kullanılabilir. Tablo 1.1.' de iki sisteme ait karşılaştırılan temel özellikler sunulmaktadır [3].

Tablo 1.1. Doğrudan ve dolaylı plazmaların karşılaştırılması

<b>Özellikler</b>	<b>Doğrudan Plazma</b>	<b>Dolaylı Plazma</b>
<b>Üretim Yöntemleri</b>	Dielektrik bariyer deşarjı ile dokuya karşı uygulanır.	Bir cihazda üretilen deşarj ve gaz akışı ile cilde akış sağlanır.
<b>İyonize Olan Gaz</b>	Ortamdaki hava	Plazma ve Ortamdaki hava
<b>Doku Üzerine Uygulanan Plazma Yoğunluğu</b>	Yüksek	Düşük
<b>Gaz Sıcaklığı</b>	Oda sıcaklığı	Oda sıcaklığından daha yüksek sıcaklık
<b>Uygulanan Doku veya Kültür Ortamına Olan Mesafe</b>	Milimetre	Milimetre ve santimetre
<b>Oluşturulan Ultraviyole Radyasyon</b>	Zayıf radyasyon etkisi vardır. Baskın olarak UVA (UVA2: 320–340 nm; UVA1: 340– 400 nm) ve UVB, UVB (320–280 nm)	Güçlü radyasyon etkisi vardır. UVA (UVA2: 320–340 nm; UVA1: 340– 400 nm) ,UVB (320–280 nm) ve UVC (280 nm üzeri)
<b>Oluşturulan Reaktif Gaz Türleri</b>	Plazma içerisinde üretilir.	Plazma ve hava karışımı ile üretilir.
<b>Oluşturulan Elektriksel Akım</b>	Üretilir.	Üretilmez.

Doğrudan ve dolaylı medikal sistemlerinde uygulama mesafesi, kullanılan gaz çeşitleri, oluşturulan UV radyasyon değerleri benzerlik göstermektedir. Ancak temel olarak

bu iki sistemde önemli bazı farklılıklar bulunmaktadır. Üretim yöntemleri açısından doğrudan medikal plazma sistemleri dielektrik bariyer deşarjı yöntemi ile üretilirken dolaylı medikal plazma sistemleri ise plazma jet, plazma meşalesi, plazma kalemi veya plazma iğnesi şekillerinde üretilmektedir. Bununla beraber doğrudan medikal plazma sistemlerinde iyonize olan gaz ortamdaki hava iken dolaylı medikal plazma sistemlerinde üretilen plazma ve ortamdaki havada iyonize olan gaz durumundadır. Doğrudan medikal plazma sistemlerinde uygulanan plazma yoğunluğu yüksektir çünkü doğrudan plazma da canlı doku bir elektrot olarak kabul edilir ancak dolaylı medikal plazma sistemlerinde iki elektrot arasına uygulanan gazdan oluşan akış canlıya uygulanır. Bu nedenle doğrudan plazmada canlı üzerine uygulanan reaktif parçacık sayısı dolaylı plazmaya göre oldukça fazladır. Doğrudan medikal plazma sistemleri oda sıcaklığın da uygulanabilirken dolaylı medikal plazma sistemleri oda sıcaklığından daha yüksek sıcaklıklarda üretilmektedir. Oluşturulan reaktif türlerin üretim yerleri doğrudan medikal plazma sistemlerinde kullanılan gazın cinsinden kaynaklı, dolaylı medikal plazma sistemlerinde hem hava hem de kullanılan gaz cinsinden kaynaklıdır. Doğrudan medikal plazma sistemlerinde elektriksel akım üretilmez iken dolaylı medikal plazma sistemlerinde üretilmektedir.

#### **1.1.5.4. Hibrit soğuk medikal plazma sistemleri**

Gelişen teknoloji ile birlikte hem dolaylı hem de doğrudan plazmaların avantajlı olan noktaları bazı ortak sistemlerde birleştirilmektedir. Bu teknolojilere örnek olarak yüzey mikro deşarj (surface micro-discharge, SMD) teknolojisi örnek verilmektedir. Bu tip medikal plazma sistemleri çok sayıda örgü elektrot üzerinde ve topraklanmış bir tel yardımıyla nanoyapıda plazma oluşturabilen ve plazmaların mikro boyutta deşarjının gerçekleşebildiği bir teknolojidir. Plazma sistem yapısında yer alan kablolu ağ şebekesine göre daha küçük bir elektrik direnci sayesinde, oluşturulan akım hedef alandan geçmemektedir. Böylece güvenli bir kullanım sunmaktadır [9].

SMD, sürekli bir yüksek voltaj elektrotu, yalıtkan bir katman ve topraklanmış, yapılandırılmış bir elektrottan oluşan esnek, ölçeklenebilir bir teknolojidir. Yüksek voltaj uygulanarak, yapılandırılmış elektrot üzerinde mikro deşarjlar sadece birkaç milimetre uzunluğunda üretilir. Bu mikro deşarjlar, plazma kaynağının yapısal şeklini veya çalışma parametrelerini (frekans, voltaj) değiştirerek değiştirilebilen bir dizi plazma bileşeni üretir [31]. SMD teknolojisi en yeni plazma kaynak nesillerinden biridir. Genel olarak SMD elektrotu, güçlendirilmiş düzlemsel elektrot iki elektrot arasında dielektrik levha ve ile birlikte zımparalanmış topraklanmış elektrot olmak üzere üç katmanlı bir yapıdan oluşur.

Elektrikli düzlemsel elektroda yüksek voltaj sinyali uygulayarak, soğuk plazmayı üreten elektrotta yüksek bir elektrik alanı üretilir. Herhangi bir deşarja neden olmaması amacıyla güç uygulanan düzlemsel elektrot tamamen kaset kullanılarak kapsüllenmiş veya bir yalıtımla kaplanmıştır. SMD teknolojisinin avantajı, homojen olmasıdır. Çünkü herhangi bir özel gereksinim olmadan, ortam havasında bile deşarj voltajı dalga şekli kolayca üretilebilir. Gerilim sinyalleri tipik olarak belirgin frekans aralığına (birkaç Hz ve onlarca kHz'e) sahiptir. AC uygulanan SMD' lerde ise geniş alanlı homojen SMD plazma üretmek için sadece birkaç kV'lık genlik değere sahip gerilimler gerekmektedir. Daha ince dielektrik plakaları kullanma arıza gerilimini önemli ölçüde azaltabilir ve bu nedenle plazma yoğunluğunu artırma sağlanabilir [31].

SMD' lerde güç aktarımının yapıldığı düzlemsel elektrot için ise , bakır alaşımli olanların iyi bir seçenek olduğu ortaya çıkmıştır. Ancak nemli bir ortamda uzun süre uygulama sırasında erozyon veya biyolojik numunelerle doğrudan temas halinde kullanıldığında kontaminasyonu önlemek için tamamen kapsüllenmelidir. SMD elektrotu normalde plastik bir kutuda veya tüpte bulunur, ancak plazma tarafından üretilen reaktif türler erozyona neden olur. Bu nedenle plastik malzemelerin direkt olarak plazmaya maruz kalan kısımları için teflon malzemeler kullanılır. Bu sistemlerin en önemli avantajları ise bu teknoloji ölçeklenebilir olmasıdır, böylece esnek ve uygun maliyete sahip olmaktadır [9].

Son zamanlarda medikal alanda kullanılmaya başlanan ve zamanla yaygınlaşan bir hibrit soğuk plazma teknolojisi olan FlatPlaSter ve MiniFlatPlaSter (Adtec Plasma Technologies Co. Ltd) üzerinde çalışmalar devam etmektedir. FlatPlaSter sistemi bir adet SMD elektrotu ( $10 \times 13 \text{ cm}^2$ ) içermektedir ve cihaz boyutları özellikle biyolojik olarak tasarlanmıştır. SMD elektrotu ve örnek tutucu plastik olan polioksümetilen bir kutunun içine yerleştirilmiş ve şeffaf kapakta kapalı koşullar elde etmek için plazma tedavisi canlıya veya kültür ortamına bu odadan uygulanmaktadır. Ayrıca, SMD elektrot yüksekliği plazma deşarjına maruz kalacak numuneye temas mesafesini değiştirmek için ayarlanabilmektedir [32]. Maish et al. tarafından yapılan çalışmalarda kullanılan bu sistemlerde bakteri inaktivasyonu için verim sağlanmıştır [33],[34].

### **1.1.6. Medikal plazmaların etki mekanizması ve kullanım alanları**

Soğuk atmosferik medikal plazma sistemleri kullanıldıkları uygulamaya göre etki mekanizmaları bulunmaktadır. Temel etki mekanizmasında ilk olarak , reaktif oksijen ve azot türlerinin (Reactive oxygen and nitrogen species, RONS) rolü incelenebilmektedir. Plazma ile reaktif oksijen türleri (reactive oxygen species, ROS) ve reaktif nitrojen türleri

(reactive nitrogen species, RNS) arasındaki ilişkinin ardındaki mantık basittir: ROS ve RNS, plazmanın üretimi sırasında gerçekleşen kimyasal proses sonucu oldukça büyük miktarda sentezlenmektedir. Bu üretilen türler özellikle canlı dokuya uygulandığında aktif ajan olarak biyolojik rol oynamaktadır. Medikal plazma üretimi ile beraber var olan bu kimyasal türler dokulara uygulandığında endojen olarak yaratılan türlere (hücreler / organizmalar gibi) benzer şekilde işlevlerini gerçekleştirmektedir. Bu süreç içinde bu kimyasal reaktif türler bazı biyolojik proseslere etki etmektedir. Üretilen türler canlı hücreler içine taşınacak ve hücre içi dengeyi etkileyecek süreçlere neden olmaktadır [35]. Plazma üretilmesiyle birlikte meydana gelen ROS ve RNS yapıları çoğunlukla enzimatik sürece etki etmektedir. Örneğin bir ROS olan  $O_2^-$  süperoksit anyonu, üretilen elektronların taşınma süresince canlı hücrenin mitokondrisinde sentezlenir ve hücre içi kimyasal proseslere destek vermektedir. RONS içeren kimyasal reaksiyonlar genellikle bir elektronun transferini içerecek şekilde sınıflandırılır, bu olay ayrıca oksidasyon azaltma ('redoks') olarak da bilinmektedir. Örneğin, bir ROS çeşidi olan  $O_2$  daha az elektronegatif özellikteki elektronları yakalar ve ortamın oksidasyon durumunu artırmış olmaktadır. Medikal plazma sentezi sonucu oluşan ROS yapıları genellikle oksijen anyonu ( $O_2^-$ ),  $OH^-$  ve  $H_2O_2$ 'dir [14].

Soğuk medikal plazma sistemleri, uygulama süresi aynı zamanda kullanılan gazın cinsine (ortam havası, Ar, He), soğuk plazma üretim şekline (doğrudan, dolaylı), plazmanın uygulandığı hücre tipine, hücrelerin süspansiyonda mı (immün hücreler) yoksa yapışık hücre tek tabaka olarak mı (örneğin keratinositler, fibroblastlar) işlem görüp görmediğine bağlı olarak farklı sonuçlar vermektedir. Soğuk medikal plazma sistemleri steril edici, uyarıcı ve tedavi edici amaçlarla kullanılabilir [35]. Kullanım amacına göre soğuk medikal plazmalar kısa uygulama süreleri ve düşük plazma dozu ile bazı uyarıcı etkilere neden olmaktadır. Bu tip soğuk medikal plazma uygulamaları hücre proliferasyonunun ve hücre sel göçün artmasına, aynı zamanda hücre sel DNA onarımının desteklenmesi sağlanabilmektedir. Soğuk medikal plazma sistemlerinin uzun uygulama süreleri ve yüksek plazma dozu ile öldürücü etkilere neden olmaktadır. Bu tip soğuk medikal plazma uygulamaları apoptoz ile hücre ölümü, hücre sel proliferasyonun durması, hücre sel DNA hasarı meydana gelmektedir [35]. İlk reaksiyon işlemleri yara iyileşmesini teşvik etme amaçlı, ikinci reaksiyon işlemleri ise kanser hücrelerini tedavi etmek için kullanılmaktadır [36].

Potansiyel medikal plazma uygulama alanlarının oluşması ile son zamanlarda plazma tıbbı teriminin oluşmasına yol açmıştır. Soğuk medikal plazmalar bu alanlarda kullanılmaktadır. Bu gelecek vaat eden alanın hızlı bir şekilde büyümesi, çeşitli plazma

kaynaklarının oluşturulması ile büyük farklılıklar göstermektedir. Oluşturulan bu farklılıklar, medikal alanda birçok çeşitli uygulamalarda kullanımına olanak vermektedir. Medikal plazma oluşumu sırasında meydana gelen temel etki parametreleri kullanılan gazın cinsi, kullanılan gazın akış hızı, uygulanan gerilim, kullanılan elektrot düzeni gibi birçok parametreye bağlı olmaktadır. Şimdiye kadar medikal plazma cihazları için tanımlanmış standartlar ve normlar bulunmamaktadır. Ayrıca tıbbi uygulamalarda plazmaların güvenli kullanım için herhangi bir genel kural ya da limit oluşturulmamıştır. Plazmaların temel etki parametreleri ise elektrik akımı, UV radyasyonu, reaktif türler ve ısı gibi olası risk faktörleri, medikal plazma tedavisi sırasında uygulanan yüzey için güvenlik amacıyla analiz edilmektedir.

Medikal plazma sistemlerinin tıbbi alanlarda kullanımı birçok farklı uygulama üzerinden meydana gelmektedir. Medikal plazmaların uygulamaları ağırlıklı olarak soğuk atmosferik basınçlı plazma olarak yapılan uygulamalardır. Medikal alanda kullanılan plazmalar ısıya duyarlı metalik veya plastik cerrahi ekipman ve aletlerin sterilizasyonu işlemlerinde kullanılmaktadır [37]. Darbeli veya sürekli olarak uygulanan medikal plazma sistemleri canlı hücrelere ve hücre kültürü ortamında farklı etkiler göstermektedir. Medikal plazma sistemleri aynı zamanda birçok farklı hücre tipi üzerinde uygulamalara sahiptir. Yapılan çalışmalarda üzerinde çalışılan farklı hücre tipleri örneğin. epitel [38], bağışıklık [39] hücreleri gibi birçok hücre tipinde birbirinden farklı sonuçlar gözlemlenmiştir. Medikal plazma uygulamaları, egzama, kaşıntı ve ağrı gibi rahatsızlıklarda, iktiyoz veya epidermal bariyer defekti olarak adlandırılan yara dokuları üzerinde kullanılmıştır [40]. Yara dokusu üzerinde yapılan in vivo ve in vitro deneylerde kaşıntı, antimikrobiyal, antienflamatuar, doku uyarıcı, kan akışını arttıran ve proapoptotik etkiler gösterilmiştir ve şimdiye kadar patojenlerin plazma tedavisine karşı direnci gözlenmemiştir [40].

Soğuk medikal plazma sistemlerinin, doğal bağışıklık sistemini uyararak canlılarda enfekte olmuş yaraları tedavi sürecinde kullanımı mevcuttur. Soğuk medikal plazmalar akut veya kronik yaraların iyileşmesine katkı [41][42][43][44][45][46] ve iyileşme sürelerinin kısaltılması amacıyla [47][48], dermatolojide plazma dezenfekte edici kullanımı [49], cilt patojenlerinin doğrudan tedavisi için [50] düşük sıcaklıkta plazma kullanımı etkili olmakla beraber plazma teknolojisinin bu alanlarda kullanımı ilgi çekmektedir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise diyabetik yaralar [51], yanık yarası [52], ülser yarası[53] ve cilt yaralarında [54] alternatif tedavi amaçlı kullanılmıştır.

Soğuk medikal plazmanın in vivo uygulamalarda immün sistemin uyarılmasını sağladığı yapılan araştırmalarda tespit edilmiştir. Bağışıklık sistemini uyarıcı etki yapmanın

yanısına soğuk medikal plazma sistemleri aynı zamanda kanser hücreleri üzerinde gerçekleştirilen literatürde çalışmalar yer almaktadır. Miller et al. yaptığı çalışmada soğuk atmosferik plazma sistemi kullanılarak kanser hücrelerini hedef alarak adaptif bir bağışıklık sistemini uyarıcı özellikte olup kanser hücrelerinin bağışıklık sistemine zararlı olan hücreler olarak immünolojik hafızaya kaydedilmesini sağlayarak ve olan kanser hücrelerinde hücre ölümünü indüklemeye etki edebileceğini göstermiştir [76]. Atmosferik basınçta üretilen medikal plazmalar, kanserde mevcut tedavi yöntemlerini tamamlayabilen ve diğer terapilerle birleştirildiğinde dirençli kanserlere karşı seçiciliklerini ve etkinliklerini artırabilecek umut verici bir tedavi olarak ortaya çıkmaktadır. Üretimde daha fazla optimizasyon yapılması ile plazma tedavisinin uygulanması, plazma etkin terapinin, yüksek dirençli tümörlerin seçici olarak iyileştirilmesi için bir araç olarak olgunlaşma potansiyeli yüksek olmaktadır [55]. Plazma onkolojisi, yani tümörlerin tedavisi için soğuk atmosferik plazma kullanımı plazma tıbbında yeni bir alandır [56]. Onkolojik alanda, kanser hücreleri üzerinde yapılan çalışmalar çalışılan hücre çeşitlerine göre de değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda baş ve boyun kanseri [57][58][59], prostat kanseri [60][61], pankreas kanseri [62], meme kanseri [63], cilt kanseri [64][65], beyin kanseri [66] gibi farklı kanser gruplarında kanser hücrelerini yok etme ve kanserli dokuları üzerinde küçültme amaçlı bazı çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Yan et al., kanser üzerinde yapılan çalışmalar özetlenerek kimyasal biyolojik olarak etki mekanizmaları detaylandırılarak sunulmuştur [67].

Medikal plazma teknolojisi aynı zamanda hızlı kan pıhtılaşmasını destekleme üzerinde çalışmalar gerçekleştirilmektedir [68]. Tüm bunların yanısıra soğuk medikal plazmaların canlı organizmalara lokal olmayan etkileri olabilmektedir. Bu lokal olmayan etkiler deri altı kan akışı ve kanın O<sub>2</sub> ve iyon içeriğinde değişikliğe neden olabilmektedir. Canlı hücrelerin deri altı kan akışı ve kan O<sub>2</sub> içeriklerinde, soğuk medikal plazmanın plazma jet ve DBD olarak tasarlandığı bazı çalışmalarda uygulamanın yapıldığı bölgeye yakın noktalarda değişiklik olduğu saptanmıştır [14]. Bu lokal olmayan bölgelerde kan akışı ve kanın sahip olduğu O<sub>2</sub> içeriğinde önemli miktarda artış meydana geldiği gözlemlenmiştir. Örneğin, Collet et al. yaptığı in vivo çalışmada He plazma jet sistemi kullanılarak beş farenin cildine gerçekleştirilen işlem sonrasında optik prob aracılığıyla bir lazer doppler cihazı kullanılarak ölçüm yapılmıştır. Zamana bağlı ışıdamaya dayalı ölçüm tekniği ile farelerin kan akımı ölçülmüştür. Bu ölçüm sonucunda cilt yüzeyindeki O<sub>2</sub> basıncının arttığı saptanmıştır. Bu etkinin ilgili bölgeye kan akışının yoğunlaşmasını sağladığı tespit edilmiştir [69]. Dişçilikte de medikal plazma uygulamaları mevcuttur. Bu kapsamda diş beyazlatma [70][71], diş kökü kanal tedavisi ve bölgenin sterilizasyonu [72], diş yapıştırıcı kuvvetini



artırma [73] gibi alternatif kullanımları da mevcuttur. Almoammar et al., termal olmayan medikal plazma ve geleneksel yüzey işleminin ortodontik braketin emayeye yapışma mukavemeti üzerindeki etkisini karşılaştırmıştır [74]. Tüm kullanım alanlarının yanısıra tez çalışması kapsamında soğuk medikal plazma teknolojisinin bakteri üzerindeki inaktivasyon etkileri üzerinde yapılan çalışmalar detaylandırılmıştır.

#### **1.1.6.1. Medikal plazma sistemlerinin bakterilere etki süreci ve bakteriler üzerinde kullanımları**

Plazma, maddenin dördüncü durumu olarak bilinir ve tamamen ya da kısmen iyonize edilmiş gazdan oluşur. Gazın elektriksel deşarjlara maruz bırakılmasıyla termal olmayan veya “soğuk” bir plazma oluşur. Elektrik alanında hızlandırılan yüksek enerjili elektronlar, deşarj bölgesinden geçen gaz moleküllerini iyonize eder, böylece plazma veya kısmen iyonlaşmış gaz akışı oluşturur. Bu işlem, atomların oluşumunu içeren çok sayıda kimyasal reaksiyonu başlatır, kombinasyon halinde mikroorganizmaları etkisizleştirme yeteneğine sahip serbest radikalleri, iyonların oluşmasını sağlar. Bu işlem, karşılaşılan çeşitli mikrobiyal canlıları öldürebilme özelliğine sahip olduğundan dolayı, termal olmayan plazma, aktif olarak sterilizasyon ve dezenfeksiyon amaçlı kullanılmaktadır [37].

Termal olmayan plazmanın bakteriyel sporları öldürme özelliğini kullanan ilk cihaz 1960'lara dayanmaktadır [37]. Bu süreçte soğuk medikal plazma sistemlerinin sterilizasyon amaçlı araştırması iki ana yönde gelişmektedir. Bu yönlerden ilki plazma bölgesi içerisinde sterilizasyon, yani sterilize edilecek nesnelere elektrotlar arasına yerleştirilerek uygulanabilir. Diğer yaklaşımda, plazma jeneratörü ve uygulanan yüzey veya canlı dokunun ortamı fiziksel olarak ayrılır; plazmadan ayrı bir ortamda bulunan mikroorganizmalar, plazma tarafından üretilen aktif türlerden oluşan kaotik karışıma maruz bırakılır. Her iki yaklaşımda da, gazlar tipik olarak plazma tarafından aktive edilmedikçe biyosidal etkiye sahip değildir. Sterilizasyon üzerine yapılan çalışmalarda kullanılan medikal plazma sistemleri, bakteriyel hücre ölümünü en üst düzeye çıkarmak için tasarlanmıştır ve bu nedenle ölümcül yoğunluklara sahip olabilmektedir. Ayrıca, yüzey veya malzeme sterilizasyonu düşük basınç koşullarında yapılabilirken, doku tedavisi ve kültür ortamında bakteri inaktivasyon uygulamaları sadece atmosferik basınçta yapılabilir [13].

Uygun özelliklerde seçilmiş olan bir gaz kullanılarak oluşturulan soğuk medikal plazma, O, OH<sup>-</sup>) gibi ROS veya RNS dahil olmak üzere birçok türde reaktif bileşenleri içermektedir [35]. Literatürde medikal plazma sistemlerinin bakteriler gibi prokaryotik hücre yapılarında plazma uygulamalarına karşı farklı hassasiyetlerini açıklamak için farklı

mekanizmalar önerilmiştir [36]. Birbirinden farklı bakteriler için farklı parametrelerde plazma sistemleri geliştirilmiş ve uygulanmıştır.

Medikal plazma sistemlerinin sahip olduğu en genel özelliklere göre bakteri inaktivasyonu şu şekilde gelişmektedir. Soğuk medikal plazmalar üretimi sırasında ortaya çıkan elektronlar, pozitif parçacıklar, negatif parçacıklar, iyonlar ve serbest radikaller, bakteri hücreleri ile etkileşime girdiklerinde hücre duvarında tahribata neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar kapsamında soğuk plazma uygulaması sırasında peptidoglikan hücre duvarında yer alan kimyasal bağlarda kırılma ve hücre duvarında aşınmalar meydana gelmektedir [77]. Atmosferik soğuk medikal plazma sistemleri uygulandıkları hücrelerde fizyolojik olarak, oksidatif stres olarak bilinen hücresel hasar meydana getirmektedir. Medikal plazma sistemleri sonunda bakteri hücre ölümüne yol açan oksidatif strese neden olabilmektedir. Bakteri hücre zarının kimyasal aşınması veya zar yapısındaki lipid peroksidasyonunun, medikal plazma sterilizasyon çalışmalarında bakteriler için en önemli ölüm nedeni olduğuna inanılmaktadır [77]. Bakteri hücreleri yoğun elektrik alanlarına maruz kaldığında, içerisinde geliştirilen yüksek elektriksel yükten kaynaklanan elektrostatik gerilim nedeniyle bakteri hücre zarı parçalanabilmektedir. Reaktif türlerin varlığı ile bölgesel hasarlar oluşmaktadır. Soğuk medikal plazma yapısında bulunan ROS, DNA, protein ve enzim gibi hayati hücresel biyomoleküller ile etkileşime girererek moleküler yapıya zarar vermektedir. Ayrıca, biyolojik membranların, doymamış yağ asidi peroksidlerinin oluşmasına ve proteinlerdeki amino asitlerin oksidasyonuna, proteinlerinin denaturasyonuna neden olan lipidler ile etkileşimi yoluyla işlevini değiştirebilmektedir [77].

Soğuk medikal plazmalar üzerinden yapılan çalışmalarda, hücreler ve dokular üzerinde uyarıcı veya öldürücü etkilere neden olan soğuk plazma uygulama süreleri ve soğuk plazma dozları açısından farklılık göstermektedir. Birbirinden farklı hücre tiplerinde çalışılması ve farklı soğuk plazma kaynaklarının kullanılmasına ve uygulama süresine bağlı olarak bakteri hücrelerinde, hücre içindeki reaktif O radikallerinin uyarılması, mitokondriyal hasar, hücre canlılığının azalması ve hücre ölümü ile apoptoz ve nekrozun indüklenmesi, hücre çoğalmasının arttırılması veya azaltılması, hücre göçünün arttırılması veya azaltılması ve hücre döngüsü durması ile DNA yıkımı meydana gelmektedir [78]. Tüm bu fizyolojik ve biyolojik etkilerin yanısıra, soğuk medikal plazma ile üretilen ROS veya RNS, uygulandıkları hücrelerde farklılaşmayı, apoptozu tetikleyecek, hücresel bazı temel yapıtaşlarını, örneğin hücre iskeletini ve hücresel bağ dokusunun yapısal bütünlüğünün korunmasını etkileyen çeşitli hücre organellerine de etki etmektedir [78]. Soğuk medikal plazma uygulamalarına bakteri hücreleri çok yüksek doz ile plazma maruz kalma süresi çok

uzun olduğunda hücrenel nekoza neden olmaktadır. Bu nekroz türü, bakteri hücrelerinin şeklini ve iç yapısının korunduğu pıhtılaştırıcı nekroz olarak sınıflandırılabilir. Meydana gelen bu durum aynı zamanda hücrenel sitoplazma sızıntısına, hücrenel hasara, sıvılaştırıcı nekroza neden olmasına yol açmaktadır [10].

Soğuk medikal plazma sistemlerinin sahip olduğu UV radyasyonunun bakterileri öldürdüğü bilinmektedir [13]. Soğuk medikal plazmalar tarafından üretilen UV radyasyonu, özellikle 240-300 nm aralığında olmak üzere DNA hasarına neden olan bilinen bir faktördür. Bu aralıkta oluşan ışınlar güçlü bakteri yok edici özelliklere sahiptir. Ökaryotik hücrelerde, DNA hasarı, lipitlere ve proteinlere ilave bir hasar olmadıkça, doğrudan nekroza neden olmamaktadır. Ökaryotik hücrelerin UV radyasyonuna karşı oldukça dirençli oldukları gösterilmiştir. Tüm bu sonuçlar göz önünde bulundurularak bakteri hücrelerinin inaktivasyonu süreçleri oluşmaktadır ve farklı uygulamalar için kullanılabilir hale gelmektedir.

Wu ve arkadaşları tarafından yapılan mikrojet plazma sisteminde üretilen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yapısının, yoğun bakteri bulunan bir canlı doku üzerindeki bakteri inaktivasyonunu sağladığı ortaya çıkmıştır [79]. Belirli sürede mikroorganizmaların inaktivasyonu oluşturulan plazma tedavisi, bazı memeli hücrelerinin çoğalmasını bile teşvik edebilmektedir [78]. Yapılan bir diğer çalışmada Mahasneh et al. bir bakteri türü olan *Porphyromonas gingivalis* inaktivasyonu için plazma kalem sistemi geliştirmiştir. 8 kV gerilimde, 5 kHz frekans ve darbe süresi 500 nanos olup, taşıyıcı gaz He kullanılmıştır. İn vitro ortamda hazırlanan ortamlarda uygulamalar gerçekleştirilmiş ve %9.5 ve %14.7 oranında bakteri kolonizasyonunun küçüldüğü saptanmıştır [80]. Pedroni et al., ev yapımı bir atmosferik basınç plazma jet cihazı kullanılarak ve kuru hava plazma uygulamalarının, agar plaklarının yüzeyine biriken saf bakteri kültürünün *Escherichia coli* (Amerikan tipi kültür koleksiyonu (American Type Culture Collection, ATCC) 8739) etkisizleştirilmesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Plazma, 30, 60 ve 90 s boyunca yüksek gerilim deşarjı kullanılarak üretilmiştir. Canlı mikroorganizmaların sayısı bir koloni sayma yöntemi kullanılarak belirlenmiştir [81]. Mai-Prochnow et al. yaptığı çalışmada ise gram pozitif ve gram negatif bakteri grupları üzerinde CAPP'ın nasıl etki gösterdiği araştırılmıştır. Farklı arşiv suşularından elde edilen gram negatif bakteriler, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas libanensis*, *Enterobacter cloacae* ve gram pozitif bakteriler *Kocuria carniphila*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis* üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda hücre duvarı kalınlığının bakterilerin CAPP inaktivasyon süreleriyle ilişkili olduğunu, ancak hücre zarlarının ve biyofilm matrisinin de rol oynayacağını göstermektedir [82].

Soğuk medikal plazma sistemleri kapsamında bakteri inaktivasyonu sağlamak amacıyla birçok farklı çalışmada kullanılmıştır. Özellikle enfeksiyon kaynaklı bazı hastalıkları ve yara dokularını tedavi etmek ve iyileşme süreçlerini hızlandırmak amacıyla literatürde çalışmalar görülmektedir. Hastalarda görülen bu mikroorganizma grupları, enfeksiyon etkenlerinin başlıcalarındandır. Yapılan çalışmalarda enfeksiyon nedeni olarak bilinen bazı bakteri grupları üzerinde durulmuştur. Yaygın olarak görülen bu bakteri grupları (tüm ilaçlara dirençli, TİD) *Pseudomonas aeruginosa*, ATCC *Pseudomonas Aeruginosa*, MSSA (Metisiline Duyarlı *Staphylococcus aureus*), MRSA (Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*), TİD *Acinetobacter baumannii*, ATCC *Staphylococcus aureus*, ATCC *Escherichia coli* olarak bilinmektedir. Bu çalışmalarda hastalarda rastlanılan bu bakteri grupları bazı ilaçlara dirençli olup, bu tip bakterilerin etken olduğu enfeksiyonların tedavilerindeki güçlükler nedeniyle yeni, alternatif yöntemlere gereksinim duyulduğu tespit edilmiştir. Tablo 1.2.' de enfekte yara dokularında görülen bakteri türleri ve bu bakterilerin in vitro ve in vivo koşullarda inaktive edilmesi amacıyla kullanılan medikal plazma sistemine ait bilgiler detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 1.2. Bakteri inaktivasyonu amacıyla kullanılan medikal plazma sistemleri

Bakteri Cinsi	Uygulanan Medikal Plazma Tipi	Uygulanan Medikal Plazma Koşulları	Yazar, Yıl, Referans
<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>	<b>MiniFlatPlaSter</b>  <b>Yüzey Mikro deşarjı (SMD)</b>	<b>Gaz Sıcaklığı:</b> 37-40 °C <b>Gerilim:</b> 7 kVpp <b>Frekans:</b> 6.75 kHz <b>Taşıyıcı Gaz:</b> O <sub>3</sub> için 25 ppm, NO için <1 ppm ve NO <sub>2</sub> için <15 ppm <b>UV Dalga Boyu Aralığı :</b> 280-400 nm <b>Güç Yoğunluğu:</b> 0.6 uW/cm <sup>2</sup> <b>Canlıya Uygulama Açısı:</b> 90 °	BECKER, 2018 [32]
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<b>Soğuk Atmosferik Basınç Helyum ve Argon RF Plazma Jeti</b>	<b>Gaz Sıcaklığı:</b> 37 °C <b>Darbe tepe gücü (PP):</b> 2,5 W <b>Darbe tekrarlama frekansı:</b> 13,3 MHz <b>Taşıyıcı gaz:</b> Argon +% 1 Oksijen veya argon +% 1 hava <b>Gaz akış hızı:</b> 1,5 lpm	SANTOSH, 2018 [83]
<i>Clostridium Difficile</i>	<b>Atmosferik Basınç Plazma Jet (APPJ)</b>	<b>Gaz Sıcaklığı:</b> 37- 40 °C <b>Gerilim:</b> 6 kV <b>Frekans:</b> 20 - 40 kHz <b>Taşıyıcı Gaz:</b> Helyum (99.5%)+Oksijen (0.5%) <b>Gazın Akış Hızı:</b> 2 lpm <b>Canlıya Uygulama Açısı:</b> 90 °	CONNOR, 2017 [84]

Tablo 1.2. devam ediyor.

<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<b>Dielektrik Bariyer Deşarjı (DBD)</b>	<b>Gaz Sıcaklığı:</b> Termal olmayan <b>Taşıyıcı gaz:</b> Helyum / Oksijen (% 0.5) <b>Gaz akış hızı:</b> 2 lpm <b>Standart çalışma koşulları:</b> 6 kV, 20 kHz	NASIR, 2016 [85]
<i>Candida albicans</i> , <i>Escherichia coli</i>	<b>Kalem Tipi Mikroplazma Jet Dizisi</b>	<b>Gerilim:</b> 1 kV <b>Frekans:</b> 20 kHz <b>UV Dalga Boyu Aralığı :</b> ~250 nm <b>Taşıyıcı Gaz:</b> Helyum <b>Gazın Akış Hızı:</b> 0.35 lpm/mikroboşluk	LEE, 2016 [86]
‘ESKAPE’ patojenleri ( <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter spp.</i> )	<b>APPJ Plazma Jet</b>	<b>Gaz Sıcaklığı:</b> 39 °C <b>Gerilim:</b> 6 kVpp <b>Frekans:</b> 20 kHz <b>Taşıyıcı Gaz:</b> Helyum (99.5%) + Oksijen (0.5%) <b>Gazın Akış Hızı:</b> 2 lpm	FLYNN, 2015 [87]
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<b>KINPen Med (Plazma Jet Kalemi) Tarafından Üretilen Soğuk Atmosferik Basınç Plazma (APP)</b>	<b>Gaz Sıcaklığı:</b> 35 -38 °C <b>Sürekli Çalışma Modu:</b> <b>Gerilim:</b> 2-6 kVpp <b>Frekans:</b> 1 MHz <b>Taşıyıcı Gaz:</b> Argon <b>Gazın Akış Hızı:</b> 5 lpm <b>Operasyon Modu:</b> Darbeli(2.5 kHz) <b>Maksimum Güç Tüketimi:</b> 8 W <b>Canlıya Uygulama Açısı:</b> 90 °	ULRICH, 2015 [75]
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	<b>Plazma Meşalesi</b>	<b>Gerilim:</b> 10 kV, AC <b>Frekans:</b> 20 kHz <b>Taşıyıcı Gaz:</b> Helyum,Azot,Oksijen karışımı <b>Güç Tüketimi:</b> 5-15 W <b>Canlıya Uygulama Açısı:</b> 90 °	LUNOV, 2015 [88]
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Streptococcus spp.</i>	<b>PlasmaDerm_VU-2010 Cihazı DBD Soğuk Atmosfer Basıncı Plazma Cihazı</b>	<b>Gaz sıcaklığı:</b> yüksek sıcaklık <b>Gerilim:</b> 230 Volt (V), AC <b>Frekans:</b> 50 Hz <b>Bir güç yoğunluğu:</b> 120 mW / cm <sup>2</sup> <b>Maksimum Güç Tüketimi:</b> 8 V	BREHMER, 2015 [89]

Tablo 1.2. devam ediyor.

<i>Staphylococcus aureus</i>	<b>KINPEN 09® Plazma Jet Pen Atmosferik Basınç Plazma Jet</b>	<b>Gaz Sıcaklığı:</b> 45-50 °C <b>Sürekli Çalışma Modu:</b> <b>Gerilim:</b> 2-6 kVpp <b>Frekans:</b> 1 MHz <b>Taşıyıcı Gaz:</b> Argon ya da gaz karışımı(≤ 1%) <b>Gazın Akış Hızı:</b> 5 – 10 lpm <b>Operasyon Modu:</b> Darbeli(2.5 kHz) <b>Maksimum Güç Tüketimi:</b> 8 W <b>Canlıya Uygulama Açısı:</b> 90 °	MATTES, 2014 [90]
<i>Staphylococcus aureus,</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<b>Plazma Meşalesi</b>	<b>Gaz Sıcaklığı:</b> 37-40 °C <b>Gerilim:</b> 600 V, AC <b>Akım:</b> 167 mA <b>Frekans:</b> 200 kHz <b>Taşıyıcı Gaz:</b> Helyum, Nitrojen,Hava <b>Gazın Akış Hızı:</b> 4 lpm <b>Güç :</b> 100 W <b>Canlıya Uygulama Açısı:</b> 90 °	LUNOV, 2014 [91]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<b>RF Plazma Jet</b>	<b>RF Güç Kaynağı</b> <b>Güç:</b> 75 W <b>Frekans:</b> 13.56 MHz <b>Kullanılan Plazma Sistemi:</b> <b>Frekans:</b> 20 kHz <b>Taşıyıcı Gaz:</b> Argon <b>Gazın Akış Hızı:</b> 1.5 lpm <b>Görev Döngüsü(Duty Cycle):</b> 20% (RF her 50 µs için 10 µs uygulanır.) <b>Canlıya Uygulama Açısı:</b> 90 °	VAN GILS, 2013 [92]
<i>Deinococcus radiodurans,</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	<b>Plazma Yüze Mikro Şarj (SMD)</b>	<b>Gerilim:</b> 9 kVpp <b>Frekans:</b> 1 kHz <b>Taşıyıcı Gaz:</b> Nitrojen,Hava <b>Güç Yoğunluğu/ Plazma Boşalımı:</b> 20 W/cm <sup>2</sup> <b>UV Güç Yoğunluğu:</b> 25 nW/cm <sup>2</sup>	MAISH, 2012 [33]
<i>Escherichia coli,</i> <i>Bacillus subtilis</i>	<b>RF Elektriksel Deşarj Plazma Sistemi</b>	<b>Gaz Sıcaklığı:</b> atmosferik basınçta düşük sıcaklık (70° C) <b>Radyo frekansı (RF):</b> 13,56 MHz <b>Boşaltma gazı:</b> % 0-2 oksijen ile Helyum. <b>Güç:</b> 75W <b>Gaz akışı:</b> 4 lpm	HONG, 2008 [93]

Tablo 1.2.' de belirtildiği üzere farklı medikal plazma sistemlerine dayanarak bakteri inaktivasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Üzerinde çalışılan bakteriler özellikle enfekte yaralarda yaygın olarak görülen bakterilerdir. Tüm sistemler belirtildiği üzere in vitro veya

in vivo çalışmalarda bakteri inaktivasyonu sağlamıştır. Tüm bu çalışmalar gözönünde bulundurularak sistem tasarım ve yapılandırılması sürecinde karara varılmıştır.

## 1.2. İstatistiksel Veri Analiz Yöntemleri

### 1.2.1. Faktöriyel tasarım

Faktöriyel deney tasarımı, başlıca faktör olarak adlandırılan parametrelerin belirlenmesiyle, bu faktörlerin olası tüm kombinasyonlarının denenmesine bağlı yapılan deneysel çalışmaları kapsamaktadır. Faktöriyel tasarım, Fisher ve Yates tarafından, iki ya da ikiden fazla faktörün temel etkiler veya etkileşim etkilerini tespit etme esasına dayanan tasarımlardır. Bu tasarımsal uygulamaların özellikle mühendislik alanında zaman tasarrufu ve para tasarrufu sağlamak amacıyla yaygın bir kullanımı bulunmaktadır. Bu tasarım, faktörler arasındaki etkileşimleri incelemek açısından, her seferinde her bir faktörün etkisini inceleyen diğer tasarım yöntemlerine göre daha çok avantaja sahiptirler. Faktöriyel tasarım kapsamında bulunan faktörler her düzeyde özdeş olarak belirlenmektedir.

Faktöriyel tasarım, düzey sayısına ve faktör sayılarına göre çeşitlilik göstermektedir. Örneğin  $2^k$  faktöriyel tasarım kapsamında düzey sayısı 2, faktör sayısı ise k ile gösterilmektedir. Eğer 2 adet faktör bulunur ise bu durumda faktöriyel tasarım  $2^2$  faktöriyel tasarım olarak adlandırılmaktadır.  $2^2$  faktöriyel tasarım sonucunda,  $2^2=4$  adet deneme bulunmaktadır. Benzer şekilde  $3^k$  faktöriyel tasarımda ise her biri üç düzeye sahip olan, k adet faktör bulunmaktadır. Uygulanan sistemde 2 adet faktör bulunur ise faktöriyel tasarım  $3^2$  faktöriyel tasarım olarak adlandırılmaktadır [94].

$3^k$  faktöriyel tasarımda faktörlerin üç seviyesinden düşük, orta ve yüksek olarak bahsedilmektedir. Bu faktör seviyelerini temsil etmek için birkaç farklı gösterim kullanılabilir; faktör seviyelerini 0 (düşük), 1 (orta) ve 2 (yüksek) basamaklarıyla temsil edilmektedir [94]. Bu faktörlere ait seviyeler -1, 0 ve 1 olarak da belirtilebilmektedir.  $3^k$  faktöriyel tasarımındaki her bir tedavi kombinasyonu k notasyonuyla belirtilmektedir, her tedavinin 3 düzeyi bulunmaktadır. Deneysel tasarımda 27 tedavi kombinasyonu, 26 serbestlik derecesine sahiptir. Her ana etkinin iki serbestlik derecesi vardır, her iki faktörlü etkileşim dört serbestlik derecesine sahiptir ve üç faktörlü etkileşim sekiz serbestlik derecesine sahiptir [94].

$$n3^3 - 1 \quad (1.1)$$

$$3^3(n - 1) \quad (1.2)$$

Tekrar sayısı  $n$  adet ise, toplam serbestlik derecesi eşitlik 1.1 ve hata serbestlik derecesi eşitlik 1.2. gösterilmiştir.

### 1.2.2. Ki-kare bağımsızlık testi

Normallik varsayımının anlamsız olduğu durumlarda, ki-kare testi ile elde edilen test verilerinin seçilen bir dağılıma uygun olup olmama durumları test edilmek için kullanılan parametrik olmayan bir yöntemdir [95]. Ki-kare bağımsızlık testinin temeli sıfır yani yokluk hipotezi ( $H_0$ ) ile karşıt hipotez ( $H_1$ ) adında verilen iki hipoteze dayanmaktadır [95]. Bu hipotezler, bağımlı olup olmama durumunu belirlemektedir. Ayrıca testlerin yapılmasında bir yanılma payı ( $\alpha$ ) belirlenerek testler gerçekleştirilir. Testlerde  $\alpha=0.05$  kabul edilmektedir. Eşitlik 1.3' te temel hesaplama formülü verilmiştir [95], burada :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(\rho_i - b_i)^2}{b_i} \quad (1.3)$$

$\chi^2$ : ki-kare bağımsızlık testi istatistik değeri,

$\rho_i$  : gözlemlenen çokluk değeri,

$b_i$  :  $H_0$  önerisinin gercek olduğu kabul edilen teorik çokluk değeri,

$k$  : Kurulan hipotezin tekrar sayısı olarak belirtilmiştir.



## 2. MATERYAL METOT

### 2.1. Medikal Plazma Cihazı Tasarım ve Yapılandırma

Yapılan tez çalışmasında medikal plazma kaleminin tasarım ve yapılandırması amaçlanmıştır. Bu amaçla bakteri süspansiyonu üzerine in vitro olarak uygulanabilir bir prototip cihaz tasarlanarak gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen cihaz temel olarak elektronik kısım ve mekanik kısım olmak üzere iki ana bölümde detaylıca incelenerek aşağıda sunulmuştur.

#### 2.1.1. Medikal plazma cihazı elektronik kısmı

Oluşturulan cihazda temel olarak bulunan elektronik kısım üç ana başlık altında incelenmiştir. İlk olarak besleme devresi üzerinde gerekli tasarım süreçleri tamamlanarak ardından anahtarlama kontrol devresi ve yüksek voltaj devresi tasarımları gerçekleştirilerek gerekli sistem entegrasyonları tamamlanmıştır. Elektronik kısım yapılandırılması hakkında genel bilgiler bu başlık altında açıklanmıştır. Oluşturulan elektronik kısma ait blok diyagram Şekil 2.1.' de verilmiştir.

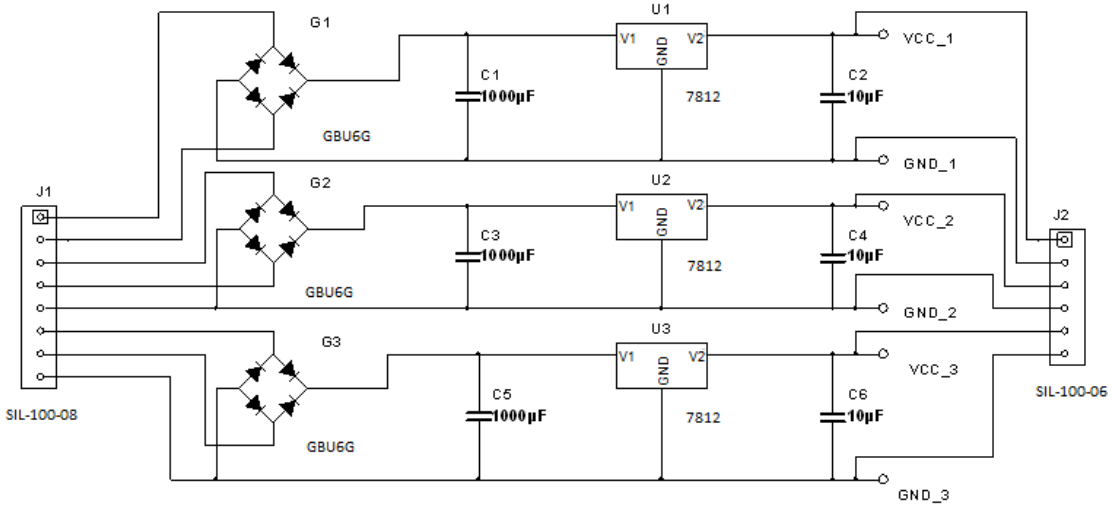


Şekil 2.1. Elektronik kısım blok diyagramı

##### 2.1.1.1. Besleme devresi

Yapılan çalışmalar kapsamında oluşturulması planlanan voltaj yükseltme devresinde kullanılması planlanan anahtarlama kontrol devre elemanların çalıştırılabilmesi için bir besleme devresine ihtiyaç duyulmaktadır. Anahtarlama kontrol devresi ve metal oksit yarı iletkenli alan etkili transistör (metal oxide semi-conductor field effect transistor, MOSFET) sürücü devrenin güvenli olacak şekilde, izolasyona dikkat edilerek kullanılabilmesi için gerekli önlemler alınmıştır. İzolasyonun uygulanması ile hem yüksek voltaj devresinde herhangi bir aksaklık meydana geldiğinde diğer devre elemanlarının zarar görmesi engellenmiş hem de MOSFET devre elemanının güvenle sürülmesi sağlanmıştır. Bu devrenin kullanımı ile temel olarak ulaşmak istenilen nokta, şehir şebekesinden sağlanan 220 V gerilimin devre elemanları için kullanılabilirliğini sağlamak amacıyla DC bir seviyeye

getirebilmektir. O nedenle öncelikle şebekeden alınan 220 V AC gerilimi, oluşturulması hedeflenen besleme devresinin transformatörüne uygulanmıştır. Bu transformatör içinde tüm sargıların korunaklı olması gerektiği için bir firmaya sipariş yoluyla sardırılmıştır. Transformatör yapısında bulunan sargıların çıkışı, 15 V AC sinyal olarak alınmaktadır. Tasarlanan besleme devresi Şekil 2.2.' de görülmektedir.



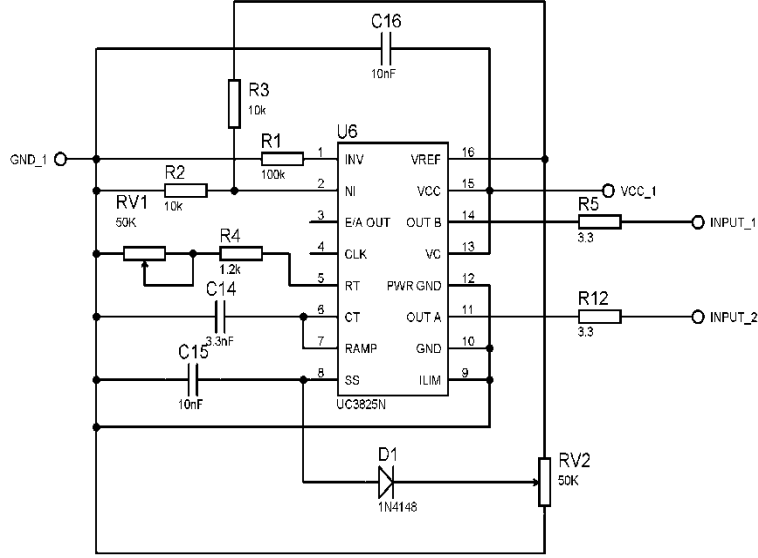
Şekil 2.2. Besleme devresine ait tasarım

Besleme devresinde transformatör çıkışında elde edilen AC sinyal, devrede yapılan doğrultma işlemi ile DC sinyale dönüştürülmüştür. DC sinyal belirli değere regüle edilmektedir. Besleme devresinde 7812 pozitif gerilim regülatörü kullanılmıştır. 7812 pozitif gerilim regülatörüne gönderilen sinyal 12 V DC gerilime regüle edilerek anahtarlama ve kontrol devresinde yer alan elemanları beslemek için kullanılmıştır.

### 2.1.1.2. Anahtarlama kontrol devresi

Voltaj yükseltme devresinin belirli frekans aralıklarında ve kontrollü bir şekilde çalışması için bir anahtarlama ve kontrol işlemlerini gerçekleştirecek devreye ihtiyaç duyulmaktadır. Anahtarlama güç devrelerinde, güç ayarı ve voltaj düzenleme amacıyla iyi bilinen darbe genişliği modülasyonu tekniği kullanılmıştır. Bu devrede anahtarlama ve kontrol işlemlerini gerçekleştirmek amacıyla içinde ayarlanabilir osilatörü de olan bir darbe genişlik modülasyonu (pulse width modulation, PWM) kontrol çipinden faydalanılmıştır. Bu amaçla, göreceli olarak daha yüksek frekanslı uygulamalar için tasarlanmış olan UC3825N entegresi tercih edilmiştir.

Tüm bu yapılan ölçümler sonucunda uygun olan PWM ve frekans ayarlamaları yapılarak MOSFET'lere gönderilmek üzere uygun koşullardaki sinyal hazırlanmış olmaktadır. Anahtarlama kontrol devresine ait tasarım Şekil 2.3.' te verilmektedir.



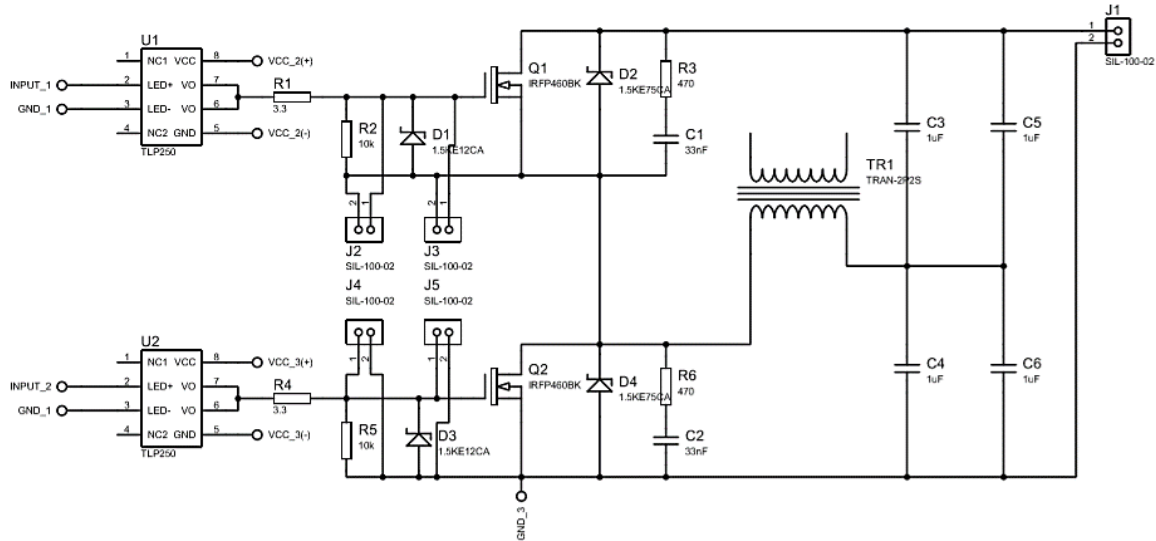
Şekil 2.3. Anahtarlama kontrol devresine ait devre tasarımı

### 2.1.1.3. Yüksek voltaj devresi

Proje planlanma sürecinde öncelikli olarak bazı gerilim yükseltme yöntemleri araştırılmıştır. Uygulaması daha kolay olan ve akım - gerilim açısından da daha avantajlı olduğu bilinen yarım köprü devresi üzerinde yoğunlaşmıştır. Anahtarlama kontrol devresinde yer alan UC3825N entegresi çıkışında gönderilen sinyalin anahtarlama elemanına iletilmesi gerekmektedir. Bu iletim esnasında sinyal, önce sürücü entegreye uygulanmıştır. Burada sürücü entegre olarak kullanılmak üzere TLP 250 sürücü entegresi tercih edilmiştir. TLP 250 yapısında LED diyot ve entegre fotodetektör bulunmaktadır. Devrede toplamda iki adet TLP 250 MOSFET sürücü çipi kullanılmıştır. Bu iki çip birbirine ters fazda bağlanarak biri çalışırken diğeri çalışmayacak şekilde ayarlanmıştır. Böylece devrede iki MOSFET aynı anda sürülmemiş ve kısa devre gerçekleşmemiş olmaktadır.

Voltaj yükseltme devresinde anahtarlama elemanı olarak iki adet N kanallı artırma tip IRFP460A MOSFET kullanılmıştır. Bu devre elemanları kullanılarak devrede yüksek voltaj üretimi için belirli frekans değerinde sürekli olarak anahtarlama işlemi yapılarak, transformatörün sürekli ve sabit frekans değerinde çalışması sağlanmaktadır. Bu yapılar belirli bir frekansta anahtarlama yaparak transformatörden iki yönlü akım geçirmeyi sağlayarak bu özellikleri sayesinde yarım köprü gibi voltaj yükseltme devrelerinde kullanım kolaylığı sağlamaktadırlar. Yarım köprü MOSFET'lerin anahtarlama bu tasarım sayesinde sırayla gerçekleşmektedir. Bu işlem genel olarak eşit sürede eşit akım geçirerek ferit nüveli transformatörün doyuma gitmesi engellenmiş olmaktadır. MOSFET'lerin

çalışması sırasında meydana gelen ısınma problemini elimine etmek için MOSFET'lere bağlı iki adet soğutucu devreye konumlandırılmıştır. Yüksek voltaj devresine ait tasarım Şekil 2.4.' te gösterilmektedir.



Şekil 2.4. Voltaj yükseltme devresine ait tasarım

Devrede kullanılmakta olan MOSFET'ler TLP 250 sürücü entegre tarafından iletilen sinyalle tetiklenerek sürülmektedirler. MOSFET'lere dışarıdan bağlanan 12 V DC güç kaynağı ile transformatöre gerilim akışı gerçekleştirilmiştir. MOSFET'leri koruma amacıyla 1.5KE12CA geçici bastırma diyotu (Transient Voltage Suppression, TVS) kullanılmıştır. İlave olarak MOSFET'in bacaklarında 470 ohm ( $\Omega$ ) direnç ve 100 mikroyarad ( $\mu\text{F}$ ) kapasitör kullanılmıştır.

Yüksek voltaj devresinde, voltaj yükseltme işlemini gerçekleştirecek olan devre elemanı transformatör olarak adlandırılmaktadır. Devrede voltaj yükseltme amacıyla kullanılan transformatör, (Cathode Ray Tube, CRT) tipi tüplü televizyondan temin edilen hazır bir transformatördür. Dışarıdan hazır olarak temin edilen transformatörün analiz edilmesine dair yapılan işlemler sonuçlar bölümünde detaylandırılmıştır.

### 2.1.2. Medikal plazma cihazı mekanik kısım

Tez çalışması kapsamında donanımsal süreçlerin oluşturulması sürecine paralel olarak mekanik kısım ile ilgili olan süreç ortak olarak yürütülmüştür. Mekanik süreçte en temel amaç oluşturulan mekanik sistemin planlanan donanım devreleriyle uyumlu çalışarak beklenen medikal plazma çıktısını verebilmesidir. Plazma formunun oluşturulması ve plazma çıktısının verilebilmesi için en temel parametreler kullanılacak kullanılan gazın cinsi, elektrotların cinsi, elektrotların konumlandırılması ve plazmanın oluşturulacağı gövdenin

tasarımıdır. Bu kısım medikal plazma prob kısmı olarak adlandırılmaktadır. Medikal plazma prob kısmında tasarım sürecinde dikkat edilen bazı önemli parametreler, yapılan literatür araştırmalarıyla şekillendirilmiştir ve bazı noktalarda özgünlük kazandırılmıştır. Özgünlük kazandırılması süreci ve yapılan bazı düzenlemeler deneysel çalışmalar ile test süreçlerini kapsamaktadır.

### **2.1.2.1. Medikal plazma prob tasarlanması**

Medikal plazma prob kısmının tasarım sürecinde yapılan çalışmalar göz önünde bulundurularak tasarım sürecine gidilmiştir. Medikal plazma prop sürecinde dikkat edilmesi gereken bir çok parametre bulunmaktadır. Bu parametreler oluşacak plazma çıktısıyla doğrudan ilgili olmaktadır. Bu nedenle medikal plazma prop tasarımında kullanılan malzemelerden ve oluşturulan tasarımdan verim alınması çok kritik önem arz etmektedir. Bu nedenle yapılan tüm işlemlerde literatürde yapılan çalışmaları göz önünde bulundurarak hareket edilmiştir.

### **Tasarım 1**

Oluşturulan ilk plazma prob yapısı, dikkat edilmesi gereken parametrelere bağlı olarak CATIA çizim programı kullanılarak tasarlanmıştır. Program aracılığı ile yapılan tasarım Şekil 2.5.' te görülmektedir.



Şekil 2.5. Medikal plazma probu ilk tasarım

Medikal plazma prob tasarımı kendi içinde elektrot, cam tüp yapısı ve ara bağlantılardan oluşmaktadır. Temel bileşenlerin belirlenmesi ile medikal plazma probuna ait tasarım oluşturulmuştur. Tasarlanmış olan bu cam tüp, 14 cm boy, 15 mm dış çap, 12.6 mm

iç çapa sahiptir. Özel olarak üretilen cam tüpün uç kısmı konik hale getirilmiştir ve uç çap 6.2 mm boyutunda olacak şekilde tasarlanmıştır.

Tasarım kapsamında belirlenen ölçülere uygun bir şekilde cam tüpün etrafını tam olarak saran şeffaf bir boru yerleştirilmiştir. Cam tüpün etrafına oluşturulması hedeflenen ışımanın görülebilmesi için şeffaf özellikteki plastik bir boru kullanılmıştır. Kullanılan boru cam tüpten daha uzun tutulmuştur. Bırakılan bu mesafe, özel olarak yaptırılan bu cam tüpe gaz girişinin sağlanabilmesi için ayrı bir aparatın konumlandırılması için ayrılmıştır. Cam tüpün üst kısmına 'Quick Fit' olarak adlandırılan, tam olarak oturtularak ve sızıntı yapmaması için kullanılan aparat yerleştirilmesi planlanarak cam tüpe gönderilen gazın herhangi bir kaçak veya sızıntı riski olmadan iletilmesi sağlanması amaçlanmıştır. Bu aparatın yanısıra plastik borunun üst kısmına kelepçe olarak adlandırılan aparatın eklenmesiyle daha sağlam hale getirilmesi planlanmıştır. Böylece ön test çalışmalarında kullanılabilir medikal plazma prob tasarımı elde edilmiştir.

## **Tasarım 2**

Yapılan ön test sonrasında elde edilen bulgulardan yola çıkılarak tekrar farklı bir tasarım yapılandırma sürecine gidilmiştir. Yeni tasarımın oluşturulması için tekrar CATIA çizim programı kullanılmıştır. Program aracılığı ile yapılan tasarım Şekil 2.6.' da görülmektedir.



Şekil 2.6. Medikal plazma probu ikinci tasarımı

Tasarım sürecinin tamamlanmasıyla beraber tasarlanan cam tüp ve boru mekanizmasını yeniden yapılandırma işlemlerine gidilmiştir. Bir sonraki aşamalarda kullanılmak üzere 5 mL cam pipet hacminde olacak şekilde, 14 cm boyunda, 8.1 mm dış

çapa ve 6 mm iç çapa sahip cam tüp tasarlanmıştır. Cam tüpün uç kısmı plazma akışının rahat olabilmesi için konik hale getirilmiştir. Cam tüpün uç çapı ise 3.5 mm olarak belirlenmiştir. Belirlenen bu değer bakteri testlerinin uygulama işlemleri sırasında kullanılacak olan 96 Well Plate adı verilen mikropalak yapısında yer alan mikrokuyucuk çapına göre belirlenmiştir.

Benzer şekilde tasarlanan ölçülere uygun bir şekilde cam tüpün etrafını tam olarak saran şeffaf bir boru yerleştirilmesi planlanmıştır. Cam tüp yapısının üzerindeki plastik boru yaklaşık 16 cm boyunda belirlenmiştir. Cam tüpün boyundan daha uzun tutulmuştur. Özel olarak yaptırılan bu cam tüpe gaz girişinin sağlanabilmesi için üst kısmına yeni cam tüp ölçülerine uygun olan 'Quick Fit' tasarımı gerçekleştirilmiştir. Yeni tasarlanan medikal plazma probu kapsamında yerleştirilmesi planlanan 'Quick fit' aparatı 8 mm çapta olacak şekilde, yeni cam tüpe uygun boyutlarda belirlenmiştir. Bunun yanı sıra 'Quick Fit' aparatının bulunduğu borunun üst kısmına yeni boyutlarda temin edilen kelepçe mekanizması yerleştirilmiştir.

### **Tasarım 3**

Kuartz cam malzemesinin kullanılarak yapılandırılmasına ait tasarım, tasarım 3 olarak belirlenmiştir. Tasarım 2 kapsamında oluşturulan cam tüp yapısı aynı ölçülere bağlı kalınarak kuartz cam malzeme ile oluşturulması planlanmıştır. Bu amaçla tasarım 2 kapsamında kullanılan ölçüler baz alınarak yeni prob tasarımı uygulanmıştır. Yeni malzeme kullanılarak yapılan tasarımda, tasarım 1 ve tasarım 2 ile yapılan sistem test çalışmaları sonuçlarından yola çıkılarak yeni tasarım modeli belirlenmiştir. Belirlenen tasarım modeli Şekil 2.7.' de sunulmuştur.



Şekil 2.7. Kuartz cam tüp kullanılarak tasarlanan medikal plazma probu

Tasarım 3 kapsamında oluşturulan kuartz cam tüp, üzerine yerleştirilmesi planlanan şeffaf boru yaklaşık 5 cm boyutunda tutulmuştur. Cam tüp üzerine konumlandırılması planlanan 'Quick fit' aparatı , yine 8 mm çapa sahip olup, gaz iletimi için 8 mm dış çap, 5 mm iç çapa sahip plastik şeffaf boru kullanılmasıyla, gaz tüpüne girişinin sağlanması tasarlanmıştır. Yeni tasarımda da kelepçe mekanizması yerleştirilerek medikal plazma prob yapısına gönderilen gazın herhangi bir kaçak veya sızıntı riski olmadan iletimi sağlanmıştır.

### **2.1.2.2. Medikal plazma probu platform sistemi ve diğer bağlantılar**

Gerçekleştirilen medikal plazma prob yapısı, sistem test çalışmaları kapsamında ve mikroorganizma testlerinin gerçekleştirilmesi sırasında, sabit durması ve mikrokuyuculara tam olarak plazma akışının gerçekleştirilebilmesi için özel bir platform tasarımı gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.8. Platform sistemi tasarımı

Tasarlanan platform sistemi CATIA çizim programı ile tasarlanmıştır. Şekil 2.8.' de verilmekte olan çizimler platform tasarımını ve sistem test çalışmaları sırasında medikal plazma prob yapısının entegrasyonu ile verilmiştir. Platform sistemi sipariş yolu ile yaptırılmıştır. Tasarlanan platform sisteminin tamamının yüksekliği 30 cm, genişliği 28 cm'dir. Platform sistemi sağ ve sol yönlerinde 18 cm harekete, ileri geri olarak 18 cm harekete, yukarı aşağı olarak plazma prob yapısına ve mikroplak yapısına uzaklığına bağlı olarak 25 cm'e kadar harekete izin vermektedir.

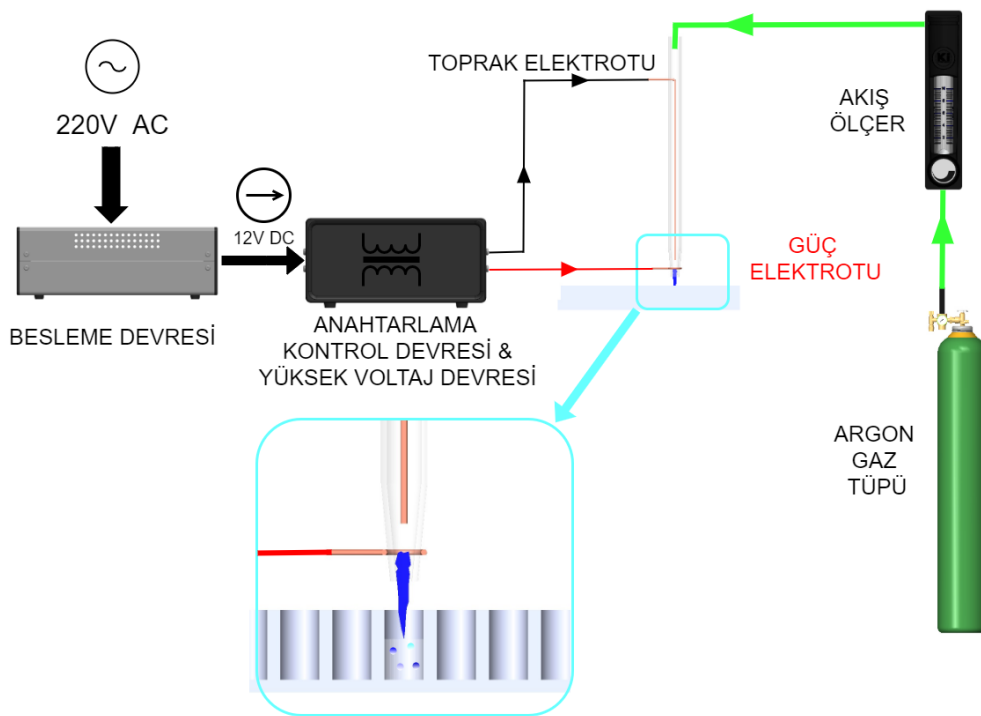
Platform sistemindeki tasarımda dikkat edilen bir nokta ise medikal plazma uygulamalarının yapılacağı mikroplakların uygun bir şekilde konumlandırılabilmesi için bir tabla yapısı oluşturulmuştur. Oluşturulan tabla, 10 cm en, 14 cm boy ve 1.3 cm yüksekliğe



sahiptir. Bu ölçüler mikroorganizma üzerinde çalışılacak mikroplak yapısına bağlı kalınarak belirlenmiştir. Mikroplağın tablaya tam olarak oturması için tabla üzerinde iki adet vida bulunmaktadır. Bu vidalar sayesinde tabla, mikroorganizma deneyleri esnasında sabitleme amacıyla tasarlanmıştır.

## 2.2. Sistemin Entegrasyonu

Oluşturulan donanım ve mekanik sistemin son çalışmalarla birlikte birleştirilmesiyle birlikte tüm sistem entegrasyonu gerçekleştirilmiştir. Şekil 2.9.' da entegrasyonu gerçekleştirilen tüm parçalar gösterilmiştir.



Şekil 2.9. Sistem entegrasyonuna ait blok diyagram

Gerçekleştirilen entegrasyon kapsamında öncelikle medikal plazma probunda konumlandırılan elektrotlar ve donanım sistemindeki yüksek voltaj devresinde yer alan transformatörden çıkan yüksek gerilime dayanıklı kabloların bağlantıları gerçekleştirilmiştir. Bu işlemin tamamlanması ile beraber medikal plazma probuna gaz akışının gerçekleşmesi için, gaz borularının bağlantıları sağlanmıştır. Tasarımı ve yapılandırılması gerçekleştirilen medikal plazma prob sisteminde önemli bir durum ise akış kaynağının belirlenmesi olmuştur. Medikal plazma üretim işlemleri sırasında yapılan deneylerde Ar gazı kullanılmıştır. Ar gaz tüpünden gazın çıkışının sağlanabilmesi için gaz tüpüne tüp regülatörü bağlanmıştır. Tüp regülatöründen gaz çıkışı ilave şeffaf gaz boruları

kullanılarak sağlanmıştır. Tüp regülatörüne bağlanan boru şeffaf ve plastik yapıda olup, iç çapı 5 mm ve dış çapı 8 mm olarak temin edilmiştir. Bu ölçüler tüp regülatörün çıkışına uygun seçilmiştir. Bakteri test çalışmaları sırasında gaz akış hızının hassas olarak belirlenebilmesi için yapılan testler öncesinde tüp regülatör çıkışına akış ölçer bağlanmıştır. Tüp regülatör çıkışı ve akış ölçer girişine ait bağlantı parçaları benzer çapa sahip oldukları için aynı boru kullanılarak bağlantı sağlanmıştır. Gaz tüpüne ait regülatöründen gaz sızıntısı olmaması için ayrıca kelepçe kullanılarak gaz sızıntı riski olabildiğince azaltılmıştır.

Gaz girişinin sağlandığı akış ölçer ile deneysel çalışmada planlanan gaz hızı akış hızı ayarlamaları yapılmıştır. Sistemde kullanılan akış ölçerin çıkış noktası 6 mm çapa sahip olduğu için akış ölçer çıkışına 6 mm iç çap ve 10 mm dış çapa sahip olan şeffaf, plastik gaz borusu kullanılmıştır. Akış ölçer çıkışının plazma prob yapısına aktarılması sırasında, akış ölçer çıkışı kullanılan plastik borunun devamı 10 mm dış, 8 mm iç çapında pnömatik hava boru konnektörü kullanılarak, dış çapı 8 mm iç çapı 5 mm olan ayrıca temin edilen şeffaf plastik boruya bağlanmıştır. Bu boru bağlantısı, plazma prob yapısında gaz girişinin sağlanması amacıyla 'Quick fit' aparatına bağlanmıştır. Medikal plazma probuna iletilmesi amacıyla kuartz cam tüpe bağlanan 'Quick fit' yapısı ise 8 mm çapa sahip olacak şekilde seçilmiştir. Böylece Ar gaz tüpü ve medikal plazma probu yapısı ile tüm bağlantılar tamamlanmıştır.

Sistem entegrasyonu tamamlanması ile sistemin çalışılabilirliğinin test edilmesi, uygun medikal plazma çıktısının elde edilebilirliği amacıyla sistem test çalışmaları kapsamında birçok test gerçekleştirilmiştir. Sistem test çalışmalarının tamamlanması ile beraber elektronik sistemin kutulandırılması ve stabil hale getirilmesi sağlanmıştır. Gerçekleştirilen testler ve yapılan denemeler detaylı olarak sonuçlar bölümünde sunulmuştur. Tüm sistemin çalışılabilirliğinin sağlanması ile mikroorganizma testleri için hazırlık kapsamında çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

### **2.3. Bakteri Grupları Üzerinde Yapılan Çalışmalar**

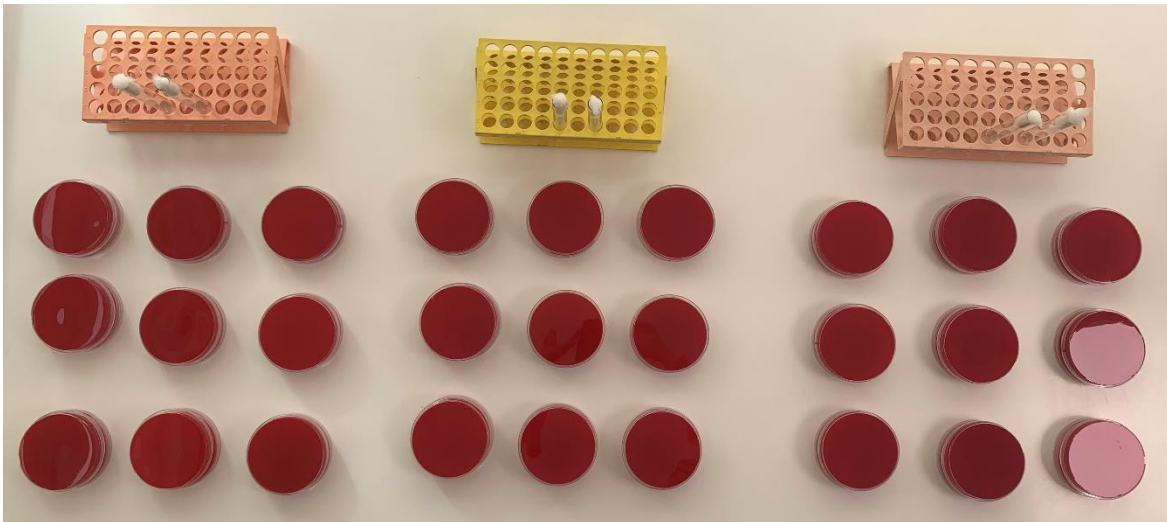
Elektronik ve mekanik sistemlerin entegrasyonu ve sistem test çalışmalarının tamamlanmasıyla beraber bakteri üzerinde yapılan çalışmalar detaylandırılmıştır. Bu çalışmalar kapsamında, öncelikle bakteri ön test çalışmaları tamamlanmıştır. Çalışmaların devamı niteliğinde olan parametre optimizasyonu gerçekleştirilmesine dayanarak bakteri test çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar kapsamında uygulanan prosedürler bu başlık altında sunulmuştur.

### 2.3.1. Bakteri grupları ön test çalışmaları

Ön test çalışmaları kapsamında kurulan medikal plazma sisteminden verimli sonuç elde edilebilirliğinin gözlemlenmesi amacıyla çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Medikal plazma kalemi cihazının çalışmasına bağlı olarak öncelikle enfekte yaralarda yaygın olarak görülen beş tip bakteri üzerinde in vitro koşullarda çalışılmıştır.

#### 2.3.1.1. Bakteri süspansiyonlarının hazırlanması

*Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) ve TİD *Acinetobacter baumannii* arşiv suşu, tek koloni düşürme yöntemi ile koyun kanlı agar pasajlanmıştır. Tüm bakteri grupları, bir gecelik inkübasyon sonrasında, yoğunluğu 0.5 McFarland(MacFarland) yani  $1.5 \times 10^8$  koloni oluşturan, ml başına birim (birim/mL) olacak şekilde serum fizyolojik içinde bakteri süspansiyonunu hazırlanmıştır. Bu yoğunluğun tercih edilmesinin nedeni rutin antibiyogram uygulamalarında kullanılan standart bakteri yoğunluğu olmasıdır. Hazırlanan miktar, yapılacak deney sayısına göre belirlenmiştir. 1 mililitre (mL) ile 100 mL arasında olabilmektedir. Hazırlanan bakteri süspansiyonları her bir bakteri için, steril mikropiplakların her bir kuyucuğunda 50 mikrolitre ( $\mu$ L) olacak şekilde dağıtılmıştır. Her bir parametre için üç kuyucuk olacak şekilde işlem grupları belirlenmiştir. Belirlenen işlem gruplarının gruplandırılmasına ait görsel Şekil 2.10.' da sunulmuştur.



Şekil 2.10. Bakteri süspansiyonlarının hazırlanması ve gruplandırılması

#### 2.3.1.2. Medikal plazmanın uygulama prosesi

Ön test çalışmalarının yapılması amacıyla seçilen, enfekte yaralarda yaygın olarak rastlanılan TİD *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, ATCC *Pseudomonas*

*aeruginosa*, MRSA, ATCC *Staphylococcus aureus*, ATCC *Escherichia coli* bakteri süspansiyonlarında deneysel çalışmalar yapılmıştır. Seçilen tüm bakterilere dakika başına uygulanan 3 L/Dk Ar gazı akışı sağlanarak işlemler gerçekleştirilmiştir. Uygulama süresi parametresi kapsamında her bir süre değeri için bakteri türleri 3 kuyucuk olarak ekimi yapılmıştır. Bakteri süspansiyonuna plazma uygulama süresi 10 saniye (s), 30 s ve 60 s olarak deneysel çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Uygulama süre değerleri ve gaz akış hızı miktarı literatür incelenmesi sonrasında görülen ortalama değerlere göre belirlenmiştir.

Yapılan uygulama prosesinde temel olarak seçilen bakteri grubu mikroplak yapısına 3 farklı sırada konumlandırılmıştır. Her üç sıra arasında bir sıra mikrokuyucuk boşluk yer almıştır. Uygulama süre parametresi değişiklik gösterdiği için, her bir süre parametresi belirlenen 3 kuyucukta tekrarlanacak şekilde, birinci sıraya yerleştirilen bakteri süspansiyonlarına 10 s için 3 tekrar, ikinci sıraya yerleştirilen bakteri süspansiyonlarına 30 s için 3 tekrar, üçüncü sıraya yerleştirilen bakteri süspansiyonlarına 60 s için 3 tekrar olmak üzere her bir bakteri için 9 kuyucuk üzerinde işlem grubuna medikal plazma uygulanmıştır. Her mikroplakta bir de kontrol grubunun yer almasıyla 1 kuyucuk kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Kontrol grubu olarak belirlenen kuyucuk üzerine herhangi bir medikal plazma işlemi uygulanmamıştır. Yapılan deneysel çalışmalarda seçilen her bakteri grubu, uygulama öncesi 10 kuyucuk olacak şekilde mikroplaklara ekimleri yapılmıştır. Her bir bakteri çeşidi için ayrı mikroplak kullanılmıştır. Uygulama sırasında sadece uygulama süre parametresinde değişiklik yapılmıştır.

### **2.3.1.3. İşlem sonrasında inceleme amaçlı hazırlık aşaması**

Medikal plazma uygulama süresi parametresinin değiştirilerek yapılan uygulama işlemleri sonrasında her bir kuyucuktan elde edilen medikal plazma işlemi görmüş bakteri süspansiyonları 1 µL, 10 µL ve 20 µL miktarında olacak şekilde mikrokuyucuklardan çekilmiştir. Şekil 2.11.' de yapılan işlem gösterilmiştir. Farklı miktarda çekilen bakteri süspansiyonları, gruplandırılmaları yapılarak ayrı olarak agarlara ekimleri yapılmak üzere hazırlanmıştır. Hazırlanan medikal plazma uygulaması yapılmış süspansiyonlar petri kaplarına ekilmek üzere hazırlanmıştır. Şekil 2.12.' de ise koyun kanlı agar olarak adlandırılan petrilere, işlem gruplarının ekimi gösterilmiştir. Ekimi yapılan gruplar uygulama sonrası üreme olup olmaması açısından gözlemlenmiştir. Gözlem yapılması için belirli bir süre beklenilmiştir.



Şekil 2.11. İşlem gruplarının mikrokuyucuklardan çekilmesi



Şekil 2.12. İşlem gruplarının koyun kanlı agara ekilmesi

Medikal plazma uygulaması yapılan bakteri süspansiyonları, koyun kanlı agara seyreltme ekim yöntemiyle ekilmiştir. Şekil 2.13.' te seyreltme ekim yönteminin uygulanması gösterilmiştir. Benzer şekilde farklı türdeki bakteri süspansiyon grupları için hazırlanan kontrol gruplarının da koyun kanlı agara ekimi gerçekleştirilmiştir. Bu işlem sonrasında her bir petri kapları, bakteri türlerine göre gruplandırılmıştır.

Seyreltme ekim yönteminin uygulanması ile beraber temel amaç, plazma uygulanan işlem grubunda bakteri süspansiyonlarında meydana gelen üreme durumunun veya bakterisidal etkinliğin ölçülmesi amaçlanmıştır. Ekim işlemlerinin tamamlanması ile beraber

her bakteri türü için ayrı gruplandırmalar yapılmıştır. Gruplandırması yapılan koyun kanlı agarlar, her bir grubun yanyana bulunması suretiyle inkübatöre yerleştirilmek üzere hazırlanmıştır.



Şekil 2.13. Seyreltme ekim yöntemi ile koyun kanlı agara ekimlerin yapılışı

Ekim yapılan petri kapları, 35° C’de, aerob koşullarda, 24 saat inkübe edildikten sonra koloni olup olmama kontrolü yapılmıştır. İnkübasyon işleminin gerçekleştirilmesi amacıyla şekilde verilen MEMMERT® marka inkübatör kullanılmıştır. 0.5 McFarland standart yoğunluktaki bakteri süspansiyonlarının inkübasyonlarının takibi gerçekleştirilmiştir. Şekil 2.14.’ te inkübatöre yerleştirilen koyun kanlı agarlar gösterilmektedir.



Şekil 2.14. Petri plaklarının inkübatöre gruplandırılarak yerleştirilmesi

#### **2.3.1.4. Medikal plazma uygulama sonuçlarının değerlendirilmesi**

Yapılan deneysel çalışmalarda uygulama süre parametresinin değişmesine bağlı olarak elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde inkübasyon süresi tamamlanan aynı bakteri süspansiyon grupları birlikte incelenmiştir. Sonuçlar başlığı altında deneysel çalışma sonuçları detaylı olarak sunulmuştur.

#### **2.3.2. Bakteri grupları test çalışmaları**

Entegrasyonu tamamlanan sistemin çalışılabilirliği ve sonuç alabilirliğinin değerlendirilmesi ile beraber yapılan analiz çalışmalarının, verilerin tam olarak kullanılamaması ve sonuçlandırmada bakteri inaktivasyonu oranlarında, medikal plazma uygulaması sonrasında bakteri koloni miktarlarının net sayısal bir sonuç elde edilememesi sebebiyle var olan sistem üzerinde bazı parametre optimizasyonları sağlanarak çalışmaların devamı gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda enfeksiyona neden olan iki bakteri seçilerek çalışmalar belirli sistematığe oturtularak, in vitro olarak yapılan deneysel çalışmalar bu başlık altında detaylandırılmıştır.

##### **2.3.2.1. Bakteri süspansiyonlarının hazırlanması**

*Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) ve TİD *Acinetobacter baumannii* arşiv suşları, tek koloni düşürme yöntemi ile koyun kanlı agara pasajlanmıştır. Seçilen bakteri grupları, bir gecelik inkübasyon sonrasında, konsantrasyonları 0.5 McFarland ( $1.5 \times 10^8$  koloni oluşturan birim/mL), 2 McFarland ( $6.0 \times 10^8$  koloni oluşturan birim/mL), 4 McFarland ( $1.2 \times 10^9$  oluşturan birim/mL) olacak şekilde serum fizyolojik içinde bakteri süspansiyonları hazırlanmıştır. Hazırlanan miktar, yapılacak deney sayısına göre belirlenmiştir. Hazırlanacak bu miktar 1 mL ile 100 mL arasında olabilmektedir. Hazırlanan bakteri süspansiyonları her bir bakteri için, steril mikropiplakların her bir kuyucuğunda 50 µL olacak şekilde dağıtılmıştır. Her bir parametre için üç kuyucukta aynı işlem tekrarlanmıştır.

##### **2.3.2.2. Medikal plazmanın uygulama prosesi**

*Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) ve TİD *Acinetobacter baumannii* süspansiyonları üzerinde yapılan deneysel aşamalar temel olarak iki ayrı bakteri için ayrı deney olacak şekilde uygulanmıştır. Yapılan deneyler kapsamında değişiklik sağlanabilecek üç ayrı parametre belirlenmiştir. Belirlenen parametreler bakteri konsantrasyonu, uygulama

süresi ve gaz akış hızıdır. Belirlenen bu parametre değerleri Tablo 2.1.' de gösterilmektedir. Belirlenen değerler literatürdeki çalışmalar dikkate alınarak belirlenmiştir.

Tablo 2.1. MSSA ve TİD *Acinetobacter baumannii* bakterilerine uygulanan parametreler

Sıra No	Bakteri Konsantrasyonu (McFarland)	Uygulama Süresi (s)	Gaz Akış Hızı (L/Dk)
1	0.5 McFarland	30 s	1 L/Dk
2		30 s	2 L/Dk
3		30 s	3 L/Dk
4		45 s	1 L/Dk
5		45 s	2 L/Dk
6		45 s	3 L/Dk
7		60 s	1 L/Dk
8		60 s	2 L/Dk
9		60 s	3 L/Dk
10	2 McFarland	30 s	1 L/Dk
11		30 s	2 L/Dk
12		30 s	3 L/Dk
13		45 s	1 L/Dk
14		45 s	2 L/Dk
15		45 s	3 L/Dk
16		60 s	1 L/Dk
17		60 s	2 L/Dk
18		60 s	3 L/Dk
19	4 McFarland	30 s	1 L/Dk
20		30 s	2 L/Dk
21		30 s	3 L/Dk
22		45 s	1 L/Dk
23		45 s	2 L/Dk
24		45 s	3 L/Dk
25		60 s	1 L/Dk
26		60 s	2 L/Dk
27		60 s	3 L/Dk

Belirlenen parametrelerden bakteri konsantrasyonu suşuları, hastane tarafından medikal plazma uygulama işlemlerinden en geç 24 saat önce hazırlanmıştır. Parametrelerin belirlenmesi ile hastanenin bakteri suşularını kolayca hazırlayabilmeleri ve herhangi karışıklık olmaması adına önce bakteri konsantrasyonları temel alınarak gruplandırma yapılmıştır. Hazırlanan bakteri konsantrasyon suşuları, belirli sıra ile hazırlanarak deneysel çalışmalar planlanmıştır. Bu nedenle deney öncesinde bakteri konsantrasyonları



hazırlanmıştır. Daha sonra deney sırasında plazma uygulama süresi ve gaz akış hızı parametreleri ayarlanmıştır.

Yapılan deneysel çalışmalar belirlenen koşullara bağlı kalınarak planlanmıştır. Parametrelerin değerlerinin belirlenmesi ile öncelikle gram pozitif bakteri olan MSSA üzerinde çalışmalar ilk deneyler kapsamında gerçekleştirilmiştir. MSSA çalışmalarında önce 0.5 McFarland konsantrasyonunda bakteri süspansiyonuna, 30 s sürede sırayla 1 L/Dk, 2 L/Dk ve 3 L/Dk gaz akış hızları ile her bir işlem üç defa tekrarlanmıştır. Bu işlemin tamamlanmasıyla beraber benzer şekilde 0.5 McFarland konsantrasyonunda bakteri süspansiyonuna, 45 s sürede sırayla 1 L/Dk, 2 L/Dk ve 3 L/Dk gaz akış hızları belirlenerek, her bir işlem üç defa tekrarlanmıştır. Aynı işlem koşulları 60 s sürede de uygulanmıştır.

0.5 McFarland konsantrasyonunda bakteri süspansiyonu üzerinde yapılan çalışmalarının tamamlanması ile beraber 2 McFarland konsantrasyonunda MSSA bakteri süspansiyonu ve 4 McFarland konsantrasyonunda MSSA bakteri süspansiyonu üzerinde çalışılmıştır. Aynı parametrelere bağlı kalarak ve aynı koşullarda medikal plazma uygulama işlemi gerçekleştirilmiştir. 0.5 McFarland, 2 McFarland ve 4 McFarland konsantrasyonundaki MSSA bakteri süspansiyonu üzerinde yapılan işlem basamakları Tablo 2.1.'de detaylı olarak sunulmuştur.

MSSA bakteri süspansiyonu grubunda gerçekleştirilen ilk deney kapsamında ilk 3 tekrarlı işlemlerin tamamlanmasının ardından TİD *Acinetobacter baumannii* üzerinde yapılacak medikal plazma uygulama çalışmalarına geçilmiştir. Bu kapsamda yapılan çalışmalar gram negatif olan TİD *Acinetobacter baumannii* bakteri süspansiyonları üzerinde gerçekleştirilmiştir. TİD *Acinetobacter baumannii* bakteri süspansiyonları üzerinde yapılan çalışmalarda aynı sıra ve uygulama koşulları altında gerçekleştirilmiş olup, önce 0.5 McFarland konsantrasyonunda bakteri süspansiyonuna, 30 s sürede sırayla 1 L/Dk, 2 L/Dk ve 3 L/Dk gaz akış hızları belirlenerek çalışılmıştır. Bu işlemin tamamlanmasıyla beraber benzer şekilde 0.5 McFarland konsantrasyonunda bakteri süspansiyonuna, 45 s sürede sırayla 1 L/Dk, 2 L/Dk ve 3 L/Dk gaz akış hızları belirlenerek çalışılmıştır. İşlem koşulları değiştirilmeden 60 s sürede de 1 L/Dk, 2 L/Dk ve 3 L/Dk gaz akış hızları ayarlanarak uygulanmıştır.

0.5 McFarland konsantrasyonunda yapılan çalışmalarının tamamlanması ile beraber 2 McFarland konsantrasyonunda TİD *Acinetobacter baumannii* bakteri süspansiyonunda ve 4 McFarland konsantrasyonunda TİD *Acinetobacter baumannii* bakteri süspansiyonu üzerinde medikal plazma uygulamaları, aynı parametrelere bağlı kalarak ve aynı koşullarda gerçekleştirilerek deneysel çalışmalar tamamlanmıştır. Uygulama yapılan her kuyucukta 50

$\mu$ L bakteri süspansiyonu olacak şekilde mikrokuyucuklara ekim yapılmıştır. Yapılan deney aşamasında belirlenen parametrelere göre her bir işlem önce 3 kuyucuk olacak şekilde tekrarlanarak medikal plazma uygulanmıştır.

İlk üç tekrarın tamamlanması sonrasında MSSA ve TİD *Acinetobacter baumannii* bakteri süspansiyonları üzerinde kalan çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Burada yapılan çalışmalar her iki bakteri grubuna ait medikal plazma uygulamaları ilk üç tekrara dayalı işlemlerin devamı olarak, aynı işlem parametreleri, 3 kez daha tekrarlanmıştır. Böylece seçilen her bir parametre işlem grubu, deneysel çalışmalar kapsamında iki tür bakteri için toplamda 6 kez tekrar edilmiştir.

### **2.3.2.3. İşlem sonrasında inceleme amaçlı hazırlık aşaması**

Parametre optimizasyonu işlemleri sonrasında belirlenen plazma uygulama süresi, gaz akış hızı ve bakteri konsantrasyonu parametrelerinin değiştirilmesiyle yapılan uygulama işlemlerinin tamamlanması ile beraber yapılan işlemler ön testlerde yapıldığı şekilde tekrarlanmıştır. İşlem uygulanan her bir kuyucukta yer alan bakteri süspansiyonları, ön testlerden farklı olarak 10  $\mu$ L miktarında olacak şekilde mikrokuyucuktan çekilmiştir. İşlem görmüş bu bakteri süspansiyonları, koyun kanlı agarlara ekimleri yapılmıştır. Koyun kanlı agara yapılan ekim işlemlerinde ön test çalışmalarında olduğu gibi ekim yöntemi olarak seyreltme ekim yöntemi kullanılmıştır.

Medikal plazma uygulamasının gerçekleştiği bakteri grupları uygulama süresi ve gaz akış hızı parametrelerine göre ayrı ayrı gruplandırılmıştır. Gruplandırılan petri kapları karışıklık olmaması adına inkübatöre gruplar halinde yerleştirilmiştir. Ekim yapılan agarlar, ön testlerde olduğu gibi aynı koşullar altında inkübasyon işlemleri gerçekleştirilmiştir. 35° C’de, aerob koşullarda, 24 saat boyunca inkübasyonları gerçekleştirilmiştir. İnkübasyon sonrasında bakteri üremelerini gözlemlemek adına agarlar hekimler tarafından incelenmiştir. 0.5 McFarland, 2 McFarland ve 4 McFarland konsantrasyondaki MSSA ve TİD *Acinetobacter baumannii* bakteri süspansiyonlarının inkübasyonlarının takibi gerçekleştirilmiştir.

### **2.3.2.4. Plazma uygulama sonuçlarının değerlendirilmesi**

Deneysel çalışmalarda parametre optimizasyonu ile beraber uygulama süresi, bakteri konsantrasyonu ve gaz akış hızı parametrelerinin değişmesine bağlı olarak elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde inkübasyon süresi tamamlanan aynı bakteri grupları birlikte

incelenmiştir. İnkübasyonun 24. saatinde koyun kanlı agarlarda üreme durumu değerlendirilmiştir. Sonuçlar başlığı altında deneysel çalışma sonuçları detaylandırılmıştır.

### **2.3.2.5. Deney sonuçlarına ait veri analizinin gerçekleştirilmesi**

Yapılan istatistiksel analizler sonucu, tez kapsamında üretilen medikal plazma cihazının, A, B ve C parametrelerinin hangi değerleriyle daha etkin çalıştığı ortaya konulmuştur. Bu amaçla iki farklı istatistiksel deney tasarım yöntemi kullanılmıştır. Bunlardan biri  $3^k$  faktöriyel tasarımıdır.

$3^k$  faktöriyel tasarım, 3 düzeyde k adet faktör içeren tasarımı kapsamaktadır. Tez çalışması altında gerçekleştirilen  $3^3$  faktöriyel tasarımda, (A, B ve C) üç faktör yani parametre olarak ve her faktörün faktöriyel bir deneyde düzenlenmiş üç seviyede olduğunu varsayılmıştır. İstatistiksel analiz sonuçlarında öncelikle üç düzey (-1,0,1), üç faktör (A, B ve C) faktöriyel tasarım modeli ile çalışılmıştır. Her faktör için üç ayrı düzey belirlenmiştir. Belirlenen faktörler ve faktörlere ait düzeyler Tablo 2.2.' da detaylı olarak sunulmaktadır.

Tablo 2.2. Veri analizine dayanarak belirlenen faktörler ve faktörlere ait düzeyler

Faktörler	Düzeyleyler		
	-1	0	1
<b>A: Uygulama Süresi (s)</b>	30 s	45 s	60 s
<b>B: Gaz Akış Hızı (L/Dk)</b>	1 L/Dk	2 L/Dk	3 L/Dk
<b>C: Bakteri Konsantrasyonu (Mcfarland)</b>	0.5 McFarland	2 McFarland	4 McFarland

Medikal plazma cihaz prototipinin dikkate alınan 2 farklı bakteri için inaktivasyonlarının sağlanması amacıyla, medikal plazma deneysel çalışmalarında etkili olan 3 faktör belirlenmiştir. Belirlenen üç faktör sırayla süre, gaz akış hızı ve bakteri konsantrasyonudur. Faktör olarak adlandırılan başlıklar deneylerde parametre olarak isimlendirilmiştir. Faktörlerin belirlenmesinde, yapılan literatür araştırmalarına bağlı kalınarak ve ön test sonucu mevcut bulunan veriler esas alınmıştır. İlgili faktörlerin yani parametrelerin düzeyleri ise medikal plazma ön test çalışmalarına bağlı kalınarak, bakteri

inaktivasyon koşullarının tespit edilmesine göre belirlenmiştir. Faktör ve düzeylerin belirlenmesi ile  $3^3$  faktoriyel tasarımı oluşturulmuştur.  faktör  düzey faktoriyel tasarım kapsamında analiz çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Analiz alışmaları kapsamında tabloda, her faktör için düzeyler ve her düzey için veri çeşitliliği sağlanmıştır. Tasarım kapsamında,  $3^3= 27$  adet faktörler ve düzeyler arası kombinasyonlar oluşturulmuştur. 27 kombinasyon farklı sıra ve düzen ile oluşturulmuştur. Oluşturulan tasarıma ait tablo, EK 1' de sunulmuştur.

Tabloda temel alınan tasarım modelinin, belirlenen parametreler doğrultusunda bakteri test çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla 27 kombinasyon olarak belirlenen çalışma, seçilen iki bakteri için 6 kez tekrar edilmiştir. Bu tekrar sayısı ile sisteme ait seçilen faktörlerin hangi düzeyde çalışılması gerektiğine karar verilmiştir.

### 3. DENEYSEL ÇALIŞMA VE TARTIŞMA

#### 3.1. Medikal Plazma Cihazı Tasarım ve Yapılandırma

Medikal plazma kaleminin ve cihazının oluşturulması süresince gerçekleştirilen çalışmaların işlem basamakları, kapsamlı şekilde bu bölüm kapsamında detaylandırılmıştır. Cihaz prototip detaylandırılması, elektronik kısım ve mekanik kısım olarak incelenmiştir.

##### 3.1.1. Medikal plazma cihazı elektronik kısmı

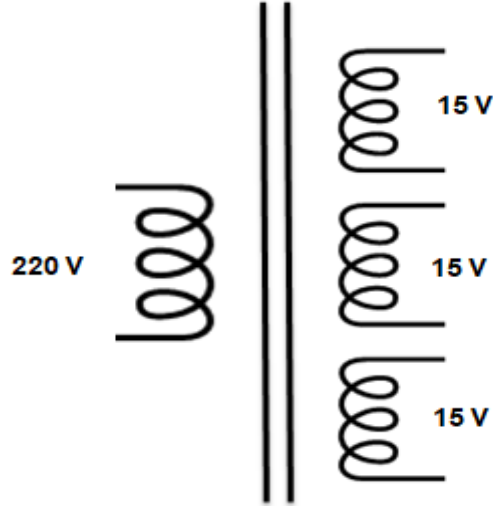
Medikal plazma cihazı elektronik kısım kapsamına, elektronik kısma ait temel bileşenler üç ana devre olarak oluşturulmuştur. Besleme devresi, anahtarlama kontrol devresi ve yüksek voltaj devresi olarak adlandırılan elektronik kısma ait tasarım ve yapılandırma süreci boyunca uygulanan tüm işlemler detaylı olarak sunulmuştur.

##### 3.1.1.1. Besleme devresi

Besleme devresinin kullanılmasıyla anahtarlama kontrol devresi ile voltaj yükseltme devre elemanlarının çalışması için gerekli koşullar sağlanmıştır. Besleme devresinde yer alan transformatörün iç yapısında toprakları birbirinden bağımsız olan üç adet sargı bulunmaktadır. Her sargının bağımsız olması ile devrenin her bölümünün birbirinden izoleli olması sağlanmıştır. Her sargıdan çıkan AC sinyal, ayrı bir devre elemanını besleme görevine sahiptir. Sargı çıkışlarında elde edilen 15 V AC gerilim, devre çıkışında kullanılan her bir regülatör aracılığıyla farklı iki MOSFET sürücü ve anahtarlama kontrol devresinde yer alan entegreyi beslemektedir. Besleme devresinde yer alan transformatörün tasarımı Şekil 3.1.' de sunulmuştur.

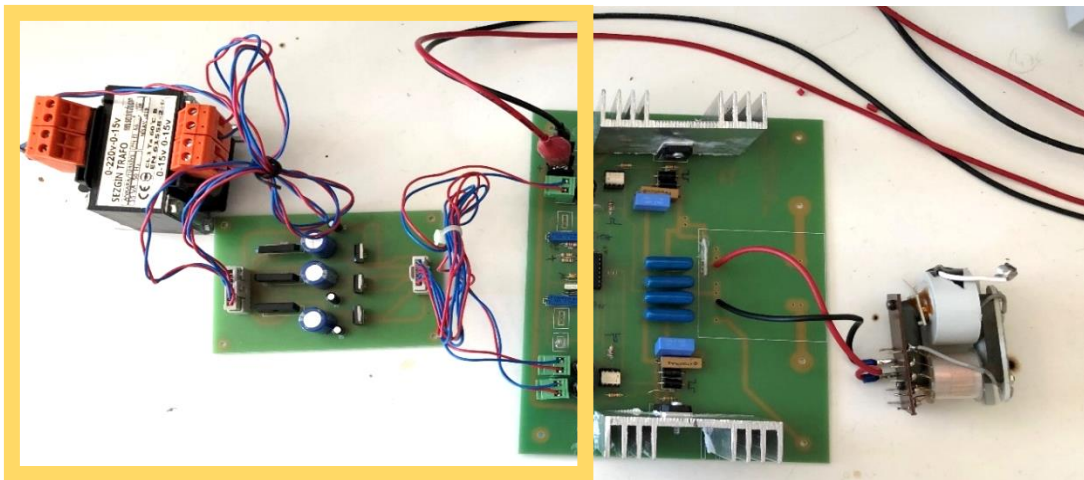
Devre çalışma prensibi olarak, besleme devresinde kullanılmakta olan bu transformatörün girişine 220 V, 50 Hz şehir şebekesinden gelen AC gerilim uygulanmaktadır. Transformatörün sekonderinden çıkan, her sargıda üretilen 15 V AC sinyal, besleme devresinde yer alan tam dalga doğrultucu devreye gönderilmiştir. 1000  $\mu$ F değerine sahip kapasitörler doğrultma amacıyla kullanılmıştır. Burada doğrultma işlemi gerçekleştirilerek, AC olarak gönderilen sinyal, 15 V DC bir seviyeye getirilmiştir. Bu işlemin ardından gelen 15 V DC sinyal en son 7812 pozitif gerilim regülatörlerine gönderilerek 12 V değerine regüle edilmiştir. Böylece her bir regülatörden 12 V DC bir sinyal çıkmaktadır. Oluşan bu 12 V DC sinyal, osilatör devresinde kullanılan devre elemanları olan iki adet TLP 250 MOSFET sürücü entegrelerini ve UC3825N entegresini

beslemek üzere anahtarlama kontrol devresine aktarılmaktadır. Gerilim regülatörlerinin çıkışında kullanılan 10  $\mu$ F ise regülatörlerin iç yapısından kaynaklanan yüksek frekanslı gürültüyü önlemek için kullanılmıştır.



Şekil 3.1. Besleme devresinde yer alan transformatörün iç yapısı

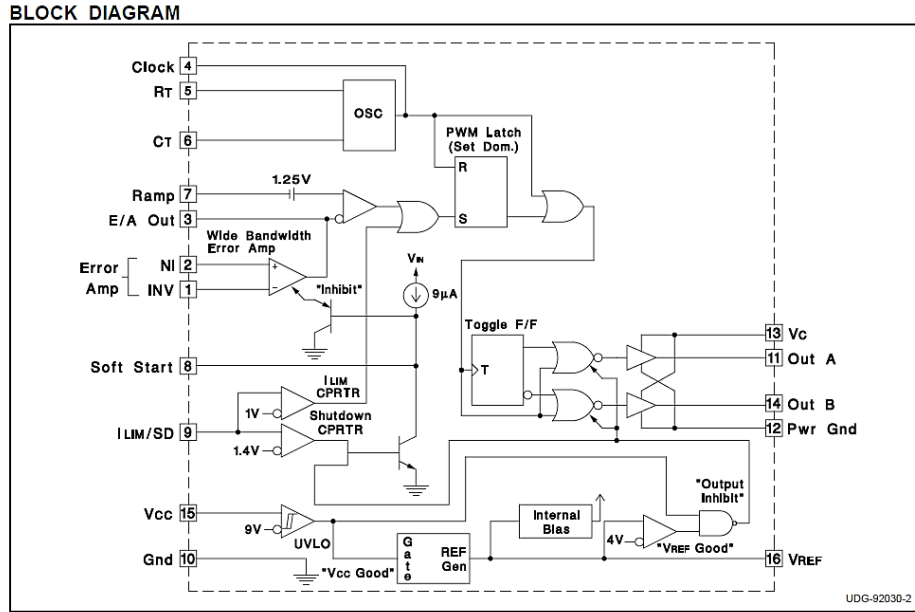
Besleme devresinde kullanılmakta olan transformatörün (220 V AC - 15V AC) uygun çıktı verdiğini görebilmek adına transformatörün sekonderinin uçları multimetre kullanılarak AC mod ölçüm bölümü kullanılarak ölçülmüştür. Bu bölge gibi devrede yer alan tam dalga doğrultma devresinin, AC olarak gönderilen sinyali DC seviyede sinyale dönüştürdüğünü ise yine multimetre yardımıyla DC voltaj ölçme bölümü kullanılarak sağlanmıştır. Besleme devresinin yapılandırılmasına ait görsel Şekil 3.2.' de verilmiştir.



Şekil 3.2. Besleme devresi kartı

### 3.1.1.2. Anahtarlama kontrol devresi

Anahtarlama kontrol devresi yapısında kullanılan UC3825N entegresi iç yapısında yer alan osilatör devresi kullanılması ile gerekli ayarlamalar yapılmaktadır. Osilatör devreleri temel olarak, kendi kendilerine sinyal üretimi gerçekleştirebilen devrelerdir. Bu devrelerde kullanılan, bazı özelliklere sahip entegreler aracılığıyla istenen özellikte AC sinyal çıktısı vermektedirler. Üretilen bu sinyalin bir kısmı çıkışa bir kısmı da devre girişine geri besleme yoluyla gönderilmektedir. Üretimi gerçekleşen bu sinyal ile sürekli bir döngü halinde olup, devrenin devamlı olarak çalışmasını sağlamaktadır. Osilatör devresi yardımıyla yüksek voltaj devresine iletimi sağlanan sinyal üzerinde bazı değişikliklerin yapılması gerekmektedir. Bu nedenle anahtarlama kontrol devresinde frekans ve PWM gibi üretilen sinyal üzerinde ayarlama işlemleri UC3825N entegre kullanılarak sağlanmıştır. Bu entegre, 1 Mhz'e kadar yüksek frekans değerlerinde çalışılabilir olmasından, istenilen ayarlamaların yapılabilmesinden ve kolay ulaşılabilir bir entegre olmasından dolayı tercih edilmiştir. UC3825N entegresine ait blok diyagram Şekil 3.3.' te sunulmuştur [96].

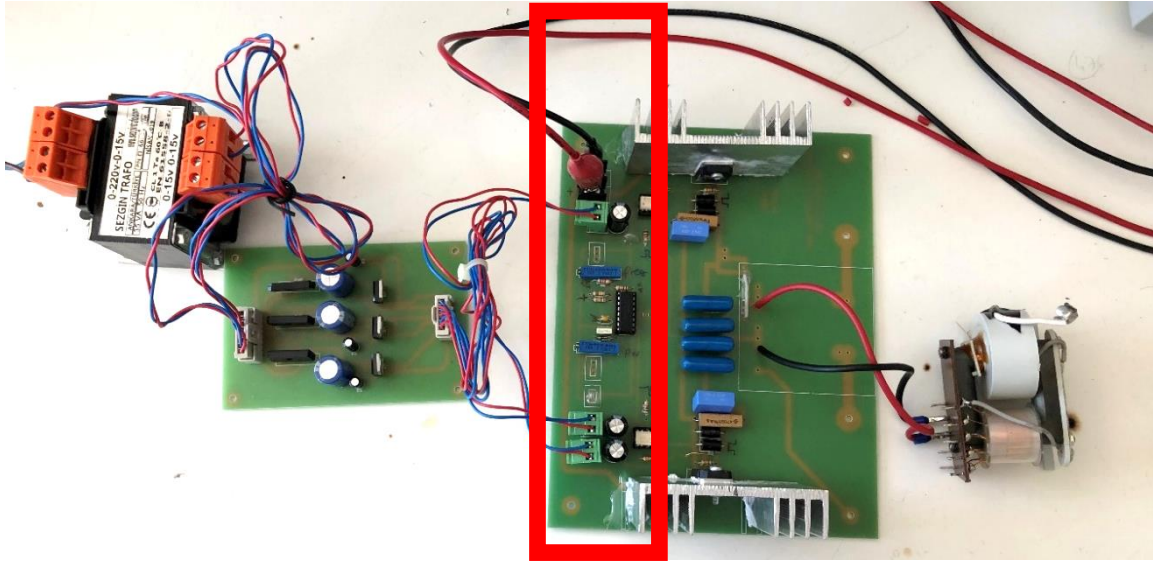


Şekil 3.3. UC3825N blok diyagramı [96]

UC3825N entegresi iç yapısında yer alan osilatör devresini kullanmak amacıyla devrede yapılmak istenen frekans ayarlamaları ilgili bacaklara dirençler konularak sağlanmıştır. Burada 50 K trimpotlar kullanılarak, devrenin frekans aralığı ayarlanmıştır. Entegrenin 5. ve 8. bacaklarında kullanılan trimpot sayesinde ilgili frekans aralığı ve PWM ayarlamaları manuel olarak ayarlanabilir hale gelmiştir. Frekans aralığının sağlanması ve

PWM ayarlamaları ile voltaj yükseltme devresinde kullanılan transformatörün özelliklerine uygun aralıkta frekans ayarlamalarının yapılması sağlanmıştır.

PWM ve frekans ayarlarının yapılması, çalışılan transformatörün özellikleri açıkça belli olmadığından dolayı ve çalışılabilir en optimum değerlerin ayarlanabilmesi için gerekmektedir. Bu noktada önem arz eden PWM ve frekans kavramları öne çıkmıştır. Yüksek voltaj devresinde yer alan anahtarlama elemanları olan MOSFET'lerin güç ayarlamalarını yapabilmek amacıyla, gönderilen sinyalin 'duty cycle' adı verilen görev döngüsü üzerinde ayarlamalar yapılabilir hale getirilmiştir. Böylece PWM'in kısılması ile daha küçük güç çıktısı elde edilebilirken, PWM'in açılması daha yüksek güç değerlerinin elde edilebilirliğini sağlamıştır. Yüksek voltaj devresinde kullanılan transformatörün, devrede kullanılacak frekans değeri, transformatör üzerinde yapılan analiz çalışmaların tamamlanması ile ayarlanmıştır. Böylece MOSFET'lere gönderilen sinyalin frekans ayarlamaları yapılabilir hale getirilmiştir. Şekil 3.4.' te yapılandırılması tamamlanan anahtarlama kontrol devresine ait görsel verilmiştir.



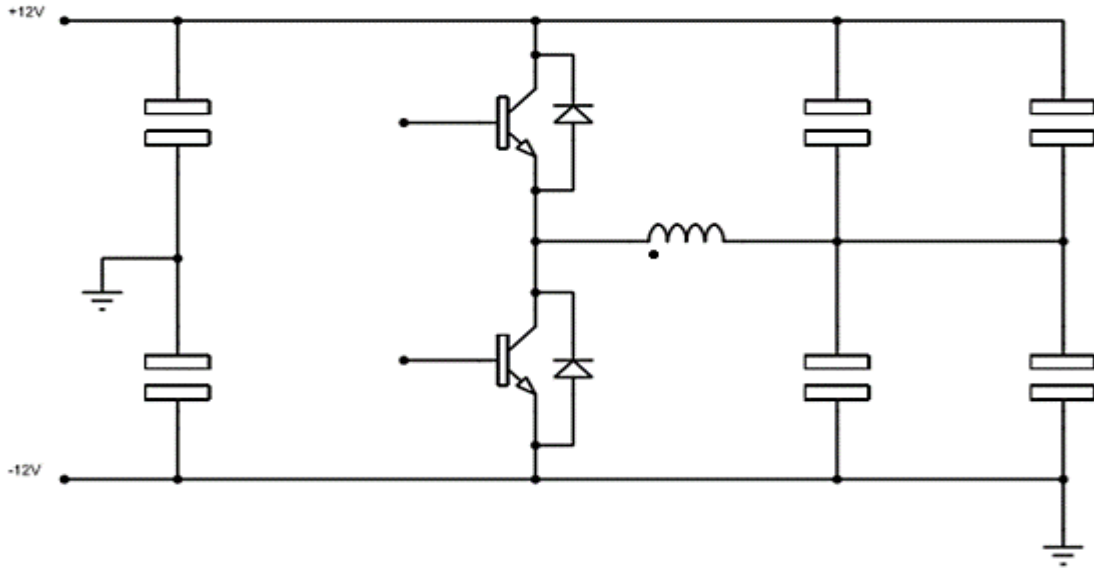
Şekil 3.4. Anahtarlama ve kontrol devresine ait devre kartı bölümü

### **3.1.1.3. Yüksek voltaj devresi**

Voltaj yükseltme devresinde kullanılmakta olan temel topoloji yarım köprü topolojisidir. Voltaj yükseltme topolojilerinden biri olan, Yarım köprü topolojisi (Half Bridge Topology) DC-AC adım aşağı dönüştürücü (step-down converter) olarak tanımlanır. Bu topolojide yük akımı çift yönde de akabileceğinden "iki çeyrek daire çevirici" olarak bilinmektedir. Burada, giriş akımı sürekli olmamaktadır. Çalışma sırasında oluşan hat



endüktansını telafi etmek ve giriş akımının sahip olduğu yüksek frekans bileşenlerini elimine etmek için bir giriş kapasitörüne ihtiyaç duyulmaktadır [97]. Yarım köprü topolojisi ile transformatör sürülmesinde hedeflenen nokta, anahtarlama elemanı olarak kullanılan MOSFET'lerin aç-kapa kombinasyonları yaratarak, transformatörün sürekli çalışmasını sağlamaktır. Yarım köprü topolojisinde, farklı anahtarlama kombinasyonları ile akım yönü değiştirilmektedir. MOSFET'lerin sıra ile iletme geçmesi ile beraber gerçekleşen anahtarlama iletiminde, transformatör üzerinde çift yönlü akım geçişi sağlanmaktadır. Böylece devrede konumlandırılan tek bir transformatör üzerinden sürekli olarak akım geçmesi sağlanarak, transformatör aralıksız çalıştırılmaktadır. Yarım köprü topolojisine ait görsel Şekil 3.5.' te sunulmuştur.



Şekil 3.5. Yarım köprü topolojisi devre görseli

Anahtarlama kontrol devresinde yer alan UC3825N entegreden çıkışa gönderilen sinyalin, yüksek voltaj devresinde yer alan anahtarlama elemanına iletilmesi gerekmektedir. İletilen sinyal, yüksek voltaj devresinde yer alan sürücü çipe uygulanmıştır. Burada sürücü olarak TLP 250 sürücü çipi kullanılmıştır. TLP 250 sürücü çipi anahtarlama kontrol devresi ile yüksek voltaj devresini elektriksel olarak izole etmek amacıyla kullanılmıştır. Devrede kullanılan iki adet TLP 250 sürücü çipleri UC3825N entegrenin A ile B çıkışına bağlanmıştır. Burada sinyal iletimi esnasında bazı noktalar, kritik öneme sahiptir. Kullanılan TLP 250 sürücü çipi ile en temel amaç anahtarlama kontrol devresi ve yüksek voltaj devresi arasında izolasyon sağlamaktır. Bu sayede yüksek voltaj devresinin ve anahtarlama kontrol devresinin birbirinden bağımsız çalışması sağlanmıştır. TLP 250 sürücü çipi ile iletilen sinyal bilgisinin doğrudan anahtarlama elemanına gönderilmesini sağlamaktadır. Bu

entegreye gelen bilgiler optik yolla aktarılarak iletilen sinyal faz, genişlik ve pulse değişmeden, aynı özellikleri koruyarak MOSFET'lerin gate bacağına iletilmektedir. Sinyal bilgisinin optik olarak aktarılması özelliğı sayesinde kV derecesindeki kaçak gerilimlere karşı bile izolasyon sağlanmaktadır.

TLP 250 sürücü çipinin bir diğere amacı ise yüksek voltaj devresinde yer alan N kanal MOSFET'lerden üst tarafta 'high side' olan transistörü yükten bağımsız olarak sürmeye olanak sağlamasıdır. Bu amaçla üretilmiş 'high side' ve 'low side' sürücü entegre çiplerin mevcut olmasına rağmen bu entegreler bilginin optik olarak aktarımına imkan sağlamadığı için tercih edilmemiştir.

MOSFET yapısındaki bacaklar, anahtarlama uygulamalarında büyük kapasiteye sahip olmaktadır. Bu nedenle, bu bacaklara ait kapasitans, aktif bileşenler tarafından hızlı bir şekilde şarj edilmesi ve deşarj edilmesi gerekmektedir. TLP 250 sürücü çiplerinin iç yapılarında çıkış kısmında, yarım köprü (push pull) devresi bulunmaktadır. Bu yapısal özellik sayesinde daha hızlı şarj ve deşarj durumu oluşturarak, akım yükselme ve düşme süresinin azalmasına yardımcı olmaktadır. TLP 250 sürücü çipleri, MOSFET'lerin gate-source kapasitansları hızlıca doldurularak ve hızlıca boşaltılarak seri bir şekilde tırmanma işlemi sağlanmaktadır. MOSFET'lerin tırmanmaları sırasında arada geçen zamanda MOSFET bir ayarlanabilir bir direnç olarak çalışır. Bu nedenle MOSFET üzerinde bir miktar güç düşmesi yaşanır. Bu güç düşmesine bağılı olarak MOSFET'lerin ısınmasına neden olabilmektedir. Bu durum TLP 250 sürücü çipi içinde yer alan push pull devresi ile engellenmektedir. Engellemelere rağmen MOSFET'lerde oluşabilecek ısınma problemi soğutucular tarafından önlenmektedir.

MOSFET'ler, yüksek frekans ile çalışan elektronik devrelerde, akım veya gerilim kaynaklarını kontrol etme amacıyla, motor kontrol devrelerinde kullanılan devre elemanlarıdır. MOSFET'ler gate, source ve drain adı verilen üç bacadan oluşmaktadır. MOSFET'lerin giriş empedansı yüksek, iç sığası düşüktür. Bu yüzden normal transistörlere göre daha yüksek frekanslarda çalışan devrelerde tercih edilmektedirler. Voltaj yükseltme devresinde N kanallı artırma tip IRFP460A MOSFET kullanılmıştır. Bu tip MOSFET'lerde drain ve source arasında bağlantı sağlayan herhangi bir kanal bulunmamaktadır. Bu durum MOSFET'in gate bacağına herhangi bir gerilim uygulanmadığı takdirde drain ve source arası herhangi bir akım akmayacağı yani MOSFET'in iletme geçmeyerek kapalı kalacağı anlamına gelmektedir. Gate bacağına gerilim gönderildiğı süre boyunca MOSFET, açık yani çalışır durumda kalmaktadır. MOSFET'in çalışır durumda olması ise artırma tipi MOSFET'te, gate ucuna gönderilen gerilim ile beraber gate ile drain ve source arasında

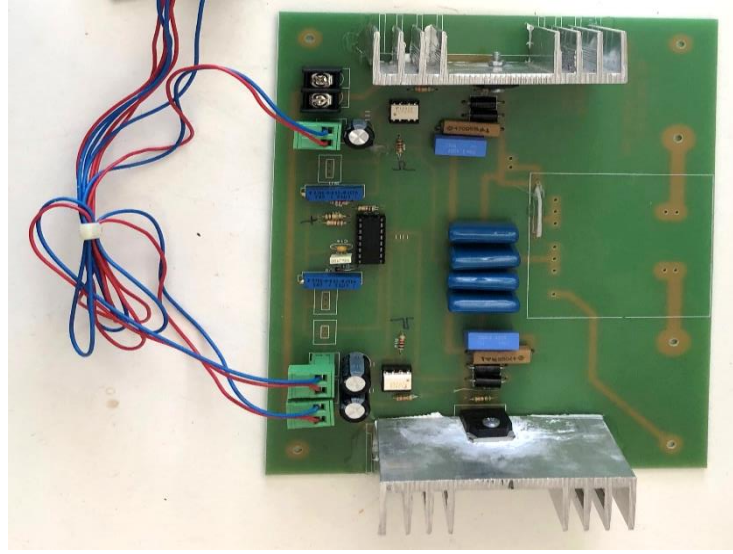
bulunan yalıtkan tabakanın bir yüzeyinde yüklerin birikmesine neden olmaktadır. Yüzeyde biriken bu yükler sayesinde drain ve source arası akım akması için uygun yol oluşturulmaktadır. Bu yolun oluşması ile drain source arası akış başlamaktadır. Artırma tipi N kanallı MOSFET'lerde gerilim artışı gerçekleştikçe oluşan akım akması için oluşan yol genişlemektedir. Böylece iletim sağlanmış olmaktadır. MOSFET'ler kullanıldıkları devrelerde anahtarlama yapma amacıyla kullanılmaktadırlar. Bu yapılar istenilen PWM ve frekans değerlerinde anahtarlama yaparak transformatöre bu sinyalin iletimini sağlamaktadırlar.

Anahtarlama amaçlı MOSFET'lerin bir diğer önemli özelliği de ya tam açık ya da tam kapalı özellikte olmalarıdır. MOSFET'lerin gate ile source arası bir kapasitör görevi görerek, bu bacaklardan şarj edilmesiyle açılmakta ve deşarj edince kapanmaktadırlar. Yani bu kapasitör görevi gören bacakların şarj edilmesi ile MOSFET iletime geçmektedir. Kapasitörün deşarj edilmesi ile MOSFET kesime gitmektedir. Bu işlem ile anahtarlama sağlanmış olup, akım döngüsü gerçekleşmiş olmaktadır. Yüksek voltaj devresinde kullanılan MOSFET'lerin yüksek voltaj devresinde kullanılmaları ile uygulanabilecek gerilimi aşmamak ve korumalarını sağlamak amacıyla devrede TVS diyotlar kullanılmıştır.

TVS diyotlar, çok hızlı cevap verme ve yüksek voltaj dalgalanmalarını emebilme özelliğine sahip, yüksek verim ile devre koruma işlemlerini gerçekleştiren elektronik devre elemanlarıdır. MOSFET'leri koruma amaçlı yüksek voltaj devresine konumlandırılan 1.5KE12CA TVS diyotları kullanılmıştır. Bu diyotlar yüksek voltaj ile çalışılan devrelerde meydana gelebilen ani geçici dalgalanmaların, devrede kullanılan diğer elektronik bileşenlere zarar vermeyecek oranda azaltılmasını sağlamaktadırlar. TVS diyotlar kilowatt seviyesindeki güçlere dayanabilen devre elemanlarıdır.

MOSFET veya transistörler devrede aniden çalışmayı durdurduklarında, devreden bir anda geçirilen akım kesildiği takdirde devrede oluşan endüktif yük sebebiyle ters yönde voltaj pikleri oluşmaktadır. Bu voltaj pikleri devrede ters elektromotor kuvvete (E.M.K.) neden olabilmekte ve bu değerler yüksek voltaj değerleri olabilmektedir. Bu da istenmeyen durumdur. Elektronik devrede herhangi bir elemanın zarar görmesini önlemek amacıyla ters bağlanan bu TVS diyotlar sayesinde bu ani voltaj değişiklikleri meydana geldiğinde gerilim sınırlaması sağlayarak, elektronik devrenin diğer elemanlarının korunması sağlanmaktadır. Bu diyotlar yüksek voltaj devresinde MOSFET'lerin gate bacağına ve drain, source arasına konumlandırılarak önlem alınmıştır. Bunun yanısıra MOSFET çıkışı açma kapama sırasında sinyalde meydana gelebilecek ters elektromotor kuvveti ve dalgalanmaları filtre etmek için RC filtre işini gören 470  $\Omega$  direnç ve 100  $\mu$ F kapasitör kullanılarak ek bir önlem alınmıştır.

Yüksek voltaj devresinin yapılandırılması sonucu elde edilen devreye ait görsel Şekil 3.6.' da sunulmuştur.

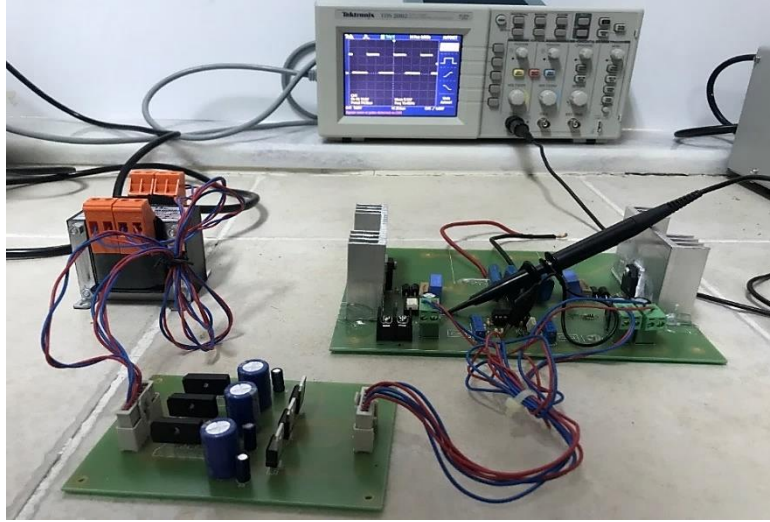


Şekil 3.6. Yüksek voltaj devre kartı

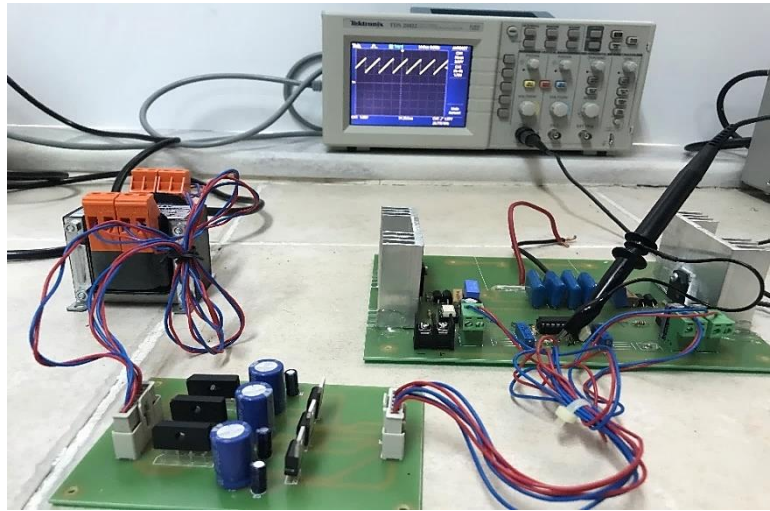
Üretilen bu sistemin elektronik devre basamakları temel olarak; besleme devresi, anahtarlama kontrol devresi ve yüksek voltaj devresi olmak üzere tüm devreler yapılandırılmıştır. Elektronik süreç kapsamında kart tasarımı süreci, ISIS ve PROTEUS devre uygulama programlarıyla devrenin çalışabilirliğinin test edilmesi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra PCB devre kart tasarımı süreci ve bu kartın bastırılma işlemleri gerçekleştirilmiştir.

Anahtarlama kontrol devresi ve yüksek voltaj devresinin ortak olarak konumlandırıldığı bu kartın bastırma işlemleri sırasında okul olanaklarından yararlanılarak PCB kart elde edilmiştir. Elde edilen kart üzerinde yer alan bakır yolların yeterince iyi tutmamasından meydana gelen kopukluklardan dolayı devre yolları arasında iletim iyi bir şekilde gerçekleştirilemediğinden, oluşturulmuş olan kartın PCB tasarımı çizimi kullanılarak sipariş yoluyla tekrar yaptırılmıştır. Kart basımı gerçekleştirilen devrede kullanılan elemanların temin edilmesi ile beraber bu elemanlar tasarıma uygun olacak şekilde lehimleme işlemi gerçekleştirilmiştir. Lehimleme işleminin gerçekleştirilmesi ile beraber PCB kart kullanıma hazır hale gelmiştir. Son hale getirilen kart tasarımı gerçekleştirilen devre kartını bu işlem sonrasında devrede yer alan elemanların vermesi gereken çıktıları, her bir elemana ait data sheet ve application notes dökümanlarını inceleyerek karşılaştırılmıştır. Bu kontrol işlemi sırasında kritik önem arz eden entegrelerin ve devre elemanlarının bacakları kontrol edilmiştir. Seçilen devre elemanlarının tepkileri (oluşturduğu dalga görüntüleri, voltajları vs.) gözlemlenmiştir. TEKTRONİX TDS 220

Digital Real-Time Oscilloscope (USA) osiloskop yardımıyla, devrede kullanılan UC3825N entegrenin datasheet verileri temel alınarak, entegrenin bacaklarından çıkan gerilim ölçümü, kare dalga oluşum kontrolü gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sinyal çıktıları ve karşılaştırılması Şekil 3.7.' de ve Şekil 3.8.' de görülmektedir.

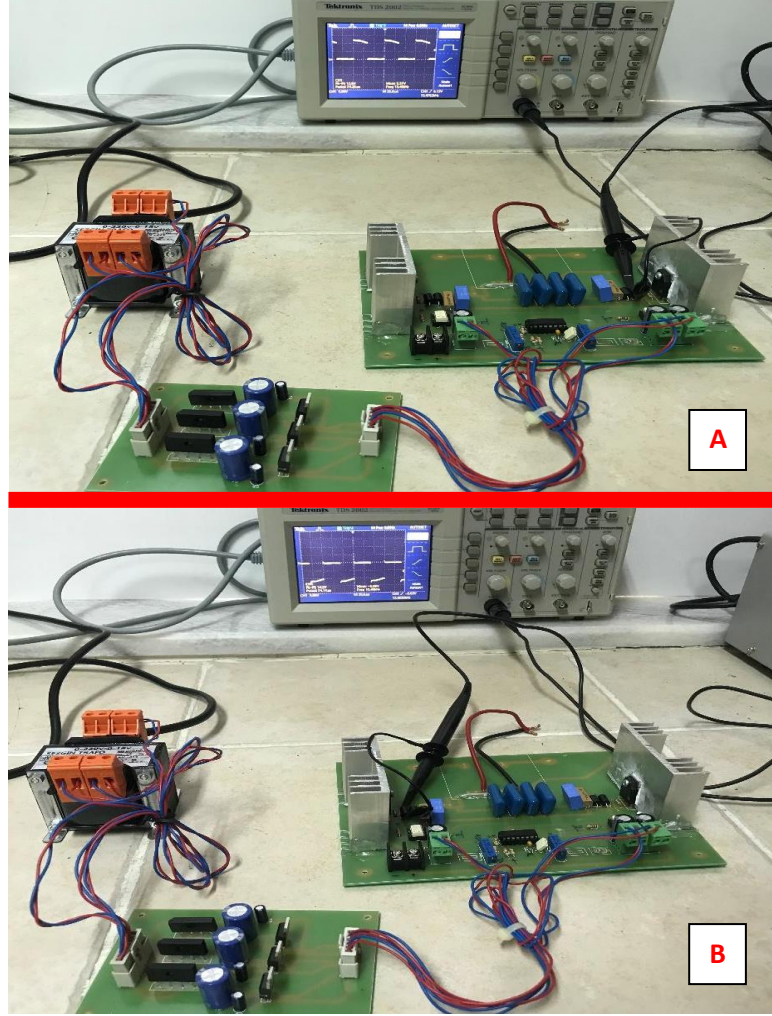


Şekil 3.7. UC3825N entegresinden TLP250 sürücü çipe gönderilen sinyale ait görüntü



Şekil 3.8. UC3825N entegrenin 6.bacağından elde edilen sinyale ait görüntü

Anahtarlama kontrol devresinde yer alan entegrenin doğru çıktı vermesinin test edilmesinin yanı sıra devrede yarım köprü voltaj yükseltme topolojisine bağlı olarak oluşturulan yüksek voltaj devresi de ölçüme tabi tutulmuştur. Bu devrede koruma sağlama amacıyla kullanılan TVS diyotların bacaklarından, datasheet verileri temel alınarak, olması beklenen dalga ve voltaj çıktısı da yine TEKTRONİK TDS 220 Digital Real-Time Oscilloscope (USA) marka osiloskop kullanılarak gözlemlenmiştir. Şekil 3.9.' da diyot bacaklarından yapılan ölçüm ve sonuçlara ait görseller gösterilmektedir.



Şekil 3.9. A) Alt tarafta yer alan MOSFET'e ait TVS diyot sinyal ölçümü B) Üst tarafta yer alan MOSFET'e ait TVS diyot sinyal ölçümü

Ölçüm ve gerekli kontrollerin yapılması sonrasında doğru çıktıların alınması gözlemlenmiştir. Tüm bu bilgiler dışında tasarlanması ve basımı gerçekleştirilen devrenin kullanılabilir olduğu saptanmıştır. Bu işlemlerin sonrasında, yüksek voltaj devresinde kullanılacak olan transformatör ile ilgili analiz çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Yüksek voltaj devresinde voltaj yükseltme işlemini gerçekleştirecek olan devre elemanı transformatör olarak adlandırılmaktadır. Voltaj yükseltme devresinde kullanılmakta olan ve voltaj yükseltme amaçlı kullanılan transformatörün içinde yer alan ferit nüve çekirdekler, klasik transformatörden farklı olarak özel bir seramikten yapılmaktadır. Bu özellikteki transformatörler daha küçük boyutta üretilip, daha az gerilimle yükseltme işlemini gerçekleştirebilmektedir. Bu transformatörler aynı zamanda yüksek frekanslarda da çalışabilme özelliklerine sahiptir. Voltaj yükseltme devresi, DC gerilimi AC gerilime

çevrilerek, yüksek frekans değerlerinde ve istenilen çalışabilir hale getirilmesi amacıyla tasarlanmıştır.

Kullanılan transformatörün sahip olduğu ferit nüve çekirdek yapısına göre transformatörden geçirilebilecek maksimum manyetik akım yoğunluğu vardır. Bu manyetik akım yoğunluğunun maksimum ve minimum bir sınır değere sahip olup sature olacağı noktalar vardır. Akım tek yönlü geçirilirse ve bu taraf sürekli tetiklendiği için manyetize olan çekirdek hiçbir zaman demanyetize edilemediği için bir süre sonunda saturasyona dayanmaktadır. Voltaj yükseltme amacıyla kullanılan transformatörün sature olmaması için bir pozitif bir negatif iletim gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

Yarım köprü topolojisinin kullanılması ile transformatörden eşit sürelerde eşit miktarda akım geçişi olmaktadır. Bu çalışmanın devamlılığının sağlanabilmesi için transformatör nüvesine hem ileri hem geri yönlü manyetizasyon yapılmaktadır. Transformatör yapısında bulunan nüve de böylece manyetize ve demanyetize döngüsünde çalışmasını sürdürmektedir. Bu işlemler transformatörün devamlı ve düzenli çalışabilmesi için gerekmektedir. Bu sayede transformatör girişine verilen AC gerilimi yükselterek yine AC gerilim çıktısı vermiş olmaktadır. Yüksek voltaj çıkışı sağlayan transformatör ferit çekirdekli yapıya sahip olup belirli frekans aralıklarında çalışılabilir özelliğindedir.

Voltaj yükseltme devresinde kullanılan transformatör hazır olarak temin edilmiştir. Anahtarlama kontrol devresi ve yüksek voltaj devresinin doğru ve uygun olarak çalıştığına tespit edilmesi ile beraber temin edilen voltaj yükseltme görevindeki transformatörün elektronik sistemde kullanılması ve sahip olduğu özelliklerinin tespit edilmesi için bazı test ve ölçümlere tabi tutulmuştur. Yapılan ölçümler kapsamında öncelikle transformatörün bacaklarının arasındaki endüktans değerleri hesaplanmıştır. Bu endüktans değerlerine göre temin edilen transformatörün en uygun çıktıyı verebilen bacaklarının tespit edilmesi için test süreçleri uygulanmıştır.

Tablo 3.1.' de hazır olarak temin edilen transformatörün, ölçümler sonucu endüktans değerleri görülmektedir. Endüktans değerleri LCR metre ile ölçülerek tespit edilmiştir. Burada transformatör bacak endüktans değerleri, endüktans birimi olan Henry (H), milihenry (mH) ve mikrohenry ( $\mu$ H) ile belirtilmiştir. Bacaklar arası yapılan ölçümler sonucunda, voltaj yükseltme amaçlı kullanılması hedeflenen transformatörün detaylı analizi gerçekleştirilmiştir. Böylece transformatörün devrede kullanılabilecek alternatif bacakları tespit edilmiştir.

Tablo 3.1. Transformatör bacak endüktans değerleri

Seçilen Transformatör Bacakları	Endüktans Değerleri
1-2	1 mH
1-3	302 H
1-4	145 µH
1-5	160 qH
1-6	302 H
1-7	300 H
1-8	301 H
1-9	296 H
1-10	295 H
2-5	339 µH
3-4	297 H
3-6	16 mH
<b>4-5</b>	<b>3,6 µH</b>
9-10	1,6 mH
7-8	3,6 mH
8-9	3,6 mH

Transformatörün ölçülen bazı bacaklarına ait endüktans değerleri, Eşitlik 3.1. kullanılarak transformatörün bacaklarındaki endüktanslar tespit edilip eşitlikte yerine konmaya çalışılmıştır, bu eşitlikte :

$$N^2 = \frac{L \cdot l}{\mu \cdot A_L} \quad (3.1)$$

$N$  : primer veya sekonder sarım sayısı,

$L$  : transformatör içinde yer alan bobin endüktans değeri (H),

$l$  : kullanılan tel uzunluğu (m),

$\mu$  : transformatör içinde yer alan bobinin manyetik geçirgenliği (H/m),

$A_L$  : transformatör içinde yer alan bobinin kesit alanı (m<sup>2</sup>) belirtmektedir.

Burada endüktans eşitliğe konulması ile beraber transformatörde yer alan bobine ait sarım oranı bulunmaya çalışılmıştır. Bu nedenle verilen eşitlikte sadeleştirmeye gidilmiştir. Sadeleştirilen eşitlik, Eşitlik 3.2 ' de verilmiş olup, burada:

$$\frac{N_1}{N_2} = \sqrt{\frac{L_1}{L_2}} \quad (3.2)$$



$N_1$  : primer sarım sayısı,

$N_2$  : sekonder sarım sayısı,

$L_1$  : transformatör primerinin endüktans değeri (H),

$L_2$  : transformatör sekonderinin endüktans değeri (H) belirtmektedir.

Bu eşitlik transformatöre ait primer ve sekonder sarım sayıları oranına ulaşılmak üzere kullanılmıştır. Bu hesaplamalara ek olarak fiziksel bazı ölçümler de yapılmıştır. Bu kapsamda transformatörün çıkışına sinyal jeneratörü bağlanmıştır. Bu sayede transformatöre ait bazı bacaklarda giriş ve çıkış gerilimleri osiloskop yardımıyla ölçülmüştür. Ölçüme dair detaylı sonuçlar Tablo 3.2.' de sunulmuştur. Tablo 3.2.' de yer alan  $V_{giriş}$ , giriş voltaj değeri olup transformatörün sekonderine uygulanan gerilimi,  $V_{çıkış}$  ise çıkış voltaj değeri olup ölçüm alınan bacağa ait gerilimi belirtmektedir.  $V_{çıkış}$  gerilimi milivolt (mV) cinsinden ölçülmüştür.

Tablo 3.2. Kullanılan transformatörün bacakları ve voltaj değerleri arasındaki ilişki

Transformatör Bacak Numarası	Transformatörün Bacak Voltaj Çıktısı (mV)	$V_{giriş} / V_{çıkış}$ Oranı
5-6	1680 mV	$21000/1680 = 12.5$
9-10	560 mV	$21000/560 = 37.9$
<b>4-5 *</b>	<b>10.6 mV</b>	<b><math>21000/10.6 = 1981</math></b>
1-4	180 mV	$21000/180 = 116.7$

Transformatöre bağlanan sinyal jeneratörünü maksimum çıkış değeri olan 21 V'a ayarlanmıştır. O nedenle Tablo 3.2.' de görülen bu değer sabittir. Bu gerilim değeri  $V_{giriş}$  olarak yüksek gerilim transformatörünün sekonderine uygulanmıştır. Daha sonra transformatörün diğer sargılarını primer olarak kabul edip, bu sargılar için gerilim değerleri okunmuştur. Her bir sargının sarım sayısı farklı olduğu için ve primer ile oranları da farklı olacağı için transformatördeki her sargıdan farklı bir gerilim değeri okunmuştur.

Burada transformatöre ait yüksek voltaj sarım sayısı sabit, fakat diğer bacaklar arasındaki sarım sayıları farklı değerlerdedir. Ancak sonuç olarak elde edilmek istenen durum, sarım sayıları değil, bacaklar arasındaki sarım oranıdır. Bu nedenle bir taraftan gerilim uygulayınca diğer taraftan ne çıkacağına dair bilgi edinmek amaçlanmıştır. Bu nedenle farklı sarımların ile yüksek gerilim kısmının sarım sayısına oranı ulaşılmak istenen bilgi olmuştur. Bu nedenle Tablo 3.2.' de verilen sonuçlar esas olarak aşağıdaki Eşitlik 3.3' e göre elde edilmiştir, burada:

$$\frac{V_1}{V_2} = \frac{N_1}{N_2} \quad (3.3)$$

$V_1$  : transformator giriş voltajı (V),

$V_2$  : transformator çıkış voltajı (V) belirtmektedir.

Bu eşitlik kullanılarak osiloskopta gözlemlenen gerilim değerleri oranlanarak, ilgili transformatorün primer ve sekonder sayım sayıları oranı ( $N_1/N_2$ ) elde edilmek istenmiştir. Bu iki yöntem sonucu elde edilen veriler karşılaştırılmıştır. Sonuçlar tam olarak uyuşmamıştır ancak sinyal jeneratörü ile yapılan ölçüm sonuçlarını değerlendirmeye alınarak buradan transformatorün uygun kullanılacak bacak değeri tespit edilmiştir.

Temin edilen transformatöre ait bacalarda yapılan primer ve sekonder oranlarına ait ölçüm sonuçları Tablo 3.2.' de verilmiştir. Yapılan işlemler sonrasında transformatöre ait olan 4. - 5. bacaklar arasında en yüksek çevrim oranının ve en düşük endüktans değerinin olduğu tespit edilmiştir. Bu doğrultuda bu bacaklardan en yüksek verimle çıktı elde etmek amacıyla, bu bacaklar hazırlanmış olan devreye lehimlenmiştir. Sistem test çalışmaları kapsamında ilgili bacaklardan elde edilen gerilim çıktıları gözlemlenmiştir. Gerilim çıktılarının gözlemlenmesi sonucunda, tasarlanmış anahtarlama kontrol devresinde yer alan trimpotları kullanarak, anahtarlama ve kontrol devresinde kullanılan entegre aracılığıyla seçilen bacadaki PWM ve frekans ayarlamalarını gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.3. Transformatorde seçilen 4.-5. bacak değerlerine göre çıktılar

Frekans (kHz)	$V_1$ (Vgiriş)	$V_2$ (Vçıkış)	$V_2 / V_1$ Oranı
20 kHz	5 V	1500 V	300
<b>27 kHz* (self rezonans)</b>	<b>2 V</b>	<b>3200 V</b>	<b>1600</b>
30 kHz	5 V	3400 V	680
40 kHz	8 V	1800 V	225

Tablo 3.3.' te verilen değerlere göre kalın puntolu olarak yazılan satırlar, sistemsel olarak kullanılabilir optimum, uygulanabilir değerler olarak belirlenmiştir. Hazır olarak temin edilen transformator, en yüksek çevirme oranına sahip olduğu ve self rezonans değerine ulaştığı değer olan 27 kHz frekans değerine ayarlanmıştır. Bu ayarlama trimpotlar yardımıyla yapılmıştır. PWM ve frekans değerlerinin değiştirilmesine dayanarak yapılan uygulamalar için sistem hazır hale getirilmiştir. Böylece süreci takiben mekanik kısım ile ilgili entegrasyon çalışmalarına devam edilmiştir.

### **3.1.2. Medikal plazma cihazı mekanik kısım**

Medikal plazma prob yapısının tasarlanması sürecinde öneme sahip temel bileşenlerin seçilme nedenleri ve medikal plazma prob yapılandırılması süresince gerçekleştirilen işlemler bu başlık altında detaylandırılmıştır.

#### **3.1.2.1. Medikal plazma prob yapılandırılması**

Medikal plazma sistemlerinde kullanılmak üzere olan plazma probun yapılandırılması sürecinde bazı tasarımsal ve deneysel aşamalar gerçekleştirilmiştir. Bu süreçte özellikle dikkat edilen bazı parametreler bulunmaktadır. Yapılandırma süreci boyunca en kritik nokta olan uygun plazma yapısının üretiminin sağlanması gerekmektedir.

#### **Tasarım 1**

Elektronik sistemin tasarlanması ile beraber ön test çalışmalarının gerçekleştirilmesi için öncelikle literatür kapsamında araştırılan plazmanın oluşturulduğu prob tasarımları incelenmiştir. Bu çalışmalarda verilen ölçüler ve özellikler dikkate alınarak oluşturulan bu tasarım baz alınarak ve elimizdeki imkanları kullanarak çalışmalar tasarımsal boyutta tamamlanmıştır. Temel parçaların belirlenmesi ile tasarımı tamamlanan cam tüp ve boru mekanizmasını yapılandırma işlemlerine gidilmiştir. Bu işlemler için öncelikle cam tüp sipariş yoluyla dışarıda yaptırılmıştır. Bu doğrultuda tasarımı gerçekleştirilen prob yapısı oluşturulmuştur. Tasarımın tamamlanması ile medikal plazma prob yapısında yer alan bileşenler, tasarıma uygun ölçülerde temin edilmiştir.

Medikal plazma prob yapısının oluşturulmasında öncelikle dikkat edilen nokta, oluşması hedeflenen plazma ışınmasını görebilmek ve yüksek gerilimin doğru ve güvenli olarak aktarılması amacıyla özellikle cam yapısının kullanılmasına dikkat edilmiştir. Cam tüp yapısının tasarlanması sırasında, uç kısmın konik yapıda olmasına özellikle dikkat edilmiştir. Üretimi gerçekleştirilen plazmanın bu uç doğrultusunda bir akış olacak şekilde çıkmasını sağlamak amacıyla prob kısmı, üst kısım düz, uç kısmı konik olacak şekilde tasarlanmıştır. Cam tüpün etrafını tam olarak sarması amacıyla temin edilen şeffaf plastik boru, cam tüpün dış çapı ile aynı temin edilmiştir. Böylece cam tüp üzerinde gaz borusunun girişinin sağlandığı ‘Quick Fit’ aparatı sabit şekilde konumlandırılmıştır. Mekanik kısım ile entegrasyon sonrası tasarlanan cam tüpe gaz akışı sağlamak için gaz boruları bağlanmıştır. Şekil 3.10.’ da alınan ölçülere göre yapılandırılan prob yapısı görülmektedir.

Medikal plazma üretiminin gözlemlenmesi amacıyla, medikal plazma probuna konumlandırılan bir diğer önemli bileşen ise elektrotlardır. Yapılandırılma işlemleri

tamamlandıktan sonra yüksek gerilimin aktarılacağı elektrotlar konumlandırılmıştır. Medikal plazma probunun yapılandırılması sonucunda oluşturulan sistemin ön test çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu ön test çalışmalarına ait detaylı bilgi sistem entegrasyon çalışmaları altında sunulmuştur.



Şekil 3.10. Medikal plazma probu ilk tasarımın yapılandırılması

### **Tasarım 2**

Ön test deneysel çalışmalar sonrasında elde edilen bulgulardan yola çıkılarak tekrar tasarım yapılandırma sürecine gidilmiştir. Program aracılığı ile yapılan tasarımda dikkat edilen nokta, ön test sonrasında elde edilen sonuçlardan yola çıkılarak, prob tasarımında değişiklik sürecine gidilmiştir. Burada dikkat edilen nokta, ön testte kullanılan prob yapısına göre tasarım 2 kapsamında boyut ve hacim olarak daha küçük bir tasarım tercih edilmiştir. Bunun sebebi ise ön testler sonucunda kullanılan medikal plazma prob yapısında deney sırasında herhangi bir plazma ışıması elde edilmemesidir. İkinci olarak tasarlanan cam tüpün, uç kısmı plazma çıkışının alınabilmesi amacıyla yine konik hale getirilmiştir. Tasarımın tamamlanmasından sonra, yeni cam tüp de bir önceki gibi sipariş yoluyla dışarıda yaptırılmıştır. Bu yeni ölçülere sahip cam tüp ile yeni ölçülere uygun olarak temin edilen şeffaf plastik boru bağlantıları yapılmıştır. Daha sonra sızıntı olmaması adına ve cam tüp ile gaz borusu arasında gerekli bağlantılar yapılmıştır. Cam tüpün etrafına oluşturulması hedeflenen ışımanın görülebilmesi için şeffaf özellikteki plastik bir boru temin edilmiştir.

Son olarak elektrotların konumlandırma süreçleri gerçekleştirilmiştir. Bu elektrotlar bakır levhadan yeniden kesilerek elde edilmiştir. Yeni olarak yapılandırılan medikal plazma prob için gaz bağlantılarının gerçekleştirilmesi, elektrotların konumlandırılması ile elektronik sistemin tamamlanması ile beraber entegrasyon sağlanarak sistem test çalışmalarına başlanılmıştır. Şekil 3.11.' de alınan yeni ölçülere göre yapılandırılan medikal plazma prob yapısı görülmektedir.



Şekil 3.11. Medikal plazma probu ikinci tasarım yapılandırılması

### **Tasarım 3**

Yapılan deneysel çalışmalar kapsamında cam tüp ile yapılan çalışmalar ile medikal plazma yapısı elde edilmiştir ancak gerçekleştirilen ışınım şiddeti ve plazma yoğunluğu ile ilgili bazı yetersizlikler saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda yapılan inceleme sonucunda medikal plazmanın oluşturulacağı tüp basit bir cam tüp yerine kuartz cam tüp kullanılması planlanmıştır. Bu durum sonucunda kuartz cam tüp ile oluşturulacak plazma prob tasarımları üzerinde yoğunlaşmıştır. Tasarım 3 kapsamında kuartz cam malzemesinin tercih edilme sebepleri bulunmaktadır.

Kuartz malzemesi yüksek sıcaklık dayanımına sahip olması, kuartz malzemesinin korozyon direnci oldukça yüksek olması, kuartz malzemesinin yüksek ısı genleşme katsayısı özelliği ile kullanımı sırasında iyi termal stabilite sağlaması, mor ötesi ve kızılötesi arasındaki spektrumda iyi bir geçirgenliğe sahip olması, kuartz camın normal cam direncine göre 10.000 kat daha fazla direnç göstermesi gibi özellikleri ile iyi bir yalıtım performansına

sahip olmasından dolayı kuartz cam, medikal plazma prob yapısında kullanılmak üzere tercih sebebi olmuştur. Cam ve kuartz cam arasındaki bir diğer önemli fark ise iki malzemenin dielektrik sabitlerinin birbirlerinden farklı olmasıdır. Dielektrik sabiti bir malzemenin üzerinde depoladığı yükü ifade eden bir katsayıdır.

$$\epsilon = \epsilon_r \cdot \epsilon_0 \quad (3.2.)$$

Şeklinde formülize edilmektedir. Bu eşitlikte :

$\epsilon$  : dielektrik katsayısı

$\epsilon_r$ : malzemenin bağıl dielektrik sabiti

$\epsilon_0$ : vakum dielektrik sabiti ( $\epsilon_0: 8,854187817.. x 10^{-12} C^2 N^{-1} m^{-2}$ ) belirtilmektedir.

Eşitlikteki değerlerin dikkate alınmasıyla beraber yapılan hesaplamalar sonucunda cam ve kuartz malzemeler için yapılan hesaplamalar sonucunda bazı sonuçlar elde edilmiştir.

$$\epsilon \text{ cam} = \epsilon_r \cdot \epsilon_0 = 5 * 8,854187817..x 10^{-12} = 4,4270939085 x 10^{-11} F/m \quad (3.3.)$$

$$\epsilon \text{ kuartz} = \epsilon_r \cdot \epsilon_0 = 4,5 * 8,854187817.. x 10^{-12} = 3,98438451765 x 10^{-11} F/m \quad (3.4.)$$

Kuartz cam ve cam malzemelerin dielektrik katsayıları eşitlik 3.3.' te ve eşitlik 3.4.' te hesaplanmıştır. Bu parametrenin düşük olması malzemenin yüzey ile etkileşime girmesini sağlayarak malzeme üzerinde daha fazla elektrik alan depolanmasını sağlamaktadır. Matematiksel veriler ve gerekli formülizasyonlar sonucunda kuartz camın, cama göre yalıtkanlardan daha az etkilendiği ve üzerinde depoladığı elektriksel alanın daha fazla depolandığı sayısal olarak ifade edilmiştir. Bu özellik sayesinde canlı doku ve kültür ortamı üzerine gönderilen yük miktarı ve elektriksel akım güvenli sınırlarda tutulmaktadır. Şekil 3.12.' de alınan yeni ölçülere göre yapılandırılan kuartz cam medikal plazma prob yapısı görülmektedir.

Tüm bu verilere dayanarak özel kuartz cam yapısı tasarım sonucunda sipariş yoluyla yaptırılmıştır. Kuartz cam prob yapısının belirlenmesi ile elektrot kombinasyonu üzerinde çalışmalar tamamlanarak sistem entegrasyonu kapsamında çalışmaların devamı gerçekleştirilmiştir. Kuartz cam tüp üzerine konumlandırılan plastik boru, ışımayı engellememesi adına bu tasarımda daha kısa tutulmuştur. Özel olarak yaptırılan bu kuartz cam tüpe gaz girişinin sağlanabilmesi için üst kısmına aynı ölçülere bağlı kalındığı için cam

tüp ölçülerine uygun olarak tasarım 2’de kullanılan ‘Quick Fit’ yapısı tekrar bu kuartz cam tüp prob yapısı üzerine konumlandırılan plastik boru üzerine oturtulmuştur.

Kuartz cam yapılandırılması sonrasında belirlenen elektrot yapılarının prob üzerinde konumlandırılması ile medikal plazma probunun son hali hazırlanmıştır. Bu çalışmalara ait detaylı bilgi sistem entegrasyonu başlığı altında sunulmuştur.



Şekil 3.12. Medikal plazma probu kuartz cam yapılandırılması

### **3.1.2.2. Medikal plazma probu platform sistemi ve diğer bağlantılar**

Gerçekleştirilen ön testlerde medikal plazma probu, laboratuvar koşullarında kullanılmakta olan metal tüp askısı kullanılarak sabitlenmiştir. Ancak yüksek voltaj üretiminin gerçekleştiği elektronik sistemde, elektrik ve manyetik alandan etkilenebilecek hiçbir malzemenin bulunmaması güvenli çalışma açısından önem arz etmektedir. Bu nedenle elektronik ve mekanik yapılandırma sürecini takiben platform sisteminin oluşturulması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Oluşturulan platform sisteminde en kritik nokta, yalıtkan malzemelerin kullanılması ve medikal plazma probunun tam olarak oturabilmesine önem verilmiştir.

Tasarımı gerçekleştirilen platform sistemi üç boyutlu yazıcı kullanılarak polilaktik asit (polylactic acid, PLA) malzemesinden sipariş yolu ile yaptırılmıştır. Platform sisteminin üretilmesinde kullanılan PLA malzemesi, yalıtkan bir malzeme olduğu ve kolay temin edilebildiği için tercih edilmiştir. Böylece ayaklık sistemi ile üzerine oturtulan medikal plazma prob arasında sistem çalışır durumda iken herhangi bir etkileşim meydana

gelmemiştir. Çalışmalar güvenle sürdürülmüştür. Platform sistemi temel olarak sağ, sol, yukarı, aşağı, ileri, geri gibi farklı boyutlarda hareket sağlanarak hem sistem test çalışmalarında hem de medikal plazma prob yapısının mikropalak üzerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda doğru noktada konumlandırılması ve sabit durması sağlanmıştır. Yapılandırılan medikal plazma probuna ait görsel Şekil 3.13.'te sunulmuştur.



Şekil 3.13. Medikal plazma probu platform sistemi

Platform sistemi tasarımında ek olarak, mikroorganizma testlerine özel olarak tabla konumlandırılmıştır. Mikroorganizma çalışmaları sırasında kullanılan mikropalakların ölçülerine göre oluşturulan tabla sayesinde, uygulama sırasında mikropalak yapısı hareket etmeden deneysel çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

### 3.2. Sistem Entegrasyonu

Oluşturulan elektronik ve mekanik sistemlerin tasarım ve yapılandırma süreçlerinin tamamlanmasıyla medikal plazma cihazının entegrasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Elektronik ve mekanik sistemlerin entegrasyonun tamamlanması ile beraber öncelikli olarak medikal plazma prob yapısı ve elektronik sistemde yer alan transformatörün kullanılabilirliği test etmek amaçlanmıştır. Medikal plazma üretilmesi amacıyla kullanılan gazın belirlenmesi, medikal plazma prob yapısına tutturulan elektrotların şekil değişikliği, elektrotların konum değişikliği, gaz akış hızının değiştirilmesi, elektronik sisteme farklı gerilim değerlerini uygulanması gibi değişiklikleri temel alarak, sistem entegrasyon



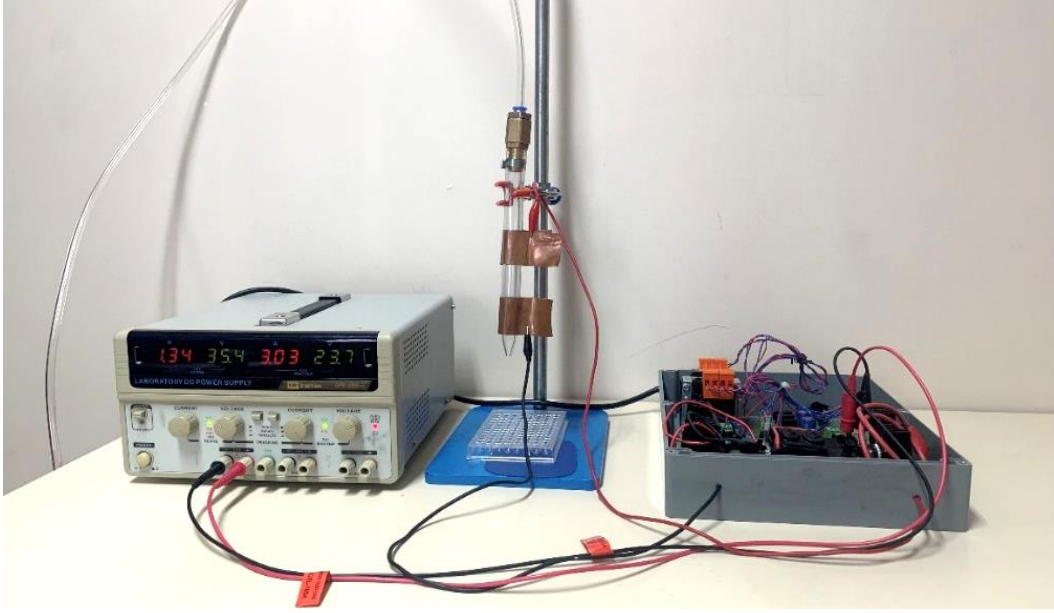
çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda gerçekleştirilen tüm çalışmalar bu başlık altında detaylandırılmıştır.

Medikal plazma üretimi için gerekli olan ve kritik öneme sahip en önemli unsurlardan biri ise kullanılan gazın cinsidir. Yapılan araştırmalar sonucunda plazma üretimi sırasında en önemli noktalardan biri kullanılan gazın cinsinin plazma oluşturma sürecine doğrudan etkisinin olduğu saptanmıştır. Literatürde yer alan çalışmalarda plazma üretimi için He, N ve Ar gibi farklı özelliğe sahip gaz çeşitleri kullanılmıştır. Medikal plazma üretim işlemleri sırasında yapmış olduğumuz deneylerde Ar gazı kullanılmıştır. Ar, diğer soygazlara göre hem fiyat olarak daha ucuz gaz olup aynı zamanda kimyasal olarak kararlı bir yapıya sahiptir. Ayrıca Ar gazı düşük konsantrasyona sahiptir ve yüzey bağlama enerjisi çok düşük olduğundan dolayı uygulandığı yüzeylerde herhangi kimyasal bir etkileşimde bulunmamaktadır. Ar gazının tercih edilmesinin bir diğer nedeni ise insan sağlığına zararının olmamasıdır. Deney sırasında kullanılmakta olan cam veya kuartz cam tüp içerisinde uygulama esnasında yüzey ile etkileşime geçmeden sadece elektrik alanına maruz kalarak iyonlaşmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı Ar gazının plazma üretimi için en uygun gaz olacağı üzerinde karara varılmıştır.

Ar gazı sistem test çalışmaları kapsamında ve bakteri üzerinde yapılacak testlerde plazma oluşumu için gerekmektedir. Ancak gerçekleştirilen deneysel çalışmalar sürekli ve belirli sürelerde plazma akışını gerektirdiği için, sistem ile çalışmak üzere 10 L Ar gaz tüpü temin edilmiştir. Ar gaz tüpü kullanarak gerçekleştirilen sistemsel testlerde ve deneysel çalışmalarda, Ar gaz tüpü ile medikal plazma prob arasında gazın iletilmesi için uygun çaplarda gaz boruları temin edilmiştir.

Ar gaz tüpünün temin edilmesi ile beraber medikal plazma problemleri ile donanımsal sistem üzerinde çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Ön test çalışmaları kapsamında kullanılan tasarım 1 medikal plazma probu üzerinde iletkenliği yüksek bir metal olan gümüş elementi seçilerek elektrot olarak kullanılması hedeflenmiştir. Ancak temin edilen gümüş plakasının sert ve bükülemez bir yapıda olmasından dolayı gümüş plakalar kullanılmamıştır. Bu nedenle medikal plazma prob yapısında kullanılan elektrotlar bakır levhadan oluşturulmuştur. Bakır levhaların ölçüleri ise 8 cm boyunda, 4 cm yükseklikte olacak şekilde kesilmiştir. Bakır levhadan kesilmiş elektrotlar aralarında 4 cm mesafe olacak şekilde konumlandırılmıştır. Elektrotların konumlandırılması, medikal plazma probunun etrafına sarılarak sağlanmıştır. Yüksek voltaj devresinden gelen güç kablosu üstteki elektrotta, toprak kablosu da alt elektrotta konumlandırılarak ön testler için hazır hale getirilmiştir.

Tasarım 1 kapsamında üretilen medikal plazma prob ve elektronik devrenin kullanılarak gerçekleştirilen sistem test çalışmaları kapsamında gerçekleştirilen ön testlerde 3 L/Dk gaz akış hızı altında, medikal plazma probu üzerinde 8 cm uzunluğunda, 4 cm yüksekliğinde bakır levha elektrotlar kullanılmıştır. Sabit güç kaynağı aracılığıyla 10 V ile 35 V arasındaki gerilim değerleri uygulanmıştır. Ön test çalışmalarına ait görsel Şekil 3.14.' te sunulmuştur.



Şekil 3.14. Ön test çalışmalarına ait sistem görseli

Ön test çalışmalarının gerçekleştirilmesiyle birlikte sistemde plazma ışıması oluşturulması için gerekli koşulların sağlanamadığı tespit edilmiştir. Bu nedenle hem medikal plazma probu hem de elektronik devre kapsamında, sistem genelinde tasarım değişikliğine gidilerek yeni bir medikal plazma prob yapısı oluşturulmuştur. Bu kapsamda medikal plazma prob yapısında küçülmeye gidilmiştir.

Tasarım 2 kapsamında yapılandırılan cam tüp ile beraber, sistem test çalışmalarında öncelikle gaz akışının sağlanabilmesi için gaz tüpünün regülatör ayarlamaları yapılmıştır. Ar gaz tüp regülatöründe akış hızı ayarlanabilmektedir. İlk adım için verilen gaz, az miktarda yaklaşık olarak 2.8-3 L/Dk gaz akış hızında uygulanmıştır. Bu test sırasında medikal plazma probu üzerinde 8 cm uzunluğunda, 4 cm yüksekliğinde bakır levha elektrotlar kullanılmıştır. Deneyde güç ayarlamaları gerçekleştirilmek üzere sabit güç kaynağı kullanılmıştır. Sabit güç kaynağı üzerinde başlangıç gerilim değeri 14 V ve devamında gerilim değeri 17 V'a kadar arttırılmıştır. Bu deney sonrasında beklenen plazma ışıması gerçekleşmemiştir. Işımanın gerçekleşmemesi olarak üzerinde durulan sorun, medikal plazma probuna

yerleştirilen elektrotların konumları olmuştur. Elektrotlar arası mesafe 4 cm olarak yerleştirilmiştir. Çözüm olarak bakır elektrotlar arasında ki mesafe azaltılarak aynı gerilim değerlerinde ve aynı gaz akış hızında deneysel çalışma tekrarlanmıştır.

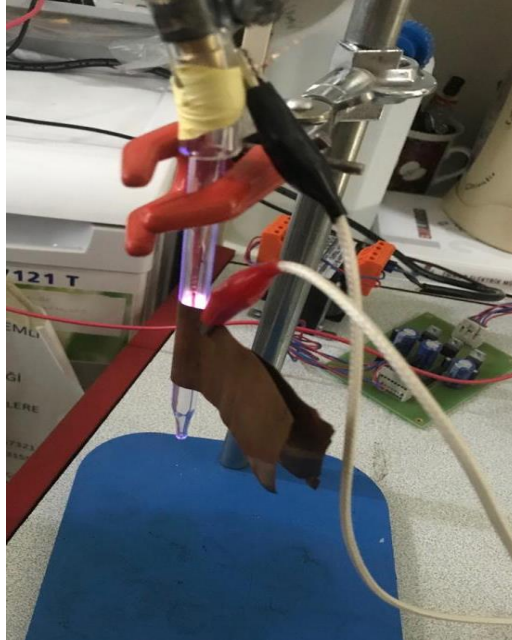
Sistem test çalışmalarının devamında kullanılan olan bakır elektrotlar arasındaki mesafe azaltılarak 2 cm'e indirilmiştir. Ayrıca cam tüpün sabit durması amacıyla kullanılan cam tüp etrafına sarılan plastik borunun iletkenliği azaltıp ışımaya engel teşkil etmesi üzerinde tartışılmıştır. Meydana gelen bu sorunu daha net anlayabilmek için ilk olarak cam tüpün etrafında plastik hortum halen varken elektrotlar birbirlerine yaklaştırılıp sistem test çalışmaları yapılmıştır. Ancak sağlanan koşullarda ışımaya görülmeyip elektrotların ve cam tüpün dışına doğru atlama olduğu gözlemlenmiştir. Bu durumun oluşmasıyla cam tüp dışına yerleştirilen şeffaf plastik borunun, elektriksel iletkenliği azalttığından dolayı ışımayı engellediği ve bu nedenle bu yapının büyük bir kısmının çıkarılması gerektiğine karar verilmiştir.

Plastik borunun çıkarılmasıyla beraber bir elektrot aynı kalacak şekilde, diğer elektrot yerine bakır tel kullanarak farklı bir elektrot yapılandırılması kullanımı tercih edilmiştir. Bakır tel olarak seçilen bir elektrot cam tüp iç kısmına, cam tüp ucundan ilerletecek şekilde konumlandırılmıştır. Bu tel olarak seçilen elektrot toprak elektrodu olarak belirlenmiştir. Ayrıca uygulanan gerilim değer aralığında transformatör üzerine fazla gerilim uygulandığı için sesler meydana gelmiştir. Bu nedenle elektrot tasarımlarının yanısıra, transformatör üzerine daha az gerilim uygulanması gerektiği kanısına varılmıştır. Biri cam tüp içinde, diğeri cam tüp dışında yer alan bakır elektrotlar arası mesafe, olarak 0.5 cm olarak tutulmuştur. Bu koşulların sağlanması ile beraber devrede daha az bir gerilim uygulanması sonucunda bile cılız bir ışımaya gözlemlenmiştir.

Plazma ışımalarının gözlemlenmesi sonrasında sistem test çalışmalarının doğru sonuç verdiğini ancak net bir ışımaya görebilmek için bazı değiştirilmesi gereken parametreler olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun sonucunda, elektronik devrede transformatörün gücünü artırmak, devrede cam tüp üzerinde kullanılan elektrotların konumlarını ve aralarındaki mesafeyi değiştirmek ve gaz akış hızını değiştirmek gibi sistemsel değişiklikler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu değişikliklere bağlı olarak deney düzeneğinde bazı düzenlemeler yapılmıştır.

Yüksek voltaj devresinde kullanılan transformatör ile yapılan ölçüm sonuçlarına göre en yüksek çevrim değerine sahip olan 4. ve 5. bacaklar seçilerek, temin edilen yüksek gerilime dayanıklı kombi ateşleme kablosuna lehimlenmiştir. Kabloların diğer uç kısımlarına ise krokodil konumlandırılarak test çalışmaları için için hazır hale getirilmiştir.

İlk olarak elektrot şekli ve konumu ile ilgili değişiklikler uygulanmıştır. Bakır levhadan çok ince bir levha kesilip medikal plazma probunda üst kısımda yer alan plastik boruyu delip içerisinden geçirilerek, aşağı doğru sarkıtılacak şekilde konumlandırılmıştır. Burada stabil bir elektrot konfigürasyonu elde edilmesi amaçlanmıştır. Cam tüp içerisinden geçirilen ince şerit halinde kesilen bakır levha toprak elektrot olarak belirlenmiştir. Cam tüpün dışında 4 cm yükseklik ve 8 cm boyunda kullanılmış bakır levha elektrot güç elektrotu olarak kullanılmıştır ve cam tüpün orta kısmına doğru konumlandırılmıştır. Olası gaz sızıntısını önlemek için bakır teli tüp içerisine konumlandırmak amacıyla plastik borudan açılan deliğin etrafı gaz sızıntısını engellemek için gaz bandı kullanılarak sarılmıştır. Gerilim değerleri ise 10 V-17 V arasına artırılabilmek suretiyle ve yaklaşık 3 L/Dk gaz akış hızı varken plazma ışması gözlemlenmiştir. Elde edilen ışmaya ait görsel Şekil 3.15.' te sunulmuştur.



Şekil 3.15. Elektrot kombinasyonuna göre elde edilen plazma ışması

Yapılan sistem test çalışmalarında plazma akışının görülememesi ile elektrotların yüzey alanında değişikliğe gidilmiştir. Yapılan bir sonraki denemelerde toprak elektrot değiştirilmeden güç elektrodu için konumlandırma ve şekil değişimine gidilmiştir. Güç elektrodu kullanılan bakır levhadan yüzey alanı küçüktülerek ince bir şerit halinde kesilmiştir ve iki kat sargı olacak şekilde cam tüpün ucuna 1 cm uzaklıkta kalacak mesafede sarılmıştır. Transformatörden gelen krokodillerin, elektrotlara bağlanması ile gerilim değeri 17 V iken ve yaklaşık 3 L/Dk gaz akışı varken, aşağı yönde yaklaşık 0.5 cm uzunluğunda

ilk kez plazma akışının oluşumu gözlenmiştir. Şekil 3.16.'da elde edilen ilk plazma akışına ait görsel sunulmuştur.

Gerilim değişikliğinin yanısıra elektrotların şekilleri, elektrotların konumu ve gaz akış hızında değişiklikler yapılarak deney tekrar edilmiştir. Daha yoğun ve daha uzun bir plazma ışımasının sağlanması amacıyla bazı tasarımsal ve yapısal değişikliklere gidilmiştir. Gaz akış hızı 2.8 L/Dk ve 6 L/Dk arasında uygulanarak sistem test çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Gaz akış hızının yüksek olması durumunda tüp içerisinde daha yoğun bir plazma oluşturulmuştur ancak medikal plazma probu dışında oluşan plazma akışında azalma gözlemlenmiştir. Bu duruma zıt olarak gaz akış hızının daha düşük değerlerde yani yaklaşık 3 L/Dk verildiğinde uç kısımda oluşan plazma akışının uzadığı gözlemlenmiştir. Buradan yola çıkarak, gaz akış hızının yavaş ve az olması, elektronik sistemin gücün yeterli olması koşulunda, uygulanan gazın büyük çoğunluğunun elektrotlar arasında iyonize olmasını ve uygulanan gazın, plazma fazına geçmesine ve plazma akışının oluşturulmasında etkili olduğu tespit edilmiştir. Gaz akış hızının artırılması, medikal plazma probu ucundan çıkan plazma akışını da olumsuz etkilemiştir. Plazma akışının devamlılığını sağlamak için gaz akış hızı parametresi değiştirilirken güç parametresi de göz önünde bulundurularak değişikliğe gidilmiştir. Bu sebeple yüksek gaz akış hızı durumunda aynı oranda gerilim değeri yükseltilecek plazma akışı gözlemlenmiştir.



Şekil 3.16. Sistem test çalışmalarında elde edilen ilk plazma akışı

Sistemsal olarak çok yüksek gerilimde çalışmak elektriksel güvenlik sorunlarına yol açabileceği için verim alınabilecek yapılandırma alternatifleri araştırılmıştır. Öncelikli

olarak güç elektrodu olarak kullanılan ince bakır levha yerine, bakır tel kullanılarak halka şekline getirilmiştir ve cam tüpün dışına sarılmıştır. Cam tüp içine üst kısımdan yukarı doğru daldırılan toprak elektrot güç elektrotuna yaklaştırılmıştır. Böylece her iki elektrot bakır tel olarak değiştirilmiştir. Plazma probun uç kısmından 0.5 cm yukarısına bakır tel, tek tur sarılarak güç elektrotu olarak düzeneğe entegre edilmiştir ve bu tel uçlarında pay bırakılarak transformatörün seçilen 4-5 numaralı bacaklarından çıkan yüksek gerilime dayanıklı olan kabloların ucundaki krokodil yapısı bu uzantılara tutturulmuştur. Devam niteliğindeki testler kapsamında yeni elektrot yapıları aracılığıyla, aradaki mesafe 1.5 cm olacak şekilde ve 2.8-3 L/Dk gaz akışı uygulanarak, 10-15 V gerilim değerleri uygulanarak sistem çalıştırılmıştır. Medikal plazma probunda oluşan plazma akışı aşağı doğru, 0.5 cm uzunluğunda görülmüştür. Elektronik sisteme uygulanan gerilim değerinin artmasına bağlı olarak plazma ışıması oluşmuş ve akış sağlanmasına rağmen ark atlaması görülmüştür.

Tasarım 2 kullanılarak gerçekleştirilen sistem test çalışmalarına istinaden en verimli sonucu bakır tel elektrot düzeninde alınmıştır. Bu nedenle toprak elektrotu cam tüp içine üst kısımdan açtığımız delikten aşağı doğru sarkıtılarak, güç elektrotunu da medikal plazma probunda yer alan cam tüpün en uç noktasından 0.5 cm yukarıda, iki elektrot arası mesafe 1 cm olacak şekilde konumlandırılmıştır. Gaz akış hızının en uygun uygulanma değeri ise 3 L/Dk olarak belirlenmiştir. Gaz akışının bu değerden daha yüksek oranda uygulanması bakteri deneylerinin yapılması esnasında mikropaktaki solüsyonun taşmasına neden olabileceği düşünülmüştür. Daha düşük akış uygulamak ise yeterli iyonizasyonun oluşmamasına neden olduğu saptanmıştır.

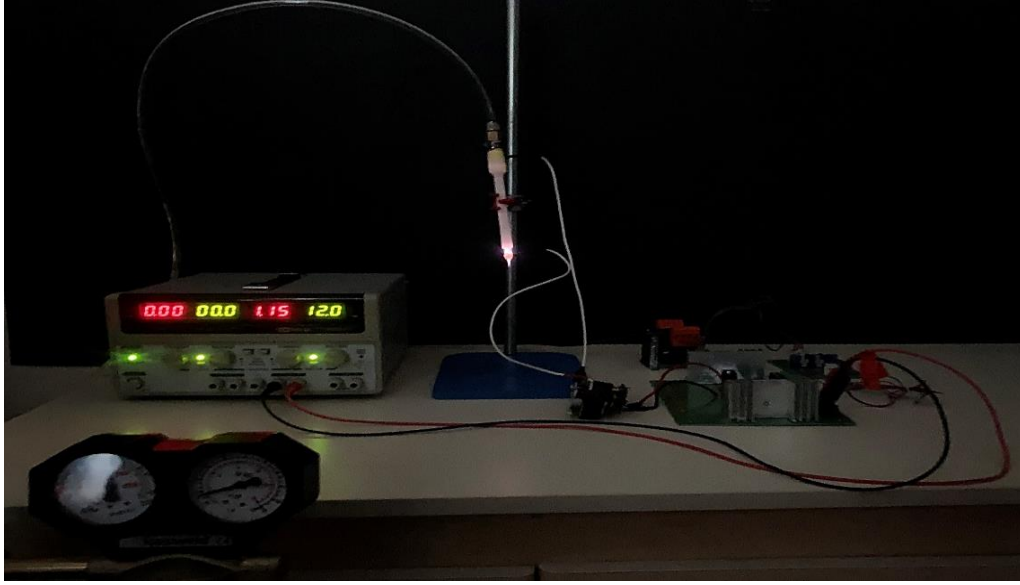
Tüm test çalışmaları sonucunda, elektronik ve mekanik sistemlerin tasarım ve yapılandırma parametreleri net şekilde belirlenmiştir. Gerçekleştirilen plazma akışının yoğunluğu da çok kritik bir nokta olarak belirlenmiştir. Sistem entegrasyon sürecinde bakteriler üzerinde yapılacak çalışmalarda daha yoğun bir ışımanın daha iyi bir etkileşime neden olarak, beklediğimiz bakteri inaktivasyonunu gerçekleştirmesi adına literatür çalışmaları taranmıştır. Böylece plazma akış yoğunluğunun değişmesi adına bazı değişikliklere gidilmiştir. Yapılan tüm sistem test çalışmaları dikkate alınarak, elde edilen sonuçlardan elektrot tasarımlarının değiştirilmesinin yanı sıra medikal plazma prop yapısının oluşumunda kullanılan malzemeler de araştırılmıştır. Bu doğrultuda daha önce literatürdeki çalışmalarda hangi tip malzemelerin kullanıldığı tespit edilmiştir. Sistem test çalışmaları sonucunda yine birçok denemede karşılaşılan ark atlama sorunu elektrotların izole edilmesi ile önleneceğine dair çalışmalar planlanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda

daha yoğun bir plazma ışıması elde edilebilmesi için kullanılan kuartz camın, medikal plazma prop yapısında kullanılabilirliği üzerinde karar verilmiştir.

Medikal plazma probu içinde tasarım 3 başlığı altında belirlenen kuartz cam tüp kullanılarak, önceki sistem test çalışmaları kapsamında bahsi geçen tüp içerisinden geçirilen bakır tel toprak elektrotu olarak, uç kısma bir tur sarılan bakır tel ise güç elektrotu olarak kuartz cam tüp düzeneğine entegre edilmiştir. Çalışılan gerilim aralığında kademeli artışlar sağlanarak ve 3 L/Dk gaz akışı ile test çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Aynı koşullar altında gerçekleştirilen test çalışmalarında, kuartz cam tüp ucundan çıkan plazma akışı, cam tüp ucundan çıkan plazma akışına göre daha yoğun ve daha uzun olduğu gözlemlenmiştir. Kuartz tüp ile yapılan deneyde gerilim değeri 10-12 V civarında kuartz tüp dışında yaklaşık 2 cm'lik plazma akışı sağlanmıştır. Bu plazma akışın sağlanması ile daha düşük gerilim uygulanarak daha yoğun ve güçlü bir ışımaya elde edilmiştir.

Yapılan sistem test çalışmalarında, kuartz tüpün kullanılması ile beraber ark atlama sorunu da dikkatli bir şekilde incelenmiştir. Gerilim değerlerinin artışına bağlı olarak ark atlama sorunu devam etmiştir. Bu nedenle özellikle güç elektrodunda görülen bu sorunu çözmek için, bazı izolasyon yöntemleri üzerinde durulmuştur.

İzolasyon yöntemlerinden ilk olarak elektrot etrafına daralan makaron adı verilen, izolasyon malzemesini kullanılarak sağlanmaya çalışılmıştır. Bu yöntem ile güç elektrodunun etrafı ve kullanılan kombi ateşleme kablosu ile her iki elektrotun temas noktaları daralan makaron kullanılarak izole edilmiştir. Yapılan deneylerde, elektrot etrafının makaronla izole edilmesi esnasında kuartz tüp ucu daralan bir yapıda olduğu için temin edilen daralan makaron tam izolasyon sağlamamıştır. Bu nedenle daha küçük çaplı bir makaron ile daha geniş çaplı daralan makaronlar, biri elektrot altını diğeri de elektrot üstünü kaplayacak şekilde iki makaronu üst üste konumlandırılmıştır. Ancak çok küçük bir aralıktan bile bir ark atlama durumu meydana gelmiştir. Bu duruma istinaden farklı izolasyon yöntemleri araştırılmıştır. Üzerinde çalışılabilecek ve uygulamalarda kullanılabilecek bir yöntemin de sıcak silikon olduğu belirlenmiştir. Bunun üzerine kuartz tüp ucuna konumlandırılan güç elektrotunu bulunduğu noktaya konumlandırıp etrafına sıcak silikon uygulanmıştır. Silikonun üst kısmına tekrar uygun çapta mevcut olan daralan makaron kullanarak çift katlı izolasyon sağlanması amaçlanmıştır. Bu uygulama sonrasında sistem test çalışmaları gerçekleştirilerek, 10 V-15 V arası gerilim uygulanarak, herhangi bir ark atlama durumunun görülmediği tespit edilmiştir. Medikal plazma probu üzerinde izolasyon sağlama amacıyla ise PLA kılıf yaptırılmıştır ve sistem test çalışmaları sonrasında, kuartz cam tüp üzerine konumlandırılmıştır. Şekil 3.17.'de yapılandırılan sistem görülmektedir.



Şekil 3.17. Medikal plazma probuna ait elektrotların izolasyonu sonrası elde edilen plazma ışması görüntüsü

Verimli plazma çıktısı veren gerilim aralıklarının belirlenmesi ile beraber dışarıdan temin ettiğimiz Mean Well 12V DC, 2.1 A güç kaynağı, devrede sabit bir gerilim değerinin uygulanmasına olanak vermiştir. Çalışılabilecek gerilim değeri olarak 12 V belirlenmiştir ve bu güç kaynağı temin edilmiştir. Güç kaynağının temin edilmesiyle tüm devrenin kutulanabilir ve taşımaya hazır hale gelmesini sağlamıştır. Tüm sistem test çalışmalarının tamamlanmasıyla beraber devrenin tamamına uygun olarak temin edilen kutu içerisine devre kartları, transformatörler ve güç kaynağı yerleştirilmiştir. Şekil 3.18.' de taşımaya hazır kutulama sistemi görülmektedir.



Şekil 3.18. Elektronik sistemin kutulandırılması

Kutulama işlemleri kapsamında, elektronik sistemin kolayca açılıp kapanabilmesi için kutu üzerine açma kapama düğmesi yerleştirilmiştir. Elektronik sistem kapsamında yer alan besleme devresine ait transformatörün şehir şebekesi ile bağlantısını sağlayan elektrik



kablosu ve sabit güç kaynağı yerine kullanılan, 12 V DC çıktı veren güç kaynağına ait elektrik kablosu için, kutulandırılan cihaz üzerinde iki ayrı noktada açıklık bırakılmıştır. Böylece iki elektrik kablosunun prize takılması ile sistem çalışmak için hazır hale getirilmiştir. Tüm bu süreçleri takiben elektronik ve mekanik sistem entegrasyonu, elektronik sistemden çıkan yüksek gerilimin iletildiği kombi ateşleme kabloları medikal plazma probu üzerinde yer alan elektrotlar üzerine lehimleme yoluyla bağlanmıştır. Kutulandırma sırasında kombi ateşleme kablolarının çıkması için kutu üzerinde açıklık bırakılmıştır. Sistem test çalışmaları boyunca elektronik sistem tarafından üretilen yüksek gerilim, medikal plazma prob yapısına yüksek gerilime dayanıklı kombi ateşleme kablosu ile aktarılmıştır. Elektronik sistemde üretilen yüksek voltajın seçilen güç elektrotuna uygulanması sırasında herhangi bir elektriksel atlama olmaması için elektrotlara bağlanan transformatör kabloları birbiriyle temas etmeyecek şekilde tasarlanmıştır.

Medikal plazma probuna Ar gaz tüpünden gelen gaz akışının hassas olarak ayarlanması amacıyla medikal plazma probu ile gaz tüpü arasına akış ölçer yerleştirilmiştir. Temin edilen gaz boruları, Ar gaz tüpüne ait regülatör çıkışına önce bir akış ölçere daha sonra akış ölçeri ise prob yapısına bağlanacak şekilde montajı yapılmıştır. Burada dikkat edilen nokta, uygun ölçülerin yanısıra herhangi bir gaz kaçağının ve gaz sızıntısının oluşmasına engel olmaktadır. Bu nedenle 'Quick Fit', kelepçe ve pnömatik hava boru konnektörü adı verilen bazı aparatlar kullanılmıştır. Böylece tüm bileşenlerin entegrasyonunun tamamlanması sonucu sistem test çalışmaları sonucunda uygun koşullarda çalışır durumdaki genel sistem, mikroorganizma testleri için kullanılabilir hale getirilmiştir. Tüm sisteme ait görsel Şekil 3.19.' da sunulmuştur.



Şekil 3.19. Tüm sistem görüntüsü

### **3.3. Bakteri Grupları Üzerinde Yapılan Çalışmalar**

Sistem test çalışmalarının tamamlanmasıyla beraber mikroorganizmalar üzerinde yapılan çalışmalar detaylandırılmıştır. Bu doğrultuda Başkent Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilimdalı'na ait, aktif olarak kullanılmayan laboratuvara cihazın kurulumu yapılmıştır. Cihaz kurulumunun tamamlanması ile öncelikle bakteri ön test çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Ancak uygulanan çalışma sonrasında sistemsel verimliliği ölçmek adına herhangi bir bulgu sağlanamamıştır. Bu nedenle deney tasarım modelleri kullanılarak medikal plazma sistemi için parametre optimizasyonu gerçekleştirilmesi ile beraber bakteri test çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen işlemlere ait sonuçlar ve bulgular bu başlık altında detaylandırılmaktadır.

#### **3.3.1. Bakteri grupları ön test çalışmaları**

Kurulumu gerçekleştirilen medikal plazma sisteminden elde edilen ön test deneysel çalışmalarına ait sonuçlar bu başlık altında incelenmiştir. Bu kapsamda Başkent Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilimdalı hekimleri aracılığıyla, özellikle enfekte yaralarda yaygın olarak rastlanılan bakteri türleri belirlenmiştir. Bu kapsamda in vitro olarak yapılan ön test çalışmaları planlanmıştır. Ön test çalışmalarının planlanması ile toplamda altı farklı bakteri üzerinde çalışmaların yapılması planlanmıştır.

##### **3.3.1.1. Medikal plazmanın uygulama prosesi**

Bakteri süspansiyonlarının hazırlanması ile birlikte medikal plazma uygulama prosesine geçilmiştir. Medikal plazma uygulama işlemlerinde öncelikle bakteri süspansiyonlarının konulduğu 96 well-plate COSTAR® marka mikropalak, tasarlanan platform sisteminde yer alan tabla üzerine oturtulmuştur. Medikal plazma uygulama işleminin yapılacağı kuyucukların belirlenmesi ile gerekli hizalama tamamlanmıştır. Daha sonra Ar gaz tüpünden uygulamanın yapılacağı akış hızı ayarlaması gerçekleştirilmiştir. Gerekli gaz akış hızı ayarlamaları gerçekleştirilmesi ile beraber kutulandırılmış olan elektronik cihaz kısmı 'on' konumuna getirilerek açılmıştır. Cihazın başlatılması ile beraber plazma akışı başlamaktadır. Cihazın açılması ile beraber kronometre açılarak süre sayımı başlatılarak, prop kısmı hareket ettirmeden sabit bir şekilde belirli süre aralıklarında uygulama işlemi gerçekleştirilmiştir.

Uygulama işleminin gerekli uygulama süre parametrelerinin tamamlanmasıyla beraber önce cihaz kısmı daha sonra da gaz akış kısmı kapatılmıştır. Gerçekleştirilen uygulamalar

her bir uygulama süresi parametresi için üç kuyucuk olacak şekilde tekrarlanmıştır. Her bakteri için ayrı mikropalak kullanılmıştır. Her bakteri grubu kullanılan mikropalakların bir kuyucuğuna kontrol grubu yerleştirilmiştir. Bakteri süspansiyonlarını yapılan uygulama işlemlerinden sonra bu süreç her türde bakteri ve uygulama süre parametresi için tekrarlanmıştır.

### 3.3.1.2. Medikal plazma ön test uygulama sonuçlarının değerlendirilmesi

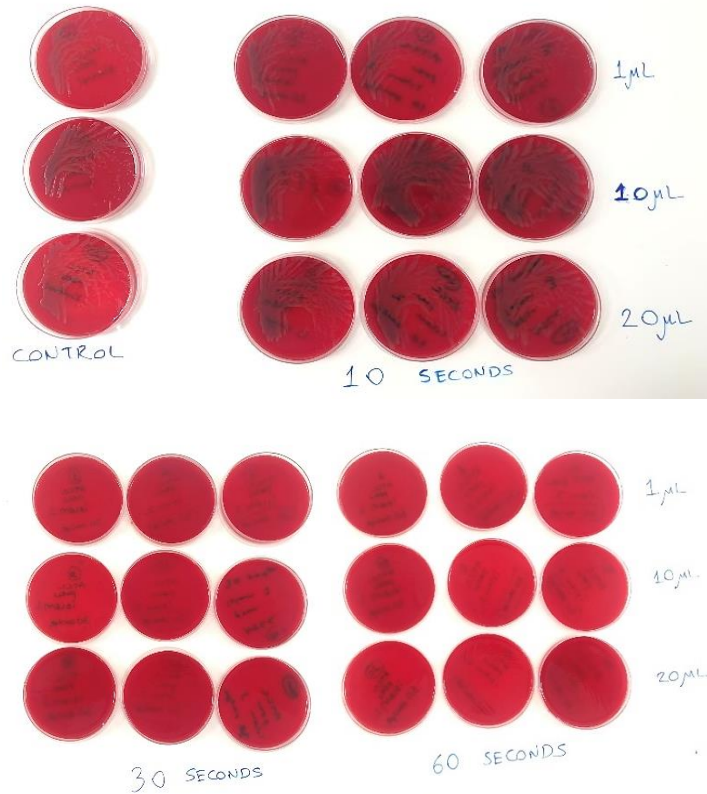
İşlem gruplarının belirlenmesi ile yapılan medikal plazma uygulamaları bakteri süspansiyonlarında değişikliklere neden olmuştur. Sistemin kurulumu ile beraber ilk önce *Escherichia coli* bakteri süspansiyonu üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Uygulanan medikal plazma işlemleri , bir mikropalak yapısına 50 µL miktarında, 0.5 McFarland yoğunluğa sahip *Escherichia coli* bakteri süspansiyonu üzerinde çalışılmıştır. *Escherichia coli* gram negatif bir bakteri olup, bu bakteri türü insanlarda görülen enfeksiyonlardan sık olarak izole edilen bir bakteri türüdür. Sık görülmesi ve kolay elde edilmesi açısından ilk olarak bu bakteri türü üzerinde medikal plazma uygulamalarının gerçekleştirilmesi planlanmıştır. Medikal plazma uygulama sırasında 3 L/Dk Ar gaz akışı sağlanmıştır. 10 s, 30 s ve 60 s sürelerde yapılan işlemler her bir uygulama süresi için 1 kez tekrarlanmıştır. *Escherichia coli* üzerinde yapılan ilk deneysel çalışmalar sonucu elde edilen sonuçlar Tablo 3.4.' te detaylı olarak sunulmaktadır. Deneysel çalışmaların tamamlanması ile elde edilen sonuçlarda verilen tablolarda 10 s medikal plazma uygulama sonuçları pembe, 30 s medikal plazma uygulama sonuçları turuncu ve 60 s medikal plazma uygulama sonuçları lila renkleriyle gösterilmiştir. Bakteri gruplarında üreme var ise '+', üreme yok ise '-' ile gösterilmektedir.

Tablo 3.4. 0.5 McFarland *Escherichia coli* üzerinde yapılan medikal plazma uygulaması ile elde edilen ön test sonuçları

Bakteri Cinsi	Bakteri Konsantrasyonu (McFarland)	Uygulama Süresi (s)	Ön Deney Sonuç		
			1µL	10µL	20µL
<i>Escherichia coli</i>	0.5 McFarland	10 s	-	-	-
	0.5 McFarland	10 s	-	-	-
	0.5 McFarland	10 s	-	-	-
	0.5 McFarland	30 s	-	-	-
	0.5 McFarland	30 s	-	-	-
	0.5 McFarland	30 s	-	-	-
	0.5 McFarland	60 s	-	-	-
	0.5 McFarland	60 s	-	-	-
	0.5 McFarland	60 s	-	-	-

*Escherichia coli* bakteri süspansiyonu üzerinde yapılan çalışmalar doğrultusunda elde edilen sonuçlara bağlı olarak, 10 s, 30 s ve 60 s sürelerinde medikal plazma uygulamaları bakteri inaktivasyonu için olumlu sonuç göstermektedir ve ilgili agarlarda herhangi bir üremenin olmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışma üzerine sistem üzerinden alınan verim doğrultusunda enfekte yaralarda yaygın olarak bulunan bakteri gruplarının seçimi tamamlanmıştır. Medikal plazma uygulama deneysel çalışmalara başlanılmak üzere gerekli hazırlıklar tamamlanarak, üzerinde çalışılacak bakteri grupları, plazma uygulama süresi ve gaz akış miktarının belirlenmesi ile deneysel çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

Uygulama süre parametrelerinin değişmesine bağlı olarak elde edilen sonuçlarda tüm bakteri grupları için 10 s medikal plazma uygulama süresi bakteri inaktivasyonu sağlamak amacıyla yeterli olmamıştır. Deneysel çalışmalar kapsamında varılmak istenilen nokta daha az medikal plazma uygulama süresinde bakteri inaktivasyonunu sağlamaktır. Bu doğrultuda TİD *Pseudomonas aeruginosa*, ATCC *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, ATCC *Staphylococcus aureus* bakteri gruplarında yapılan uygulama sonuçlarında yapılan analize göre, 60 s uygulama süresi bu bakterilerin inaktivasyonu için ideal olmaktadır. Şekil 3.20.'de ve Şekil 3.21.'de uygulama sonrası agarlara ait görseller sunulmuştur.



Şekil 3.20. ATCC *Pseudomonas aeruginosa* ön test sonuçları



Şekil 3.21. TİD *Acinetobacter baumannii* ön test sonuçları

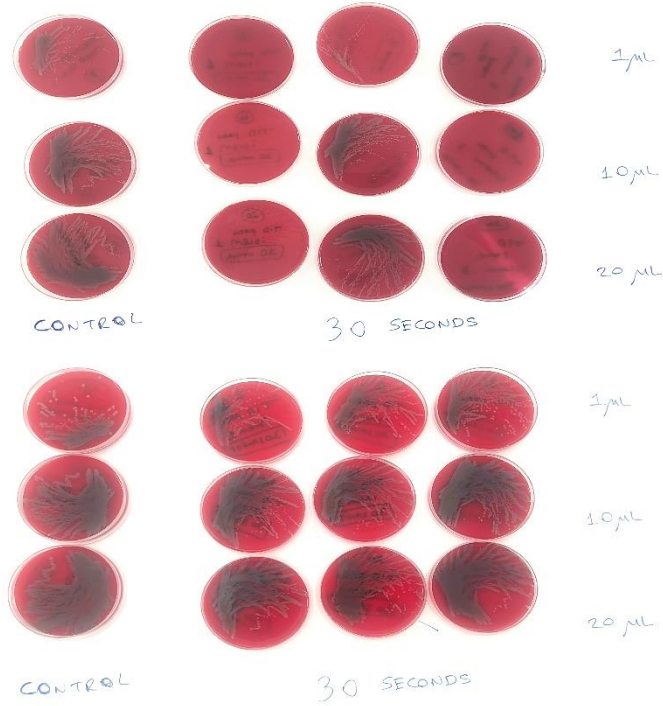
ATCC *Pseudomonas aeruginosa* bakteri süspansiyonu üzerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda ise, 30 s süren medikal plazma uygulaması bakteri inaktivasyonu için yeterli olmaktadır. TİD *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, ATCC *Staphylococcus aureus* bakteri gruplarında ise üremenin olmaması için en az 60 s medikal plazma uygulamasının yapılması gerektiği tespit edilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda elde edilen sonuçlar Tablo 3.5.' te detaylı olarak gösterilmiştir.

Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda farklılık görülen ve bakteri inaktivasyon durumunun gerçekleşmediği deneysel çalışma sonuçları Tablo 3.5.' te kırmızı renk ile gösterilmektedir. Tablo 3.5.' te verilen sonuçlarda, yapılan analizlerde TİD *Pseudomonas aeruginosa* bakteri süspansiyonu üzerinde 30 s uygulamanın sonuçlarında farklılık görülmesi ikinci kere tekrar edilmesi gerekliliği kanısına varılmıştır. Bu kapsamda aynı bakteri türü için aynı plazma uygulama süresi parametre değerlerine bağlı kalınarak deneysel çalışmalar tekrar edilmiştir. Tekrar edilen bakteri süspansiyonları üzerinde yapılan uygulamalar ayrı bir tablo halinde gösterilmiştir.

Tablo 3.5. Ön deney medikal plazma uygulama sonuçları

Bakteri Cinsi	Bakteri Konsantrasyonu (McFarland)	Uygulama Süresi (s)	Ön Deneş Sonuçları		
			1µL	10µL	20µL
TİD <i>Acinetobacter baumannii</i>	0.5 McFarland	10 s**	+	+	+
	0.5 McFarland	10 s**	+	+	+
	0.5 McFarland	10 s**	+	+	+
	0.5 McFarland	30 s**	+	+	+
	0.5 McFarland	30 s**	+	+	+
	0.5 McFarland	30 s**	+	+	+
	0.5 McFarland	60 s**	+	+	+
	0.5 McFarland	60 s**	+	+	+
TİD <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.5 McFarland	10 s	+	+	+
	0.5 McFarland	10 s	+	+	+
	0.5 McFarland	10 s	+	+	+
	0.5 McFarland	30 s	-	-	-
	0.5 McFarland	30 s**	+	+	+
	0.5 McFarland	30 s	-	-	-
	0.5 McFarland	60 s	-	-	-
	0.5 McFarland	60 s	-	-	-
ATCC <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.5 McFarland	10 s	+	+	+
	0.5 McFarland	10 s	+	+	+
	0.5 McFarland	10 s	+	+	+
	0.5 McFarland	30 s	-	-	-
	0.5 McFarland	30 s	-	-	-
	0.5 McFarland	30 s	-	-	-
	0.5 McFarland	60 s	-	-	-
	0.5 McFarland	60 s	-	-	-
MRSA (Metisilin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> )	0.5 McFarland	10 s	+	+	+
	0.5 McFarland	10 s	+	+	+
	0.5 McFarland	10 s	+	+	+
	0.5 McFarland	30 s	+	+	+
	0.5 McFarland	30 s	+	+	+
	0.5 McFarland	30 s	+	+	+
	0.5 McFarland	60 s	-	-	-
	0.5 McFarland	60 s	-	-	-
ATCC <i>Staphylococcus aureus</i>	0.5 McFarland	10 s	+	+	+
	0.5 McFarland	10 s	+	+	+
	0.5 McFarland	10 s	+	+	+
	0.5 McFarland	30 s	+	+	+
	0.5 McFarland	30 s	+	+	+
	0.5 McFarland	30 s	+	+	+
	0.5 McFarland	60 s	-	-	-
	0.5 McFarland	60 s	-	-	-

Tekrarlanma ile ilgili bakteri grubunun uygulama süresi parametresine bağlı olarak bakteri inaktivasyonunun gerçekleşme durumu incelenmiştir. Bu amaçla yapılan deneysel çalışmaların tekrarına ilişkin sonuçlar Şekil 3.22.' de sunulmuştur.



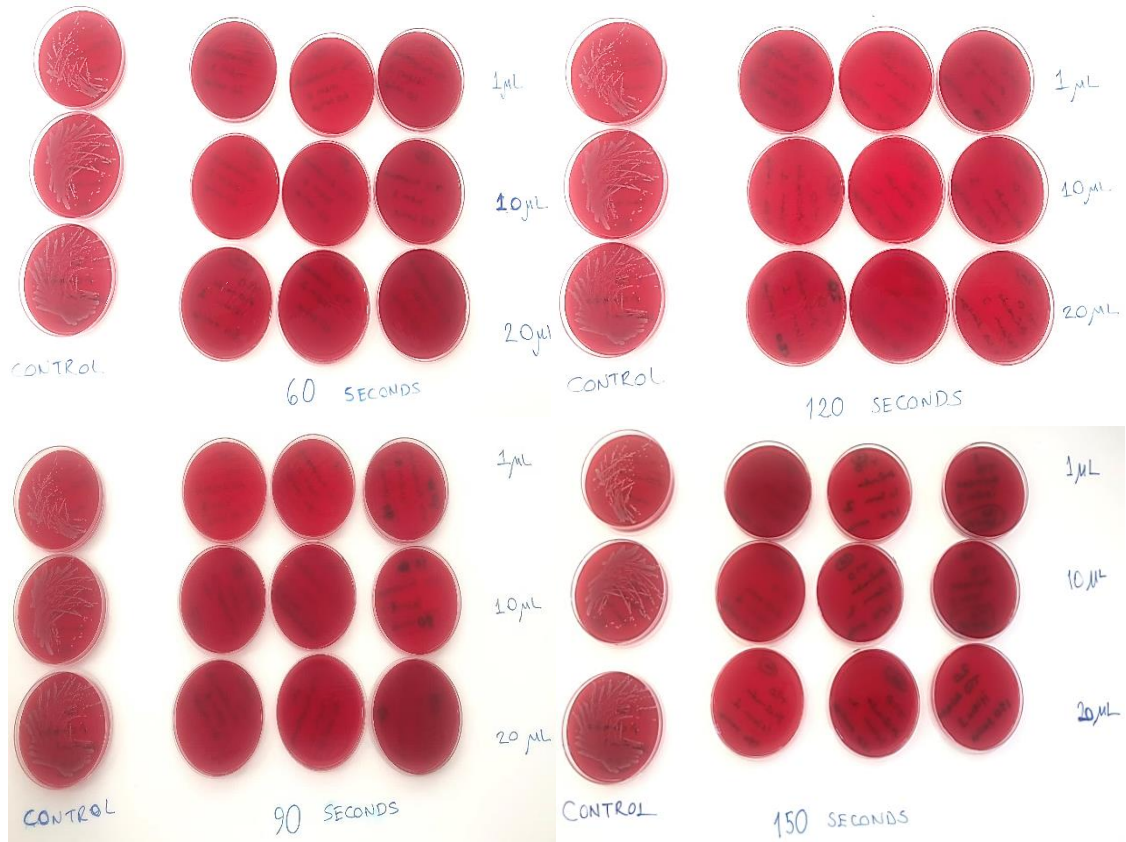
Şekil 3.22. TİD *Pseudomonas aeruginosa* bakterisi için yapılan ön test ve tekrarlanan ön test sonuçları

TİD *Pseudomonas aeruginosa* bakterisi için tekrar edilen deneysel çalışmaya ait elde edilen sonuçlar Tablo 3.6.' da detaylı olarak sunulmuştur. Deneysel çalışmaların tamamlanması ile elde edilen sonuçlarda TİD *Pseudomonas aeruginosa* bakterisinin inaktivasyonu için 30 s uygulamanın, bakteri inaktivasyonu için yeterli olmadığı anlaşılmıştır.

Tablo 3.6. TİD *Pseudomonas Aeruginosa* tekrarlanan ön test sonuçları

Bakteri Cinsi	Bakteri Konsantrasyonu (McFarland)	Uygulama Süresi (s)	Deneysel Tekrar Sonuç		
			1µL	10µL	20µL
TİD <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	0.5 McFarland	30 s	+	+	+
	0.5 McFarland	30 s	+	+	+
	0.5 McFarland	30 s	+	+	+

Özellikle tez çalışması kapsamında medikal plazma uygulaması ile farklılaşma hedeflenen TİD *Acinetobacter Baumannii* bakterisi üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda 10 s, 30 s ve 60 s plazma uygulama sürelerinde bakteri inaktivasyonu sağlanamamıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 3.5.' te kırmızı renk ile gösterilmektedir. Medikal plazma uygulama süresi parametresinde yapılan değişikliklere rağmen bakteri inaktivasyonu sağlanamadığı için TİD *Acinetobacter Baumannii* bakterisi süspansiyonu üzerinde plazma uygulama süresi parametresinde değişikliğe gidilmiştir. Bu bağlamda aynı bakteri grubu için yapılan deneyler tekrarlanarak süre parametresi 60 s, 90 s, 120 s ve 150 s olarak tekrarlanmıştır. Şekil 3.23.' te elde edilen uygulama sonuçlarına ait görsel sunulmuştur.



Şekil 3.23. TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisine ait ön test medikal plazma uygulama sonuçları

Yapılan deneyler doğrultusunda elde edilen sonuçlar Tablo 3.7.' de sunulmuştur. 60 s medikal plazma uygulamasına ait sonuçlar lila ile 90 s, 120 s ve 150 s uygulama sonuçları ise turkuaz ile gösterilmiştir. Medikal plazma uygulama süre parametresinin değiştirilmesine bağlı olarak yapılan deneysel çalışmalar sonucunda, literatürde detaylı şekilde çalışılmamış, tüm ilaçlara dirençli olan TİD *Acinetobacter Baumannii* bakterisinin inaktivasyonu



gerçekleştirilmesi ile başarılı sonuç elde edilmiştir. Bu doğrultuda 90 s, 120 s ve 150 s medikal plazma uygulamalarında ilgili agarlarda üreme görülmemiştir. TİD *Acinetobacter Baumannii* üzerinde elde edilen başarı ile ön test süreci tamamlanmıştır.

Tablo 3.7. TİD *Acinetobacter Baumannii* bakterisi tekrarlanan ön test sonuçları

Bakteri Cinsi	Bakteri Konsantrasyonu (McFarland)	Uygulama Süresi (s)	Deney Tekrar Sonuç		
			1µL	10µL	20µL
<i>TİD Acinetobacter Baumannii</i>	0.5 McFarland	60 s	-	-	-
	0.5 McFarland	60 s	-	-	-
	0.5 McFarland	60 s	-	-	-
	0.5 McFarland	90 s	-	-	-
	0.5 McFarland	90 s	-	-	-
	0.5 McFarland	90 s	-	-	-
	0.5 McFarland	120 s	-	-	-
	0.5 McFarland	120 s	-	-	-
	0.5 McFarland	120 s	-	-	-
	0.5 McFarland	150 s	-	-	-
	0.5 McFarland	150 s	-	-	-
	0.5 McFarland	150 s	-	-	-

### 3.3.2. Bakteri grupları test çalışmaları

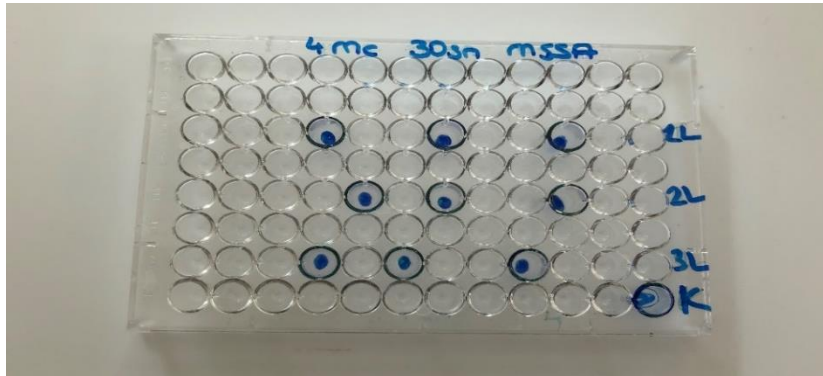
Medikal plazma sistemi üzerinden beş ayrı bakteri üzerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalar sonucu, yeterli analiz yapılamaması, uygun verilerin elde edilememesi ve medikal plazma uygulama işlemi sonrasında bakteri üremesine ve var olan koloni sayılarında meydana gelen azalma miktarlarının belirlenememesi sebebiyle parametre optimizasyonu sağlanarak yeni bakteri testleri üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar kapsamında farklılık yaratılmak istenilen TİD *Acinetobacter baumannii* ve enfekte yaralarda yaygın olarak görülen MSSA bakteri süspansiyonları üzerinde, belirlenen bazı faktörler ve faktörlere ait düzeyler kapsamında deneysel çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu iki bakteri suşuları laboratuvar ortamında buldukları için kolaylıkla deneysel çalışmalar için hazırlanmıştır.

#### 3.3.2.1. Medikal plazmanın uygulama prosesi

Bakteri süspansiyonlarının hazırlanması ile birlikte medikal plazma uygulama prosesine geçilmiştir. Medikal plazma uygulama işlemlerinde ön test sürecinde uygulanan işlemler aynı şekilde uygulanmıştır. Öncelikle bakteri süspansiyonlarının konulduğu mikroplak, tasarlanan platform üzerine oturtulmuştur. Plazma uygulama işleminin yapılacağı kuyucukların belirlenmesi ile gerekli hizalama tamamlanmıştır. Daha sonra Ar

gaz tüpünden uygulamanın yapılacağı akış hızı ayarlaması gerçekleştirilmiştir. Gerekli gaz ayarlamaları gerçekleştirmesi ile beraber kutulandırılmış olan elektronik cihaz kısmı ‘on’ konumuna getirilerek açılmıştır. Cihazın başlatılması ile beraber plazma akışı başlamaktadır. Cihazın açılması ile beraber kronometre açılarak süre sayımı başlatılarak, medikal plazma prop kısmı hareket ettirmeden sabit bir şekilde belirli süre aralıklarında uygulama işlemi gerçekleştirilmiştir.

Medikal plazma uygulanması sırasında bakteri süspansiyonunun bulunduğu mikrokuyucukların konumlandırılmasına ilişkin görsel şekil 3.24.’ te sunulmaktadır. Burada konumlandırma sırasında mikrokuyucuklar arası boşluk olmasına  zen gösterilmiştir çünkü gaz akış hızının ayarlanması sırasında meydana gelebilecek herhangi bir taşma meydana gelmemesine  zen gösterilmiştir. Yapılan  n test işlemlerinde gaz akış hızının ayarlanamaması nedeniyle kuyucuklar arası bakteri süspansiyonlarında sıçrama ve taşma durumları meydana gelmiştir. Bu nedenle yapılan test çalışmalarında bu tip boşlukların konulmasına dikkat edilmiştir. Kullanılan her bir mikrokuyucuk üzerinde bir bakteri, tek bir uygulama süresi parametresi ve üç farklı gaz akış prosesi uygulanacak şekilde işlemler gerçekleştirilmiştir. Mikrokuyucuk içinde bir kuyucuğa ise kontrol grubu ekimi yapılmıştır.



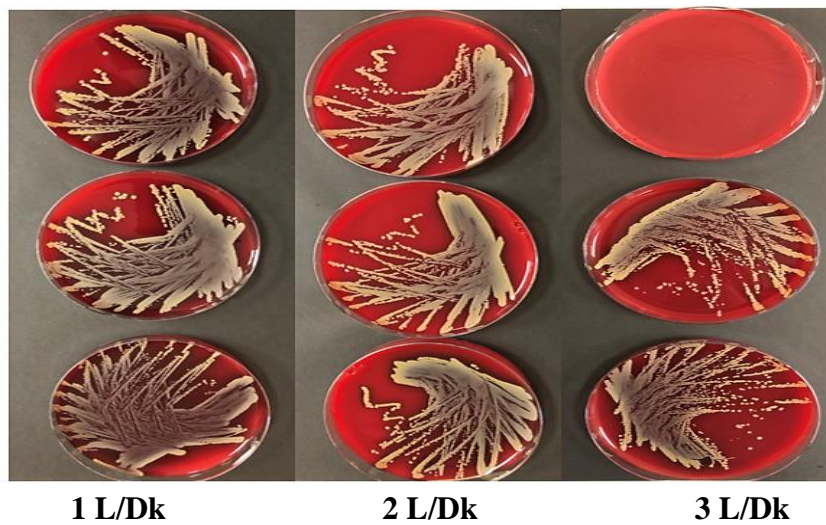
şekil 3.24. Kuyucuklara bakteri süspansiyonlarının konumlandırılması

Mikroplaklara ekimin yapılmasıyla birlikte bakteri test çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Uygulama işlemlerinin, belirli parametreler doğrultusuyla tamamlanması sonucunda önce cihaz kısmı daha sonra da gaz akış kısmı kapatılmıştır. Bakteri  zerine yapılan in vitro deneysel çalışmalar bu şekilde tamamlanmıştır. Bakteri süspansiyonlarını yapılan uygulama işlemlerinden sonra bu süreç her tip bakteri ve parametre için tekrarlanarak her işlemdede cihaz ve gaz akış ayarlama işlemleri aynı şekilde gerçekleştirilmiştir.

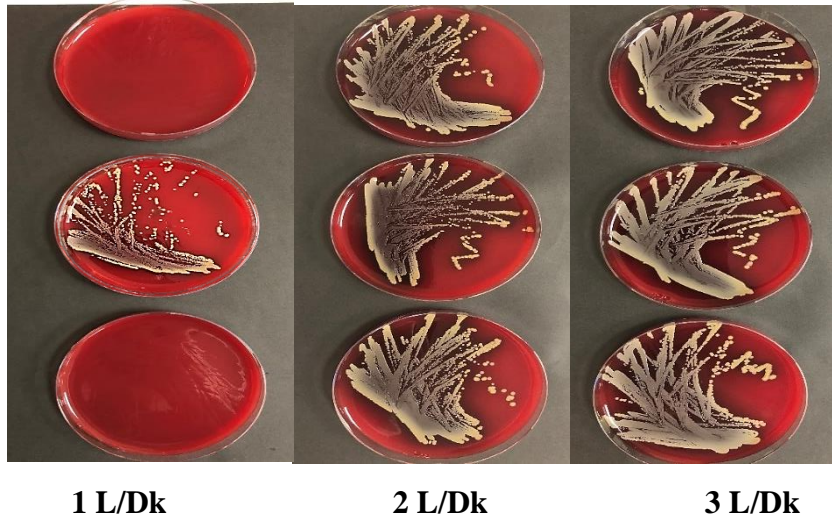
### 3.3.2.2. Plazma uygulama sonuçlarının değerlendirilmesi

Başkent Üniversitesi Endüstri Mühendisliği ile beraber yapılan ortak çalışma sonucunda uygulaması gerçekleştirilen parametre optimizasyonu tekniği kullanılmasını temel alarak yapılan çalışmalarda seçilen bakteri grubu üzerinde yapılan medikal plazma çalışmaları kapsamında, işlem uygulanacak bakteri gruplarının belirlenmesi ve parametre optimizasyonu amacıyla belirlenen plazma uygulama koşullarının tanımlanması ile bakteri test çalışmaları başlamıştır. Parametre optimizasyonu kapsamında uygulanacak her işlem bir sıra numarası ile kodlanmıştır. Bu sıra numaraları ile her bakteri grubu için yapılacak işlemler ayrıca set numaraları olarak kodlanmıştır.

Deneysel çalışmalara, materyal metot başlığı altında açıklandığı gibi öncelikle gram pozitif bakteri MSSA üzerinde çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen sonuçlarda 24 saat sonrasında ekim yapılan kanlı agarda üreme olup olmadığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda bakteri inaktivasyon süresini belirlemek amacıyla standart olarak ilk 24 saat kritik önem arz etmektedir. Bu nedene yapılan çalışmalarda ilk 24 saat sonucunda ekim yapılan agarlarda üreme olup olmadığına dair tespitler yapılmıştır. Ekim sonrası bakteri üreme durumu olan agarlara ait sonuçlar “+” sembolü ile, bakteri üreme durumu olmayan agarlara ait sonuçlar “-” ile gösterilmektedir. Yapılan deney sonuçlarına ait bazı görseller sunulmuştur. Şekil 3.25.’ te 2 McFarland konsantrasyonda MSSA bakteri süspansiyonunda 45 s uygulama süresinde, üç tekrara ait uygulama sonuçları gösterilmiştir. Şekil 3.26.’ da 4 McFarland konsantrasyonda MSSA bakteri süspansiyonunda 60 s uygulama süresinde tekrara ait uygulama sonuçları gösterilmiştir.



Şekil 3.25. 2 McFarland yoğunlukta MSSA 45 s medikal plazma uygulama ilk üç tekrar işlem sonuçları



Şekil 3.26. 4 McFarland yoğunlukta MSSA 60 s medikal plazma uygulama üç tekrar işlem sonuçları

Seçilen bakteri grupları üzerinde yapılan medikal plazma uygulamaları, sonuçların karışmaması ve kolay ayırım yapılabilmesi adına kodlandırılmıştır. MSSA için belirlenen işlem basamakları “SET X” olarak kodlanırken, *TİD Acinetobacter baumannii* için belirlenen işlem basamakları “SET Y” olarak kodlanmıştır. Böylece iki bakteri için elde edilen sonuçlar kolaylıkla kaydedilmiştir. Elde edilen sonuçlar ile parametre optimizasyon işlemleri kapsamında çalışmalar için hazırlanmıştır.

Yapılan deneysel çalışmalar sonrası MSSA bakteri süspansiyonu ve *TİD Acinetobacter baumannii* süspansiyonlarına ait elde edilen sonuçlar ilgili tablolarda detaylı olarak sunulmaktadır. Sonuçlara ait tablolarda bulunan her bir işlem seti, uygulama süre parametrelerine göre renklendirilmiştir. Belirlenen işlem setlerinde 30 s medikal plazma uygulama süresi için mavi, 45 s medikal plazma uygulama süresi için yeşil, 60 s medikal plazma uygulama süresi için sarı renkleri belirlenerek sonuçların görünebilirliği artırılmıştır. Her yapılan işlem grubu için ayrıca kontrol grubu belirlenmiştir. Kontrol gruplarına herhangi bir medikal plazma işlemi uygulanmamıştır.

MSSA bakteri süspansiyonunda ait gerçekleştirilen altı tekrara ait sonuçlar Tablo 3.8.’de detaylandırılmıştır. Deneysel sonuçlarının belirtildiği tablolarda uygulama süresi, gaz akış hızı ve bakteri konsantrasyon miktarları detaylı olarak sunulmuştur. Uygulamalar sırasında iki parametre sabit tutulup, bir parametre değiştirilerek deneysel çalışmalar farklı kombinasyonlar olarak tamamlanmıştır. Deneysel çalışma kombinasyonların oluşturulması ile ilgili bakteri grubu için etkili parametrelerin tespiti kolaylaşmıştır.

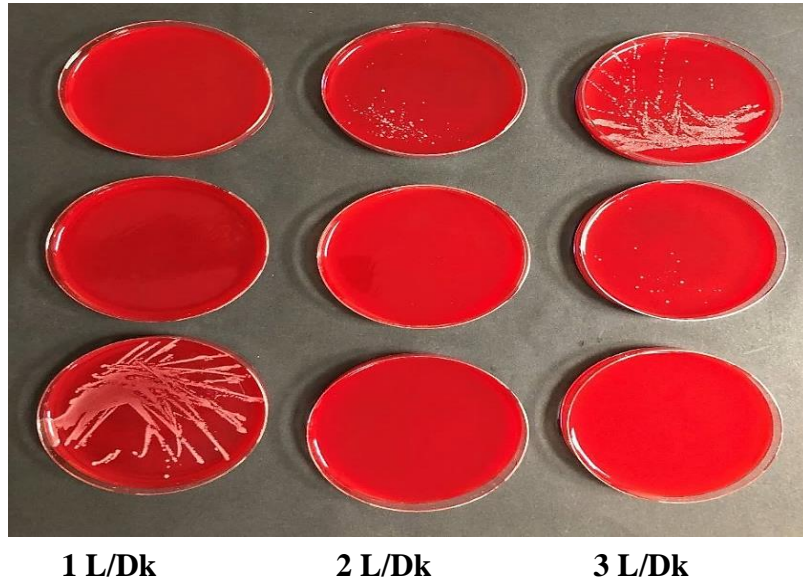
Tablo 3.8. MSSA bakteri süspansiyonu medikal plazma uygulama deney sonuçları

Bakteri Konsantrasyonu (McFarland)	Set No	Uygulama Süresi (s)	Gaz Akış Hızı (L/Dk)	Tekrarlı Deney Sonuçları					
				1	2	3	4	5	6
0.5 McFarland	SET X 3	45 s	1 L/Dk	+	+	-	-	-	+
	SET X 7	45 s	3 L/Dk	-	-	-	+	+	+
	SET X 9	30 s	1 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET X 10	60 s	1 L/Dk	-	-	-	-	-	-
	SET X 12	60 s	2 L/Dk	-	-	-	-	-	-
	SET X 16	30 s	3 L/Dk	+	-	+	+	+	+
	SET X 17	30 s	2 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET X 20	45 s	2 L/Dk	-	-	-	+	+	+
	SET X 21	60 s	3 L/Dk	-	-	-	-	-	-
2 McFarland	SET X 1	45 s	2 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET X 2	45 s	1 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET X 11	60 s	2 L/Dk	+	-	+	-	+	-
	SET X 13	60 s	3 L/Dk	-	-	-	+	-	-
	SET X 14	30 s	3 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET X 15	45 s	3 L/Dk	-	+	+	+	+	+
	SET X 18	30 s	1 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET X 23	60 s	1 L/Dk	+	-	-	-	-	-
4 McFarland	SET X 4	30 s	1 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET X 5	30 s	3 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET X 6	60 s	1 L/Dk	+	-	-	-	-	-
	SET X 8	45 s	2 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET X 19	30 s	2 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET X 22	60 s	3 L/Dk	+	+	+	-	-	-
	SET X 25	60 s	2 L/Dk	+	+	+	+	-	+
	SET X 26	45 s	1 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET X 27	45 s	3 L/Dk	+	+	+	+	+	+

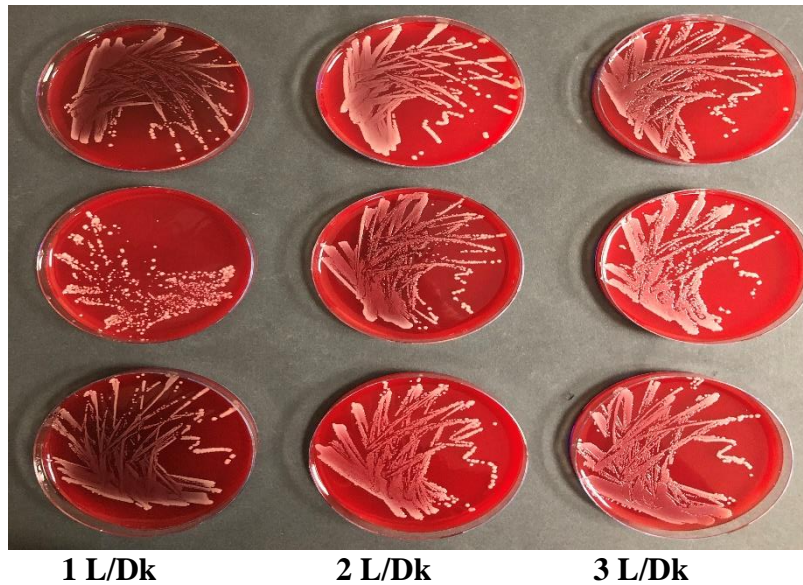
MSSA bakterisi üzerinde yapılan deneylerin değerlendirilmesi sonucunda 30 s medikal plazma uygulamasında seçilen tüm yoğunluktaki MSSA bakteri süspansiyonlarda bakterilerin üreme gerçekleştirdiği saptanmıştır. MSSA bakteri üzerinde yapılan uygulamalar sonucunda, 0.5 McFarland konsantrasyonda 45 s uygulama süresinde gaz akış hızına bağlı olarak üreme durumunda değişim gözlemlenirken, 0.5 McFarland konsantrasyonunda 60 s uygulama süresinde hiçbir tekrarda üreme gözlemlenmemiştir. 2 McFarland konsantrasyonda MSSA bakteri süspansiyonuna yapılan medikal plazma uygulamasında ise 45 s ve 60 s uygulama süresinde bazı agarlarda üreme gözlemlenirken bazı agarlarda üreme gözlemlenmemiştir. Medikal plazma uygulamasının yapıldığı 4 McFarland konsantrasyonda MSSA bakteri süspansiyonunda ise 45 s uygulamaların

tamamında üreme gözlemlenmiştir. Aynı bakteri üzerinde gerçekleştirilen 60 s uygulamaların bazılarında üreme gözlemlenmemiştir.

MSSA bakteri süspansiyonu üzerinde yapılan çalışmaları takiben TİD *Acinetobacter baumannii* bakteri süspansiyonu üzerinde aynı gaz akış miktarı parametre değerlerinde belirlenen setler ve işlem grupları, tekrar edilmiştir. Şekil 3.27.' de 4 Mcfarland konsantrasyonda 60 s medikal plazma uygulama sonuçlarının üç tekrara ait görseli sunulmuştur. Şekil 3.28.' de 2 Mcfarland konsantrasyonda 30 s medikal plazma uygulama sonuçlarının üç tekrara ait görseli sunulmuştur.



Şekil 3.27. 4 McFarland yoğunlukta TİD *Acinetobacter baumannii* 60 s uygulamada üç tekrara ait işlem grupları



Şekil 3.28. 2 McFarland yoğunlukta TİD *Acinetobacter baumannii* 30 s uygulamada üç tekrara ait işlem grupları

TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisi süspansiyonu üzerinde gerçekleştirilen altı tekrara ait medikal plazma uygulama sonuçları Tablo 3.9.' da detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 3.9. TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisi süspansiyonu medikal plazma uygulama deney sonuçları

Bakteri Konsantrasyonu (McFarland)	Set No	Uygulama Süresi (s)	Gaz Akış Hızı (L/Dk)	Tekrarlı Deney Sonuçları					
				1	2	3	4	5	6
0.5 McFarland	SET Y 3	45 s	1 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET Y 7	45 s	3 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET Y 9	30 s	1 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET Y 10	60 s	1 L/Dk	+	-	-	-	-	-
	SET Y 12	60 s	2 L/Dk	+	-	-	+	+	-
	SET Y 16	30 s	3 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET Y 17	30 s	2 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET Y 20	45 s	2 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET Y 21	60 s	3 L/Dk	+	-	-	-	-	-
2 McFarland	SET Y 1	45 s	2 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET Y 2	45 s	1 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET Y 11	60 s	2 L/Dk	+	-	-	-	-	-
	SET Y 13	60 s	3 L/Dk	+	-	-	-	-	-
	SET Y 14	30 s	3 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET Y 15	45 s	3 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET Y 18	30 s	1 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET Y 23	60 s	1 L/Dk	+	-	-	-	-	-
	SET Y 24	30 s	2 L/Dk	+	+	+	+	+	+
4 McFarland	SET Y 4	30 s	1 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET Y 5	30 s	3 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET Y 6	60 s	1 L/Dk	+	-	-	+	-	-
	SET Y 8	45 s	2 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET Y 19	30 s	2 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET Y 22	60 s	3 L/Dk	+	+	+	-	-	+
	SET Y 25	60 s	2 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET Y 26	45 s	1 L/Dk	+	+	+	+	+	+
	SET Y 27	45 s	3 L/Dk	+	+	+	+	+	+

TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisi süspansiyonu üzerinde yapılan bakteri testleri kapsamında ise 30 s ve 45 s uygulama süresi olarak yapılan tüm bakteri yoğunluklarında, medikal plazma uygulamalarının tamamında ekim yapılan agarlarda üreme gözlemlenmiştir. 0.5 McFarland konsantrasyondaki TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisi süspansiyonunda 60 s uygulama süresinde yapılan medikal plazma uygulamalarında büyük çoğunlukla üreme gözlemlenmemiştir. 2 McFarland bakterisi konsantrasyondaki yer alan mikrokuyucuklara medikal plazma uygulanması sonucunda 60 s uygulama süresinde yapılan medikal plazma

uygulamalarının büyük çoğunluğunda üreme görülmemiştir. 4 McFarland bakteri yoğunluğunda yapılan çalışmalarda, 60 s medikal plazma uygulamalarının az bir kısmında üreme görülmemiştir.

Böylece deney tasarım modellemesi kapsamında belirlenen her bir set, her iki bakteri için altı kez tekrar edilerek parametre optimizasyonu amacıyla yeterli veri elde edilmiştir. Bakteri test çalışmaları kapsamında 27\*6 deney tamamlanarak deney verilerin analizi için yeterli veri sağlanmıştır.

### 3.4. Veri Analiz Çalışmaları

Bakteri süspansiyonları üzerinde gerçekleştirilen bakteri test çalışmalarının tamamlanması ile beraber sonuçlar kaydedilmiştir. Bu doğrultuda oluşturulan sistemden alınabilecek verim ve hangi koşullarda kullanılması halinde bakteri inaktivasyonu sağlanabileceği ile ilgili istatistiksel çalışmalar gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analiz çalışmaları MINITAB bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

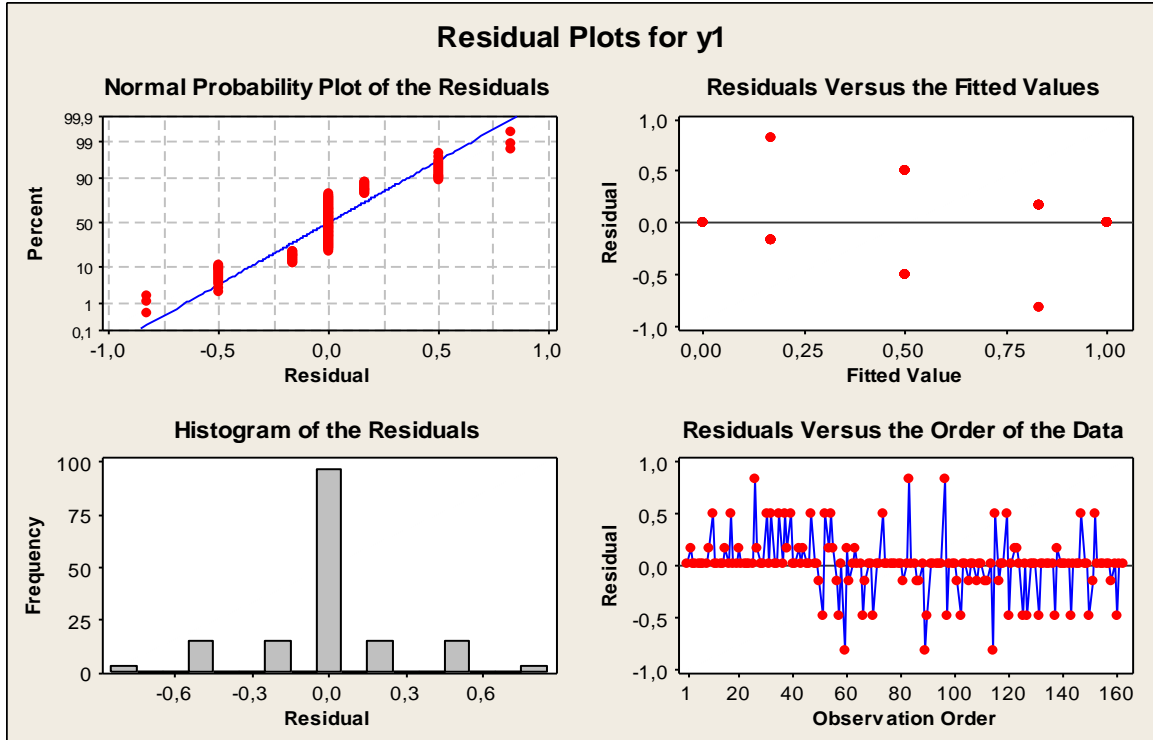
İlk olarak faktöriyel tasarım kapsamında istatistiksel analiz çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda uygulanan parametreler faktör olarak adlandırılmıştır. A faktörü yani uygulama süresi, B faktörü yani gaz akış hızı ve C faktörü yani bakteri konsantrasyonunun, bakteri inaktivasyon işlemlerine etkilerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır. ‘Y1’ olarak adlandırılan analize ait sonuçlar, MSSA bakterisi, ‘Y2’ olarak adlandırılan analize ait sonuçlar ise TİD *Acinetobacter baumannii* için elde edilen istatistiksel analiz sonuçlarını belirtmektedir.

‘Y1’ ve ‘Y2’ olarak isimlendirilen istatistiksel analiz çalışmalarına ait sonuçlar şekillerde sunulmuştur. ‘Y1’ analizi kapsamında elde edilen sonuçlarda, Şekil 3.29.’ da farklı parametrelerin karşılaştırmalarına dayalı grafikler çıkarılmıştır. MSSA bakterisi üzerinde yapılan analizlere ait grafikler incelendiğinde modele ilişkin hata terimlerinin istenilen varsayımlara (normal dağılım, standart sapma gibi.) uygunluk göstermediği gözlemlenmektedir. Ayrıca faktöriyel tasarım kapsamında yapılan Anderson-Darling testi sonucunda p değeri  $\alpha=0.05$ ’ten küçük bulunmuştur ve kurulan  $H_0$  hata terimleri normal dağılıma uygundur hipotezi reddedilmiştir.

Şekil 3.30.’ da ise istatistiksel analiz sonuçları sayısal olarak ifade edilmiştir. Şekil 3.30.’ da sarı renk ile çizilen değerlerde anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu anlamlı sonuçlara p değerleri elde edilerek ulaşılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, A faktörü ile C faktörünün, etkili parametreler olduğu tespit edilmiştir. B faktörünün ise etkisinin olmadığı



tespit edilmiştir. Ayrıca A ile C faktörünün birlikte etkilerinin olduğu saptanmıştır. Medikal plazma uygulamaları sonucu MSSA bakterisi için uygulama süresi ve bakteri konsantrasyonu faktörlerinin etkili olduğu ancak, gaz akış hızı faktörünün bakteri inaktivasyonu için etkili olmadığı saptanmıştır.



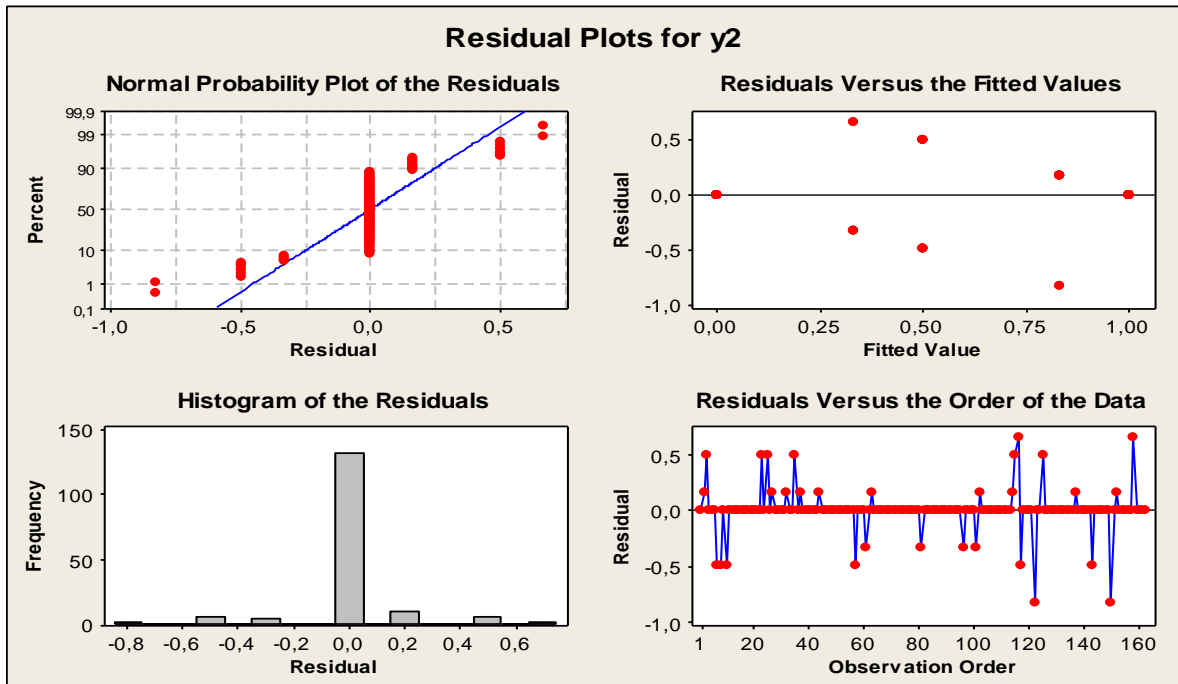
Şekil 3.29. MSSA bakterisi medikal plazma sonuçlarının faktöriyel analiz ile artık grafiklerinin değerlendirilmesi

General Linear Model: y1 versus A; B; C						
Factor	Type	Levels	Values			
A	fixed	3	-1; 0; 1			
B	fixed	3	-1; 0; 1			
C	fixed	3	-1; 0; 1			
Analysis of Variance for y1, using Adjusted SS for Tests						
Source	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
A	2	15,44444	15,44444	7,72222	83,40	0,000
B	2	0,44444	0,44444	0,22222	2,40	0,095
C	2	3,59259	3,59259	1,79630	19,40	0,000
A*B	4	0,66667	0,66667	0,16667	1,80	0,132
A*C	4	1,40741	1,40741	0,35185	3,80	0,006
B*C	4	0,29630	0,29630	0,07407	0,80	0,527
A*B*C	8	0,59259	0,59259	0,07407	0,80	0,604
Error	135	12,50000	12,50000	0,09259		
Total	161	34,94444				
S = 0,304290    R-Sq = 64,23%    R-Sq(adj) = 57,34%						

Şekil 3.30. MSSA bakterisine ait medikal plazma uygulama sonuçlarının faktöriyel analiz ile değerlendirilmesi

‘Y2’ analizi kapsamında elde edilen sonuçlarda ise, Şekil 3.31.’ de farklı parametrelerin karşılaştırmalarına dayalı grafikler çıkarılmıştır. Bu grafikler kapsamında normal olasılık oranları ve frekans gibi bazı bileşenlerin analizleri gerçekleştirilmiştir. TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisi üzerinde yapılan analizlere ait artık grafikler incelendiğinde ise benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu modele ilişkin hata terimlerinin istenilen varsayımlara (normal dağılım, standart sapma gibi.) uygunluk göstermediği gözlemlenmektedir. Ayrıca faktöriyel tasarım kapsamında yapılan Anderson-Darling testi sonucunda p değeri  $\alpha=0.05$ ’ten küçük bulunmuştur ve kurulan  $H_0$  hata terimleri normal dağılıma uygundur hipotezi reddedilmiştir.

Şekil 3.32.’ de ise istatistiksel analiz sonuçları sayısal olarak ifade edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, A, B ve C faktörlerinin etkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca A ile B faktörlerinin ve A ile C faktörlerinin birlikte etkili olduğu saptanmıştır. TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisi inaktivasyonu için ise uygulama süresi, bakteri konsantrasyonu ve gaz akış hızı, etkili faktörler olarak belirlenmiştir. Elde edilen analiz sonuçlarına ait detaylar Şekil 3.31.’ de gösterilmektedir.



Şekil 3.31. TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisi medikal plazma sonuçlarının faktöriyel analiz ile değerlendirilmesi

‘Y1’ ve ‘Y2’ analizlerini gerçekleştirilmesi sonucunda MSSA ve TİD *Acinetobacter baumannii* iki bakteri için sistemsel parametre optimizasyonları kapsamında benzer sonuçlar elde edilmiştir.

General Linear Model: y2 versus A; B; C						
Factor	Type	Levels	Values			
A	fixed	3	-1; 0; 1			
B	fixed	3	-1; 0; 1			
C	fixed	3	-1; 0; 1			
Analysis of Variance for y2, using Adjusted SS for Tests						
Source	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
A	2	20,25926	20,25926	10,12963	227,92	0,000
B	2	0,48148	0,48148	0,24074	5,42	0,005
C	2	1,03704	1,03704	0,51852	11,67	0,000
A*B	4	0,70370	0,70370	0,17593	3,96	0,005
A*C	4	1,92593	1,92593	0,48148	10,83	0,000
B*C	4	0,25926	0,25926	0,06481	1,46	0,218
A*B*C	8	0,44444	0,44444	0,05556	1,25	0,275
Error	135	6,00000	6,00000	0,04444		
Total	161	31,11111				
S = 0,210819    R-Sq = 80,71%    R-Sq(adj) = 77,00%						

Şekil 3.32. TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisine ait medikal plazma uygulama sonuçlarının faktoriyel analiz ile değerlendirilmesi

Analiz çalışmalarının tamamlanması ile faktöriyel tasarım yaklaşımı kapsamında varsayılan bağımsızlık, sabit varyans, normallik özelliği sağlanmadığı için yukarıdaki yorumlar istatistiksel olarak güçlü ifade edilmemektedir. Bu nedenle bu varsayımları gerektirmeyen, iki parametre arasında herhangi bir ilişki veya bağımlılık durumlarının tespit edilmesine dayanan ki-kare bağımsızlık testi kullanılarak analizler gerçekleştirilmiştir.

Ki-kare bağımsızlık testi kapsamında yapılan çalışmalarda her bir faktör ve her bakteri grubunun birbiriyle ilişkisinin olup olmadığı tanımlanmıştır. Bu doğrultuda her bir bakteri üzerinde etkisi olan her faktör ayrı ayrı incelenmiştir. İnceleme sonuçlarına göre her faktörün her düzeyinin ilgili bakteri grubu üzerinde etkileme sonuçları belirlenmiştir. Bu analizde de ‘Y1’ olarak adlandırılan analize ait sonuçlar, MSSA bakterisi, ‘Y2’ olarak adlandırılan analize ait sonuçlar ise TİD *Acinetobacter baumannii* için elde edilen istatistiksel analiz sonuçlarını belirtmektedir. Ki-kare bağımsızlık testinin uygulanabilmesi için faktörler arasında bağımlılık olup olmadığını belirlemek amacıyla iki ayrı hipotez oluşturulmuştur. Her faktör için  $H_0$  ve  $H_1$  olmak üzere iki ayrı hipotez belirlenmiştir. Bu hipotezlerden  $H_0$  iki faktörün bağımsız olduğunu,  $H_1$  iki faktörün bağımlı olduğu hipotez olarak belirlenmiştir. Ki-kare bağımsızlık testinde kullanılan  $\alpha$  değeri 0.05’tir. Ki-kare bağımsızlık testi ile hesaplanan p değerinin  $\alpha$  değerinden küçük olması durumu istatistiksel olarak anlamlı görülmektedir. Bu durumda  $H_0$  hipotezi reddedilir. Eğer hesaplanan p değerinin  $\alpha$  değerinden büyük olması durumu istatistiksel olarak anlamsız görülmektedir. Bu durum ise

$H_0$  hipotezinin kabul edildiği anlamına gelmektedir. Tablolarda sunulan -1, 0 ve 1 olarak adlandırılan başlıklar ilgili faktörün düzeyini belirtmektedir. Tablo sütunlarında bulunan .00 ve 1.00 alanları kodlanmıştır. Bu kodlamada .00, bakteri inaktivasyonunun olduğu yani üremenin olmaması anlamına, 1.00 ise bakteri inaktivasyonun olmadığı yani üremenin var olduğu anlamına gelmektedir. Ki-kare bağımsızlık testinde p değerleri tablolarda kalın punto ile gösterilmiştir.

'Y1' olarak kodlanan, MSSA bakterisi üzerinde yapılan incelemelerde, bu bakteri üzerinde toplamda 162 deney gerçekleştirilmiştir. Bu deneylerde belirlenen faktörler ve düzeyler kombinasyon olarak oluşturulmuş ve bu kapsamda uygulanmıştır. A faktörü olan plazma uygulama süresi MSSA bakterisinin inaktivasyonu durumuna göre incelenmesi amacıyla bu doğrultuda uygulama süresi faktörü için iki adet hipotez kurulmuştur. Bu hipotezlerden birincisi  $H_0$  hipotezi olup, MSSA bakterisi inaktivasyonu medikal plazma uygulama süresinden bağımsızdır. İkinci hipotez  $H_1$  ise bakteri inaktivasyonu uygulama süresine bağımlıdır. Bu iki hipotez yapılan testler sonucunda karşılaştırmıştır. A faktörünün MSSA bakterisi üzerinde etkisine ait, ki-kare bağımsızlık testi analizleri Tablo 3.10.' da sunulmuştur.

Tablo 3.10.' da görüldüğü üzere medikal plazma uygulama süresi faktörüne ait analizler verilmiştir. Burada -1 düzeyi 30 s, 0 düzeyi 45 s ve 1 düzeyi 60 s anlamında kullanılmıştır. Medikal plazmanın bu sürelerde uygulanması ile elde edilen sonuçlar sunulmuştur. Her bir düzey 54 ayrı deneyde uygulanmıştır. Yapılan deneylerin tamamı dikkate alınarak, uygulama süresi faktörüne bağlı yapılan analizlerde MSSA bakterisi 30 s medikal plazma uygulama süresinde yapılan uygulamaların %1.9'unda bakteri inaktivasyonu sağlanmıştır, %98.1 oranında bakteri inaktivasyonu sağlanmamıştır. 45 s yapılan uygulamaların %18.5'inde bakteri inaktivasyonu sağlanırken, %81.5 oranında bakteri inaktivasyon sağlanmamıştır. 60 s yapılan uygulamaların ise %74.1 oranında bakteri inaktivasyonu sağlanırken %25.9 oranında bakteri inaktivasyonu sağlanamamıştır. Tüm bu elde edilen sonuçlar MSSA için yapılan testlerin tamamında hesaplanmıştır. Buradan yapılan analiz sonuçlarına göre MSSA bakterisinin uygulama süresine bağlı olarak %31.5 oranında bakteri inaktivasyonu sağlandığı sonucuna varılmıştır. Ki-kare bağımsızlık testi kapsamında p değeri  $\alpha$  değerinden küçük olduğu için ( $p=0.00 < \alpha=0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşılarak,  $H_0$  hipotezi reddedilmiştir. Yani MSSA bakterisi inaktivasyonu medikal plazma uygulama süresine bağımlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu durumda MSSA bakterisi inaktivasyonu medikal plazma uygulama süresine göre değişiklik

göstermektedir. Yapılan analiz sonuçları incelendiğinde ise uygulama süresinin artmasına bağlı olarak bakteri inaktivasyon yüzdesinde artış gözlemlenmiştir.

Tablo 3.10. MSSA bakterisinin inaktivasyonunda plazma uygulama süresinin etkisi

A * Y1 Crosstabulation					
			Y1		Total
			,00	1,00	
A:	-1,00	Count	1	53	54
		% within A	1,9%	98,1%	100,0%
		% of Total	,6%	32,7%	33,3%
	,00	Count	10	44	54
		% within A	18,5%	81,5%	100,0%
		% of Total	6,2%	27,2%	33,3%
	1,00	Count	40	14	54
		% within A	74,1%	25,9%	100,0%
		% of Total	24,7%	8,6%	33,3%
Total	Count	51	111	162	
	% within A	<b>**31,5%</b>	68,5%	100,0%	
	% of Total	31,5%	68,5%	100,0%	

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
<b>Pearson Chi-Square**</b>	<b>71,599<sup>a</sup></b>	<b>2</b>	<b>,000</b>
Likelihood Ratio	78,304	2	,000
Linear-by-Linear Association	64,886	1	,000
N of Valid Cases	162		

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 17,00.

MSSA bakteri üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda B faktörü olan gaz akış hızı faktörü için yapılan analizler ise Tablo 3.11.' de sunulmuştur. MSSA bakterisinin inaktivasyonu durumuna göre incelenmesi amacıyla bu doğrultuda gaz akış hızı faktörü için iki adet hipotez kurulmuştur. Bu hipotezlerden birincisi  $H_0$  hipotezi olup, MSSA bakteri inaktivasyonu medikal plazma uygulamalarında gaz akış hızından bağımsızdır. İkinci

hipotez H<sub>1</sub> ise bakteri inaktivasyonu medikal plazma uygulamalarında gaz akış hızına bağlıdır. Kurulan bu iki hipotez yapılan testler sonucunda karşılaştırmıştır.

Tablo 3.11. MSSA bakterisinin inaktivasyonunda gaz akış hızının etkisi

<b>B * Y1 Crosstabulation</b>					
			Y1		Total
			,00	1,00	
B	-1,00	Count	19	35	54
		% within B	35,2%	64,8%	100,0%
		% of Total	11,7%	21,6%	33,3%
	,00	Count	13	41	54
		% within B	24,1%	75,9%	100,0%
		% of Total	8,0%	25,3%	33,3%
	1,00	Count	19	35	54
		% within B	35,2%	64,8%	100,0%
		% of Total	11,7%	21,6%	33,3%
Total	Count	51	111	162	
	% within B	31,5%	68,5%	100,0%	
	% of Total	31,5%	68,5%	100,0%	

<b>Chi-Square Tests</b>			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
<b>Pearson Chi-Square**</b>	<b>2,060<sup>a</sup></b>	<b>2</b>	<b>,357</b>
Likelihood Ratio	2,116	2	,347
Linear-by-Linear Association	,000	1	1,000
N of Valid Cases	162		

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 17,00.

Tablo 3.11.' de görüldüğü üzere medikal plazma uygulamalarının gaz akış hızı faktörüne ait analizler verilmiştir. Burada B faktörü olan gaz akış hızı, -1 düzeyi 1 L/Dk, 0 düzeyi 2 L/Dk ve 1 düzeyi 3 L/Dk anlamında kullanılmıştır. Yapılan deneylerin tamamı dikkate alınarak, gaz akış hızı faktörüne bağlı yapılan analizlerde MSSA bakterisi üzerinde yapılan 1 L/Dk gaz akış hızı uygulamalarında %35.2 oranında bakterilerin aktivasyonunun

sağlandığı tespit edilmiştir. 2 L/Dk gaz akış hızında medikal plazma uygulamalarında, %24.1 oranında bakteri inaktivasyonu sağlanmıştır. 3 L/Dk gaz akış hızında yapılan medikal plazma uygulamalarında ise %35.2 oranında bakteri inaktivasyonu sağlanmıştır. MSSA üzerine yapılan tüm testler sonucunda %31.5 oranında bakteri inaktivasyonu sağlandığı sonucuna varılmıştır.

Ki-kare bağımsızlık testi kapsamında p değeri  $\alpha$  değerinden büyük olduğu için ( $p=0.357 > \alpha=0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılarak,  $H_0$  hipotezi kabul edilmiştir. Yani MSSA bakteri inaktivasyonu, medikal plazma gaz akış hızına bağımlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu durumda gaz akış hızı faktörü, medikal plazma uygulamalarında MSSA bakteri inaktivasyonu için etkili bir faktör değildir.

MSSA bakteri üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda bir diğer faktör olan, C faktörü yani bakteri konsantrasyonu faktörü için yapılan analizler Tablo 3.12.' de sunulmuştur. MSSA bakteri konsantrasyonu faktörü için iki adet hipotez kurulmuştur.  $H_0$  hipotezi, MSSA bakteri inaktivasyonu medikal plazma uygulamalarında bakteri konsantrasyonundan bağımsızdır.  $H_1$  ise bakteri inaktivasyonu medikal plazma uygulamalarında bakteri konsantrasyonuna bağımlıdır. Bu iki hipotez yapılan ki-kare testi sonuçları karşılaştırmıştır.

Tablo 3.12. MSSA bakterisinin inaktivasyonunda bakteri konsantrasyonunun etkisi

C * Y1 Crosstabulation					
			Y1		Total
			,00	1,00	
C	-1,00	Count	28	26	54
		% within C	51,9%	48,1%	100,0%
		% of Total	17,3%	16,0%	33,3%
	,00	Count	14	40	54
		% within C	25,9%	74,1%	100,0%
		% of Total	8,6%	24,7%	33,3%
	1,00	Count	9	45	54
		% within C	16,7%	83,3%	100,0%
		% of Total	5,6%	27,8%	33,3%
Total	Count	51	111	162	
	% within C	31,5%	68,5%	100,0%	
	% of Total	31,5%	68,5%	100,0%	

Tablo 3.12. devam ediyor.

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
<b>Pearson Chi-Square**</b>	<b>16,655<sup>a</sup></b>	<b>2</b>	<b>,000</b>
Likelihood Ratio	16,567	2	,000
Linear-by-Linear Association	15,400	1	,000
N of Valid Cases	162		

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 17,00.

Tablo 3.12.'de görüldüğü üzere medikal plazma uygulamalarının bakteri konsantrasyonu faktörüne ait analizler verilmiştir. Burada -1 düzeyi 0.5 McFarland, 0 düzeyi 2 McFarland ve 1 düzeyi 4 McFarland anlamında kullanılmıştır. MSSA bakterisi üzerinde yapılan deneylerin tamamında bakteri konsantrasyonu faktörü dikkate alındığında, 0.5 McFarland bakteri konsantrasyonuna sahip süspansiyonlara yapılan medikal plazma uygulamalarının %51.9 oranında bakteri inaktivasyonu sağlanmıştır. 2 McFarland sahip bakteri süspansiyonlarına yapılan medikal plazma uygulamalarında ise %25.9 oranında sağlanmıştır. 4 McFarland konsantrasyonundaki MSSA bakteri süspansiyonlarına yapılan medikal plazma uygulamalarında ise %16.7 oranında bakteri inaktivasyonu sağlanmıştır. Yapılan analiz sonuçları incelendiğinde ise bakteri konsantrasyonunun artmasına bağlı olarak bakteri inaktivasyon yüzdesinde azalma gözlemlenmiştir.

Ki-kare bağımsızlık testi kapsamında p değeri  $\alpha$  değerinden küçük olduğu için ( $p=0.00 < \alpha=0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşılarak,  $H_0$  hipotezi reddedilmiştir. Yani MSSA bakteri inaktivasyonu bakteri konsantrasyonuna bağımlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu durumda MSSA bakteri konsantrasyon değeri, medikal plazma uygulamalarında bakteri inaktivasyonu ile ilişkilidir.

Aynı analizler 'Y2' olarak kodlanan, TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisi üzerinde de yapılmıştır. Yapılan deneysel çalışmalarda TİD *Acinetobacter baumannii* üzerinde toplamda 162 deney gerçekleştirilmiştir. Bu deneylerde belirlenen faktörler ve düzeyler kombinasyon olarak oluşturulmuş ve bu kapsamda uygulanmıştır. A faktörü olan plazma uygulama süresi TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisinin inaktivasyonu durumuna göre incelenmesi amacıyla bu doğrultuda uygulama süresi faktörü için iki adet hipotez kurulmuştur. Bu hipotezlerden birincisi  $H_0$  hipotezi olup, TİD *Acinetobacter baumannii*



bakteri inaktivasyonu medikal plazma uygulama süresinden bağımsızdır. İkinci hipotez H<sub>1</sub> ise TİD *Acinetobacter baumannii* bakteri inaktivasyonu uygulama süresine bağımlıdır. Bu iki hipotez yapılan testler sonucunda karşılaştırmıştır. A faktörünün TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisi üzerinde etkisine ait, ki-kare bağımsızlık testi analizleri Tablo 3.13.' te sunulmuştur.

Tablo 3.13. TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisinin inaktivasyonunda plazma uygulama süresinin etkisi

A * Y2 Crosstabulation					
			Y2		Total
			,00	1,00	
A	-1,00	Count	0	54	54
		% within A	,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	,0%	33,3%	33,3%
	,00	Count	1	53	54
		% within A	1,9%	98,1%	100,0%
		% of Total	,6%	32,7%	33,3%
	1,00	Count	41	13	54
		% within A	75,9%	24,1%	100,0%
		% of Total	25,3%	8,0%	33,3%
Total	Count	42	120	162	
	% within A	25,9%	74,1%	100,0%	
	% of Total	25,9%	74,1%	100,0%	

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
<b>Pearson Chi-Square**</b>	<b>105,493<sup>a</sup></b>	<b>2</b>	<b>,000</b>
Likelihood Ratio	115,851	2	,000
Linear-by-Linear Association	80,548	1	,000
N of Valid Cases	162		

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14,00.

Tablo 3.13.' te görüldüğü üzere medikal plazma uygulama süresi faktörüne ait analizler verilmiştir. Burada -1 düzeyi 30 s, 0 düzeyi 45 s ve 1 düzeyi 60 s anlamında

kullanılmıştır. Her bir düzey 54 ayrı deneyde uygulanmıştır. TİD *Acinetobacter baumannii* üzerinde yapılan deneylerin tamamı dikkate alınarak, uygulama süresi faktörüne bağlı yapılan analizlerde TİD *Acinetobacter baumannii* bakteri süspansiyonuna 30 s medikal plazma uygulama süresinde yapılan uygulamaların hiçbirinde bakteri inaktivasyonu sağlanmamıştır. 45 s yapılan uygulamaların %1.9’unda bakteri inaktivasyonu sağlanırken, 60 s yapılan uygulamaların ise %75.9 oranında bakteri inaktivasyonu sağlanmıştır. Toplam analiz sonuçlarına göre TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisinin uygulama süresine bağlı olarak %25.9 oranında inaktivasyonu sağlandığı sonucuna varılmıştır.

Ki-kare bağımsızlık testi kapsamında p değeri  $\alpha$  değerinden küçük olduğu için ( $p=0.00 < \alpha=0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşılarak,  $H_0$  hipotezi reddedilmiştir. Yani TİD *Acinetobacter baumannii* bakteri inaktivasyonu medikal plazma uygulama süresine bağımlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu durumda TİD *Acinetobacter baumannii* bakteri inaktivasyonu medikal plazma uygulama süresine göre değişiklik göstermektedir. Yapılan analiz sonuçları incelendiğinde ise uygulama süresinin artmasına bağlı olarak bakteri inaktivasyon yüzdesinde ciddi bir artış gözlemlenmiştir.

TİD *Acinetobacter baumannii* bakteri üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda B faktörü olan gaz akış hızı faktörü için yapılan analizler Tablo 3.14.’ te sunulmuştur. TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisinin inaktivasyonu durumuna göre incelenmesi amacıyla bu doğrultuda gaz akış hızı faktörü için iki adet hipotez kurulmuştur. Bu hipotezlerden birincisi  $H_0$  hipotezi olup, TİD *Acinetobacter baumannii* bakteri inaktivasyonu medikal plazma uygulamalarında gaz akış hızından bağımsızdır. İkinci hipotez  $H_1$  ise TİD *Acinetobacter baumannii* bakteri inaktivasyonu medikal plazma uygulamalarında gaz akış hızına bağımlıdır. Bu iki hipotez yapılan testler sonucunda karşılaştırmıştır. B faktörü olan gaz akış hızı faktörünün MSSA bakterisi üzerinde etkisine ait ki-kare bağımsızlık testi analizleri Tablo 3.14.’ te sunulmuştur.

Tablo 3.14.’ te TİD *Acinetobacter baumannii* süspansiyonu üzerinde yapılan medikal plazma uygulamalarının gaz akış hızı faktörüne ait analizler verilmiştir. Burada B faktörü olan gaz akış hızı, -1 düzeyi 1 L/Dk, 0 düzeyi 2 L/Dk ve 1 düzeyi 3 L/Dk anlamında kullanılmıştır. Yapılan deneylerin tamamı dikkate alınarak, gaz akış hızı faktörüne bağlı yapılan analizlerde TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisi üzerinde yapılan 1 L/Dk gaz akış hızı uygulamalarında %31.5 oranında bakterilerin aktivasyonunun sağlandığı, 2 L/Dk gaz akış hızında yapılan medikal plazma uygulamalarında, %18.5 oranında bakteri inaktivasyonu sağlandığı belirlenmiştir. 3 L/Dk gaz akış hızında yapılan medikal plazma uygulamalarında ise %27.8 oranında bakteri inaktivasyonu sağlanmıştır. TİD *Acinetobacter*

*baumannii* üzerine yapılan tüm testler sonucunda %25.9 oranında bakteri inaktivasyonu sağlandığı sonucuna varılmıştır. Sonuçlar detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 3.14. TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisinin inaktivasyonunda gaz akış hızının etkisi

B * Y2 Crosstabulation					
			Y2		Total
			,00	1,00	
B	-1,00	Count	17	37	54
		% within B	31,5%	68,5%	100,0%
		% of Total	10,5%	22,8%	33,3%
	,00	Count	10	44	54
		% within B	18,5%	81,5%	100,0%
		% of Total	6,2%	27,2%	33,3%
	1,00	Count	15	39	54
		% within B	27,8%	72,2%	100,0%
		% of Total	9,3%	24,1%	33,3%
Total	Count	42	120	162	
	% within B	25,9%	74,1%	100,0%	
	% of Total	25,9%	74,1%	100,0%	

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
<b>Pearson Chi-Square**</b>	<b>2,507<sup>a</sup></b>	<b>2</b>	<b>,285</b>
Likelihood Ratio	2,585	2	,275
Linear-by-Linear Association	,192	1	,662
N of Valid Cases	162		

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14,00.

Ki-kare bağımsızlık testi kapsamında p değeri  $\alpha$  değerinden büyük olduğu için ( $p=0.285 > \alpha=0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılarak,  $H_0$  hipotezi kabul edilmiştir. Yani TİD *Acinetobacter baumannii* bakteri inaktivasyonu, medikal plazma gaz akış hızına bağımlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu durumda gaz akış hızı faktörü,

medikal plazma uygulamalarında TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisi inaktivasyonu için etkili bir faktör değildir.

TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisi üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda diğer faktör olan C faktörü yani bakterisi konsantrasyonu faktörü için yapılan analizler Tablo 3.15.' te sunulmuştur. Bu kapsamda yapılan ki-kare bağımsızlık testine ait iki hipotez kurularak bu sonuca ulaşılmıştır.

Tablo 3.15. TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisinin inaktivasyonunda bakterisi konsantrasyonunun etkisi

C * Y2 Crosstabulation					
			Y2		Total
			,00	1,00	
C	-1,00	Count	16	38	54
		% within C	29,6%	70,4%	100,0%
		% of Total	9,9%	23,5%	33,3%
	,00	Count	18	36	54
		% within C	33,3%	66,7%	100,0%
		% of Total	11,1%	22,2%	33,3%
	1,00	Count	8	46	54
		% within C	14,8%	85,2%	100,0%
		% of Total	4,9%	28,4%	33,3%
Total	Count	42	120	162	
	% within C	25,9%	74,1%	100,0%	
	% of Total	25,9%	74,1%	100,0%	

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
<b>Pearson Chi-Square**</b>	<b>5,400<sup>a</sup></b>	<b>2</b>	<b>,067</b>
Likelihood Ratio	5,740	2	,057
Linear-by-Linear Association	3,067	1	,080
N of Valid Cases	162		

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14,00.

TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisinin inaktivasyonu durumuna göre bakteri konsantrasyonu faktörü için kurulan hipotezlerden birincisi  $H_0$  hipotezi olup, TİD *Acinetobacter baumannii* bakteri inaktivasyonu medikal plazma uygulamalarında bakteri konsantrasyonundan bağımsızdır. İkinci hipotez  $H_1$  ise TİD *Acinetobacter baumannii* bakteri inaktivasyonu medikal plazma uygulamalarında bakteri konsantrasyonuna bağımlıdır. Bu iki hipotez yapılan ki-kare bağımsızlık testi sonuçları karşılaştırmıştır. Tablo 3.15.' te görüldüğü üzere medikal plazma uygulamalarının bakteri konsantrasyonu faktörüne ait analizler verilmiştir. Tabloda -1 düzeyi 0.5 McFarland, 0 düzeyi 2 McFarland ve 1 düzeyi 4 McFarland anlamında kullanılmıştır. TİD *Acinetobacter baumannii* bakterisi üzerinde yapılan deneylerin tamamında bakteri konsantrasyonu faktörü dikkate alındığında, 0.5 McFarland bakteri konsantrasyonuna sahip süspansiyonlara yapılan medikal plazma uygulamalarının %29.6 oranında, 2 McFarland sahip süspansiyonlara yapılan medikal plazma uygulamalarında ise %33.3 oranında ve 4 McFarland konsantrasyonundaki TİD *Acinetobacter baumannii* bakteri süspansiyonlarına yapılan medikal plazma uygulamalarında ise %14.8 oranında bakteri inaktivasyonu sağlanmıştır.

Ki-kare bağımsızlık testi kapsamında p değeri  $\alpha$  değerinden büyük olduğu için ( $p=0.067 > \alpha=0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı olmayan sonuca ulaşılarak,  $H_0$  hipotezi kabul edilmiştir. Yani TİD *Acinetobacter baumannii* bakteri inaktivasyonu bakteri konsantrasyonuna bağımlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu durumda TİD *Acinetobacter baumannii* bakteri konsantrasyon değeri, medikal plazma uygulamalarında bakteri inaktivasyonu ile ilişkisi bulunmamaktadır.

Analiz amacıyla yapılan ki-kare bağımsızlık testi sonuçlarına göre uygulama süresi faktörü her iki bakteri inaktivasyonu için etkili faktör olarak belirlenmiştir. MSSA için ayrıca bakteri inaktivasyonu sağlamak amacıyla bakteri konsantrasyonu da etkili bir faktör olarak tespit edilmiştir. Yapılan analiz sonusunda ise gaz akış hızı faktörünün her iki bakterinin inaktivasyonu için etkili bir parametre olmadığı tespit edilmiştir. Böylece bakteri testleri kapsamında etkisi olan faktörlerin uygun düzeylerde ayarlanması ile bakteri inaktivasyonu sağlanmıştır.

## 4. SONUÇ

Medikal plazma, direkt olarak canlı hücre, doku üzerinde veya in vitro koşullarda uygulanabilir plazma çeşidini işaret etmektedir. Medikal plazma yapısı sayesinde özellikle bakteriler gibi bazı mikroorganizmalar için olumsuz yaşam koşulları sağlayarak bakteri inaktivasyonu sürecine destek vermektedir.

Yapılan tez çalışması kapsamında in vitro ortamda bakteri inaktivasyonu sağlamak amaçlı, direkt süspansiyon ortamına ve canlı doku üzerinde uygulanabilir nitelikte medikal plazma cihazı tasarımı ve üretimi amaçlanmıştır. Medikal plazma üretimini sağlamak için, medikal plazma cihaz tasarımı ve sistem yapılandırılması ile ilgili çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar kapsamında öncelikle yapılan literatür çalışmaları incelenerek elektronik kısım daha sonra mekanik kısımda ilgili tasarımlar planlanmıştır. Bu doğrultuda elektronik devre kapsamında besleme devresi, anahtarlama kontrol devresi ve yüksek voltaj devresi tasarlanmıştır. Bu tip bir sistemin tasarlanmasındaki kritik nokta ise birbirinden izoleli ve elektriksel olarak güvenli bir elektronik kısım oluşturulmuştur. Bu elektronik kısmın oluşturulması süreciyle birlikte medikal plazma üretim için gerekli yüksek voltajın üretimi sağlanmıştır. Yüksek voltaj üretimi AC gerilim oluşturma prensibine dayanarak oluşturulmuştur. Mekanik kısımda ise uygun plazma ışımalarının oluşturulabilmesi amacıyla uygun bir prob tasarımı sonrasında yapılandırma işlemleri sağlanmıştır. Prob yapısının sistem test çalışmaları sırasında sabit durması için ayaklık yapısı tasarlanmıştır.

Medikal plazma cihazına ait elektronik kısım ve mekanik sistem entegrasyonları sistem test çalışmalarıyla gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda en verimli ve en efektif çıktı alınabilmesi amacıyla birçok parametre değişikliğine gidilerek deneysel çalışmalar yapılmıştır. Sonuç olarak mikroorganizmalar üzerinde yapılan çalışmalarda kullanılacak taşınabilir, kullanışlı medikal plazma cihaz prototipi oluşturulması sağlanmıştır.

Medikal cihaz prototipinin yapılandırılması işlemleri sonrasında Başkent Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği ile Başkent Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı ortak çalışmaların planlanması ile enfekte yaralarda yaygın olarak görülen temel enfeksiyon kaynakları bazı bakteri grupları üzerinde çalışmalar planlanmıştır. Bu doğrultuda seçilen TİD *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, ATCC *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, ATCC *Staphylococcus aureus*, ATCC *Escherichia coli* üzerinde bakteri ön test çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Ön test çalışmalarının gerçekleştirilmesiyle sonucunda elde edilen bulgular doğrultusunda medikal

plazma sistemi üzerinde net bir verimlilik analizi yapılamamıştır. Medikal plazma uygulamasının yapıldığı bakteri süspansiyonları üzerinde uygulama sonrası koloni sayısı azaltma oranını tespit edilememesi ve etki oranları belirlenemediği için yeni bir bakteri deneysel çalışmaları planlanmıştır. Bu doğrultuda TİD *Acinetobacter baumannii* literatürde çalışılmamış bakteri ve MSSA bakteri üzerinde bakteri çalışmaları planlanmıştır. Bakteriler üzerinde parametre optimizasyonu kapsamında belirlenen üç parametre ve her bir parametreye ait üç düzey belirlenerek deneysel çalışma modeli oluşturulmuştur. Bu model kapsamında farklı kombinasyonlar belirlenmiştir. Her bir kombinasyon ise altı kez tekrar edilerek deneysel çalışmalar tamamlanmıştır.

Parametre optimizasyonu kapsamında bazı deney tasarımı modelleri kullanılmıştır. Bu yöntemler Başkent Üniversitesi Endüstri Mühendisliği ile ortak çalışmalar doğrultusunda analiz edilmiştir. Tez çalışması kapsamında kullanılan deney tasarımı modelleri faktöriyel tasarımı ve parametrik olmayan yöntem olan ki-kare bağımsızlık testi uygulanmıştır. Bu iki yöntemden elde edilen sonuçlar doğrultusunda medikal plazma prototip cihazının kullanılmasıyla bakteri inaktivasyonu için en verimli faktörlerin ve düzeylerin tespit edilmesi sağlanmıştır. İlk olarak kullanılan deney tasarımı modeli olan faktöriyel tasarımı sonucunda modelin gerektirdiği bağımsızlık, sabit varyans, normallik özelliği sağlanmadığı için istatistiksel olarak sonuç elde edilememiştir. Bu nedenle bu varsayımları gerektirmeyen yöntem olan Ki-kare bağımsızlık testi kullanılmıştır. Bu test sonucunda medikal plazma sisteminin kullanılmasıyla seçilen faktörlerin ilgili düzeyleri etkileşimi dikkate alınarak, bakteri inaktivasyonu sağlama oranları incelenmiş ve kurulan hipotezlerin anlamlı olup olmama durumu belirlenmiştir. Kurulan hipotezler sonrasında faktörlerin bakteri inaktivasyonları üzerinde etkileri, deney sonuçlarına göre belirlenmiştir. Böylece hangi faktörün veya faktörlerin seçilen bakterilerin inaktivasyonu üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmanın devamında ise medikal plazma uygulama sonrasında yapılan testlerde bakteri inaktivasyon oranlarının tespit edilebilmesi için klinik çalışmalar detaylandırılabilir. Alternatif mikroorganizmaları üzerinde çalışmalar gerçekleştirilebilir. Bu gruplara örnek olarak virüs ve mantarlar örneklendirebilir. Mikroorganizma testlerinin yanısıra in vivo test koşulları sağlanarak çalışmanın farklı tipte canlı grupları üzerinden uygulama sonuçları elde edilebilir.

## KAYNAKLAR

- [1] H. R. Metelmann, "Understanding Physical Plasma: Background and Principles," in *Comprehensive Clinical Plasma Medicine - Cold Physical Plasma for Medical Application*, H. R. Metelmann, T. von Woedtke, K.-D. Weltmann, Greifswald, Ed., Germany: Springer, 2018, pp. 3-113.
- [2] K. Weltmann *et al.*, "The future for plasma science and technology," *Plasma Processes and Polymers*, vol. 16, no. 1, pp. 1–29, Dec. 2018.
- [3] S. Emmert *et al.*, "Atmospheric pressure plasma in dermatology: Ulcus treatment and much more," *Clinical Plasma Medicine*, vol. 1, no. 1, pp. 24–29, Jun. 2013.
- [4] T. von Woedtke, S. Reuter, K. Masur, and K.-D. Weltmann, "Plasmas for medicine," *Physics Reports*, vol. 530, no. 4, pp. 291–320, Sep. 2013.
- [5] S. Samal, "Thermal plasma technology: The prospective future in material processing," *Journal of Cleaner Production*, vol. 142, pp. 3131–3150, Jan. 2017.
- [6] R. Tiede, J. Hirschberg, G. Daeschlein, T. von Woedtke, W. Vioel, and S. Emmert, "Plasma Applications: A Dermatological View," *Contributions to Plasma Physics*, vol. 54, no. 2, pp. 118–130, Feb. 2014.
- [7] T. Akan, "Plazma Tıp," *Plazma Teknolojileri*, Beycan İbrahimoglu, Ed., Ankara, Türkiye: Ürün yay., 2014, pp. 199-213.
- [8] L. Gan *et al.*, "Medical applications of nonthermal atmospheric pressure plasma in dermatology," *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, vol. 16, no. 1, pp. 7–13, Dec. 2017.
- [9] G. Isbary *et al.*, "Cold atmospheric plasma devices for medical issues," *Expert Review of Medical Devices*, vol. 10, no. 3, pp. 367–377, May 2013.



- [10] E. Stoffels, “‘Tissue Processing’ with Atmospheric Plasmas,” *Contributions to Plasma Physics*, vol. 47, no. 1–2, pp. 40–48, Feb. 2007.
- [11] M. G. Kong *et al.*, “Plasma medicine: an introductory review,” *New Journal of Physics*, vol. 11, no. 11, pp. 1-35, Nov. 2009.
- [12] C. Hoffmann, C. Berganza, and J. Zhang, “Cold Atmospheric Plasma: methods of production and application in dentistry and oncology,” *Medical Gas Research*, vol. 3, no. 1, pp. 1-15, 2013.
- [13] R. S. Tipa, B. Boekema, E. Middelkoop, and G. M. V. Kroesen. (2011). Cold plasma for bacterial inactivation. Presented at ISPC 2011. [Online]. Available: <https://www.ispc-conference.org/ispcproc/ispc20/312.pdf>
- [14] D. B. Graves, “Mechanisms of Plasma Medicine: Coupling Plasma Physics, Biochemistry, and Biology,” *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, vol. 1, no. 4, pp. 281–292, Jul. 2017.
- [15] L. Bárdos and H. Baránková, “Cold atmospheric plasma: Sources, processes, and applications,” *Thin Solid Films*, vol. 518, no. 23, pp. 6705–6713, Sep. 2010.
- [16] K.-D. Weltmann *et al.*, “Atmospheric Pressure Plasma Jet for Medical Therapy: Plasma Parameters and Risk Estimation,” *Contributions to Plasma Physics*, vol. 49, no. 9, pp. 631–640, Nov. 2009.
- [17] K.-D. Weltmann *et al.*, “Antimicrobial treatment of heat sensitive products by miniaturized atmospheric pressure plasma jets (APPJs),” *Journal of Physics D: Applied Physics*, vol. 41, no. 19, pp.1-6, Sep. 2008.
- [18] W. Zhu and J. L. Lopez, “A dc non-thermal atmospheric-pressure plasma microjet,” *Plasma Sources Science and Technology*, vol. 21, no. 3, pp. 1-10, May 2012.

- [19] B. Zhang, Y. Zhu, F. Liu, and Z. Fang, “The influence of grounded electrode positions on the evolution and characteristics of an atmospheric pressure argon plasma jet,” *Plasma Science and Technology*, vol. 19, no. 6, pp. 1–7, Apr. 2017.
- [20] S. K. Kc, S. Sharma, R. Shrestha, and D. P. Subedi, “Electrical Characterization Of an Atmospheric Pressure Plasma Jet,” *Journal of Nepal Physical Society*, vol. 5, no. 1, pp. 85–90, 2019.
- [21] U. Kogelschatz, “Atmospheric-pressure plasma technology,” *Plasma Phys. Control. Fusion*, vol. 46, no. 4, pp. 63–75, 2004.
- [22] G. Isbary *et al.*, “Cold atmospheric argon plasma treatment may accelerate wound healing in chronic wounds: Results of an open retrospective randomized controlled study in vivo,” *Clinical Plasma Medicine*, vol. 1, no. 2, pp. 25–30, 2013.
- [23] V. Léveillé and S. Coulombe, “Design and Preliminary Characterization Of A Miniature Pulsed RF APGD Torch With Downstream Injection Of The Source of reactive species,” *Plasma Sources Science and Technology*, vol. 14, no. 3, pp. 467–476, May 2005.
- [24] S. Yonson, S. Coulombe, V. Léveillé, and R. L. Leask, “Cell treatment and surface functionalization using a miniature atmospheric pressure glow discharge plasma torch,” *Journal of Physics D: Applied Physics*, vol. 39, no. 16, pp. 3508–3513, Aug. 2006.
- [25] E. Stoffels, A. Flikweert, W. Stoffels, and G. Kroesen, “Plasma needle: A Non-Destructive Atmospheric Plasma Source For Fine Surface Treatment Of (Bio)materials,” *Plasma Sources Sci. Technol.*, vol. 11, pp. 383–388, 2002.
- [26] K. Kenda. (2007). Plasma Needle. Presented at University of Ljubljana, Department of Physics seminar. [Online]. Available: [http://mafija.fmf.unilj.si/seminar/files/2009\\_2010/Plasma\\_Needle\\_v.1.9.pdf](http://mafija.fmf.unilj.si/seminar/files/2009_2010/Plasma_Needle_v.1.9.pdf)

- [27] M. Laroussi, “Plasma Medicine: A Brief Introduction,” *Plasma*, vol. 1, no. 1, pp. 47–60, Feb. 2018.
- [28] M. Laroussi and X. Lu, “Room-temperature atmospheric pressure plasma plume for biomedical applications,” *Applied Physics Letters*, vol. 87, no. 11, p. 113902, Sep. 2005.
- [29] S. Reuter, T. von Woedtke, and K.-D. Weltmann, “The kINPen—a review on physics and chemistry of the atmospheric pressure plasma jet and its applications,” *Journal of Physics D: Applied Physics*, vol. 51, no. 23, pp. 1–51, May 2018.
- [30] P. Slavicek, A. Hrdlicka, M. Dvorakova, and V. Kanicky, “Diagnostics of Plasma Pencil Discharge for Chemical Analysis,” *Plasma Physics and Technology Journal*, vol. 6, no. 1, pp. 95–98, 2019.
- [31] J. Jeon, “Surface Micro-Discharge (SMD) - Analysis Of The Antimicrobial Effect And The Plasma Chemistry,” Ph.D. thesis, Fac. Phy., Münih Ludwig Maximilians Univ., Munich, Germany, 2014
- [32] S. Becker *et al.*, “Effects of cold atmospheric plasma (CAP) on bacteria and mucosa of the upper aerodigestive tract,” *Auris Nasus Larynx*, vol. 46, no. 2, pp. 294–301, Apr. 2019.
- [33] T. Maisch *et al.*, “Contact-free cold atmospheric plasma treatment of *Deinococcus radiodurans*,” *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, vol. 39, no. 9, pp. 1367–1375, May 2012.
- [34] T. Maisch *et al.*, “Decolonisation of MRSA, *S. aureus* and *E. coli* by Cold-Atmospheric Plasma Using a Porcine Skin Model In Vitro,” *PLoS ONE*, vol. 7, no. 4, pp. 1-9, Apr. 2012.
- [35] T. Von Woedtke, A. Schmidt, S. Bekeschus, K. Wende, And K.-D. Weltmann, “Plasma Medicine: A Field of Applied Redox Biology,” *In Vivo*, vol. 33, no. 4, pp. 1011–1026, 2019.

- [36] P. Bourke, D. Ziuzina, L. Han, P. J. Cullen, and B. F. Gilmore, “Microbiological interactions with cold plasma,” *Journal of Applied Microbiology*, vol. 123, no. 2, pp. 308–324, Jun. 2017.
- [37] R. A. Venezia, M. Orrico, E. Houston, S.-M. Yin, and Y. Y. Naumova, “Lethal Activity of Nonthermal Plasma Sterilization Against Microorganisms,” *Infection Control & Hospital Epidemiology*, vol. 29, no. 5, pp. 430–436, May 2008.
- [38] M. Hoentsch, T. von Woedtke, K.-D. Weltmann, and J. Barbara Nebe, “Time-dependent effects of low-temperature atmospheric-pressure argon plasma on epithelial cell attachment, viability and tight junction formation in vitro,” *Journal of Physics D: Applied Physics*, vol. 45, no. 2, pp. 1-9, Dec. 2011.
- [39] S. Bekeschus *et al.*, “Hydrogen peroxide: A central player in physical plasma-induced oxidative stress in human blood cells,” *Free Radical Research*, vol. 48, no. 5, pp. 542–549, Mar. 2014.
- [40] T. Bernhardt, M. L. Semmler, M. Schäfer, S. Bekeschus, S. Emmert, and L. Boeckmann, “Plasma Medicine: Applications of Cold Atmospheric Pressure Plasma in Dermatology,” *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2019, pp. 1–10, Sep. 2019.
- [41] Nasruddin *et al.*, “Evaluation the effectiveness of combinative treatment of cold plasma jet, Indonesian honey, and micro-well dressing to accelerate wound healing,” *Clinical Plasma Medicine*, vol. 5–6, pp. 14–25, Jun. 2017.
- [42] Z.-H. Lin *et al.*, “Acute Rat Cutaneous Wound Healing for Small and Large Wounds Using Ar/O<sub>2</sub> Atmospheric-Pressure Plasma Jet Treatment,” *Plasma Medicine*, vol. 7, no. 3, pp. 227–243, 2017.
- [43] S. Kubinova *et al.*, “Non-thermal air plasma promotes the healing of acute skin wounds in rats,” *Scientific Reports*, vol. 7, no. 1, pp. 1-11, Mar. 2017.

- [44] O. Assadian *et al.*, “Effects and safety of atmospheric low-temperature plasma on bacterial reduction in chronic wounds and wound size reduction: A systematic review and meta-analysis,” *International Wound Journal*, vol. 16, no. 1, pp. 103–111, Oct. 2018.
- [45] S. Arndt, A. Schmidt, S. Karrer, and T. von Woedtke, “Comparing two different plasma devices kINPen and Adtec SteriPlas regarding their molecular and cellular effects on wound healing,” *Clinical Plasma Medicine*, vol. 9, pp. 24–33, Mar. 2018.
- [46] S. Darmawati *et al.*, “When plasma jet is effective for chronic wound bacteria inactivation, is it also effective for wound healing?,” *Clinical Plasma Medicine*, vol. 14, pp. 1–9, Jun. 2019.
- [47] G.-M. Xu *et al.*, “Dual effects of atmospheric pressure plasma jet on skin wound healing of mice,” *Wound Repair and Regeneration*, vol. 23, no. 6, pp. 878–884, Nov. 2015.
- [48] N. Eswaramoorthy and D. R. McKenzie, “Plasma treatments of dressings for wound healing: a review,” *Biophysical Reviews*, vol. 9, no. 6, pp. 895–917, Oct. 2017.
- [49] T. Shimizu *et al.*, “Characterization of Microwave Plasma Torch for Decontamination,” *Plasma Processes and Polymers*, vol. 5, no. 6, pp. 577–582, Aug. 2008.
- [50] S. Winter, A. Meyer-Lindenberg, G. Wolf, S. Reese, and M. C. Nolff, “In vitro evaluation of the decontamination effect of cold atmospheric argon plasma on selected bacteria frequently encountered in small animal bite injuries,” *Journal of Microbiological Methods*, vol. 169, pp. 1–31, Feb. 2020.
- [51] S. Fathollah *et al.*, “Investigation on the effects of the atmospheric pressure plasma on wound healing in diabetic rats,” *Scientific Reports*, vol. 6, no. 1, pp. 1–9, Feb. 2016.

- [52] T. Hirata, T. Kishimoto, C. Tsutsui, T. Kanai, and A. Mori, "Healing burns using atmospheric pressure plasma irradiation," *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 53, no. 1, pp. 1–4, Dec. 2013.
- [53] M. Chatraie, G. Torkaman, M. Khani, H. Salehi, and B. Shokri, "In vivo study of non-invasive effects of non-thermal plasma in pressure ulcer treatment," *Scientific Reports*, vol. 8, no. 1, pp. 1–11, Apr. 2018.
- [54] A. V. Nastuta, I. Topala, C. Grigoras, V. Pohoata, and G. Popa, "Stimulation of wound healing by helium atmospheric pressure plasma treatment," *Journal of Physics D: Applied Physics*, vol. 44, no. 10, pp. 1–9, Feb. 2011.
- [55] X. Dai, K. Bazaka, D. J. Richard, E. (Rik) W. Thompson, and K. (Ken) Ostrikov, "The Emerging Role of Gas Plasma in Oncotherapy," *Trends in Biotechnology*, vol. 36, no. 11, pp. 1183–1198, Nov. 2018.
- [56] J. Schlegel, J. Köritzer, and V. Boxhammer, "Plasma in cancer treatment," *Clinical Plasma Medicine*, vol. 1, no. 2, pp. 1–6, Dec. 2013.
- [57] S. U. Kang *et al.*, "Nonthermal plasma induces head and neck cancer cell death: the potential involvement of mitogen-activated protein kinase-dependent mitochondrial reactive oxygen species," *Cell Death & Disease*, vol. 5, no. 2, pp. 1-10, Feb. 2014.
- [58] R. GUERRERO-PRESTON *et al.*, "Cold atmospheric plasma treatment selectively targets head and neck squamous cell carcinoma cells," *International Journal of Molecular Medicine*, vol. 34, no. 4, pp. 941–946, Jul. 2014.
- [59] H.-R. Metelmann *et al.*, "Clinical experience with cold plasma in the treatment of locally advanced head and neck cancer," *Clinical Plasma Medicine*, vol. 9, pp. 6–13, Mar. 2018.
- [60] M. Weiss *et al.*, "Cold Atmospheric Plasma Treatment Induces Anti-Proliferative Effects in Prostate Cancer Cells by Redox and Apoptotic Signaling Pathways," *PLOS ONE*, vol. 10, no. 7, pp. 1-17, Jul. 2015.

- [61] N. Barekzi, M. Laroussi, G. Konesky, and S. Roman, “Effects of low temperature plasma on prostate cancer cells using the Bovie Medical J-Plasma® device,” *Plasma Processes and Polymers*, vol. 13, no. 12, pp. 1189–1194, Sep. 2016.
- [62] L. I. Partecke *et al.*, “Tissue Tolerable Plasma (TTP) induces apoptosis in pancreatic cancer cells in vitro and in vivo,” *BMC Cancer*, vol. 12, no. 1, pp. 1471–2407, Oct. 2012.
- [63] S. J. Kim, T. H. Chung, S. H. Bae, and S. H. Leem, “Induction of apoptosis in human breast cancer cells by a pulsed atmospheric pressure plasma jet,” *Applied Physics Letters*, vol. 97, no. 2, pp. 1–3, Jul. 2010.
- [64] R. Sensenig *et al.*, “RETRACTED ARTICLE: Non-thermal Plasma Induces Apoptosis in Melanoma Cells via Production of Intracellular Reactive Oxygen Species,” *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 39, no. 2, pp. 674–687, Oct. 2010.
- [65] S. Pereira, E. Pinto, P. A. Ribeiro, and S. Sério, “Study of a Cold Atmospheric Pressure Plasma jet device for indirect treatment of Squamous Cell Carcinoma,” *Clinical Plasma Medicine*, vol. 13, pp. 9–14, Mar. 2019.
- [66] N. K. Kaushik, Y. H. Kim, Y. G. Han, and E. H. Choi, “Effect of jet plasma on T98G human brain cancer cells,” *Current Applied Physics*, vol. 13, no. 1, pp. 176–180, Jan. 2013.
- [67] D. Yan, J. H. Sherman, and M. Keidar, “Cold atmospheric plasma, a novel promising anti-cancer treatment modality,” *Oncotarget*, vol. 8, no. 9, pp. 15977–15995, 2017.
- [68] S. P. Kuo *et al.*, “Contribution of a portable air plasma torch to rapid blood coagulation as a method of preventing bleeding,” *New Journal of Physics*, vol. 11, no. 11, pp. 1–18, Nov. 2009.
- [69] G. Collet *et al.*, “Plasma jet-induced tissue oxygenation: potentialities for new therapeutic strategies,” *Plasma Sources Science and Technology*, vol. 23, no. 1, pp. 1–6, Feb. 2014.

- [70] Y.-C. Cheng *et al.*, “Tooth bleaching by using a helium-based low-temperature atmospheric pressure plasma jet with saline solution,” *Plasma Processes and Polymers*, vol. 14, no. 11, pp. 1–8, Jun. 2017.
- [71] S. H. Nam, J. W. Hong, H. J. Lee, Y. C. Jeon, and G. C. Kim, “Safety of nonthermal atmospheric pressure plasma for tooth bleaching evaluated in terms of microhardness and mineral content,” *Journal of Physics D: Applied Physics*, vol. 50, no. 34, pp. 1–6, Aug. 2017.
- [72] A. Armand, M. Khani, M. Asnaashari, A. AliAhmadi, and B. Shokri, “Comparison study of root canal disinfection by cold plasma jet and photodynamic therapy,” *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, vol. 26, pp. 327–333, Jun. 2019.
- [73] A. Stancampiano *et al.*, “The Effect of Cold Atmospheric Plasma (CAP) Treatment at the Adhesive-Root Dentin Interface,” *J Adhes Dent*, vol. 21, no. 3, pp. 229–237, 2019.
- [74] S. Almoammar, I. Alshahrani, M. A. Asiry, S. Duarte, M. Janal, and E. Khoo, “Non-thermal plasma treatment to enhance the adhesion between enamel surface and orthodontic bracket,” *Bio-Medical Materials and Engineering*, vol. 30, no. 4, pp. 439–448, Sep. 2019.
- [75] C. Ulrich *et al.*, “Clinical use of cold atmospheric pressure argon plasma in chronic leg ulcers: A pilot study cold atmospheric pressure plasma; octenidine dihydrochloride; ulcer treatment; wound infection,” *Journal of Wound Care*, vol. 24, no. 5, pp. 196–203, May 2015.
- [76] V. Miller, A. Lin, and A. Fridman, “Why Target Immune Cells for Plasma Treatment of Cancer,” *Plasma Chemistry and Plasma Processing*, vol. 36, no. 1, pp. 259–268, Oct. 2015.
- [77] N. N. Misra and C. Jo, “Applications of cold plasma technology for microbiological safety in meat industry,” *Trends in Food Science & Technology*, vol. 64, pp. 74–86, Jun. 2017.



- [78] A. Schmidt, S. Bekeschus, K. Wende, B. Vollmar, and T. von Woedtke, “A cold plasma jet accelerates wound healing in a murine model of full-thickness skin wounds,” *Experimental Dermatology*, vol. 26, no. 2, pp. 156–162, Jan. 2017.
- [79] H. Wu *et al.*, “Reactive Oxygen Species in a Non-thermal Plasma Microjet and Water System: Generation, Conversion, and Contributions to Bacteria Inactivation-An Analysis by Electron Spin Resonance Spectroscopy,” *Plasma Processes and Polymers*, vol. 9, no. 4, pp. 417–424, Feb. 2012.
- [80] A. Mahasneh, M. Darby, S. Tolle, W. Hynes, M. Laroussi, and E. Karakas, “Inactivation of *Porphyromonas gingivalis* by Low-Temperature Atmospheric Pressure Plasma,” *Plasma Medicine*, vol. 1, no. 3–4, pp. 191–204, 2011.
- [81] M. Pedroni *et al.*, “Bacteria inactivation by atmospheric pressure plasma jet treatment,” *Journal of Vacuum Science & Technology B, Nanotechnology and Microelectronics: Materials, Processing, Measurement, and Phenomena*, vol. 36, no. 1, pp. 1-7, Jan. 2018.
- [82] A. Mai-Prochnow, M. Clauson, J. Hong, and A. B. Murphy, “Gram positive and Gram negative bacteria differ in their sensitivity to cold plasma,” *Scientific Reports*, vol. 6, no. 1, pp. 1–11, Dec. 2016.
- [83] V. S. S. K. Kondeti *et al.*, “Long-lived and short-lived reactive species produced by a cold atmospheric pressure plasma jet for the inactivation of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*,” *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 124, pp. 275–287, Aug. 2018.
- [84] M. Connor *et al.*, “Evolutionary clade affects resistance of *Clostridium difficile* spores to Cold Atmospheric Plasma,” *Scientific Reports*, vol. 7, no. 1, pp. 1–9, Feb. 2017.
- [85] N. Mohd Nasir, B. K. Lee, S. S. Yap, K. L. Thong, and S. L. Yap, “Cold plasma inactivation of chronic wound bacteria,” *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 605, pp. 76–85, Sep. 2016.

- [86] O. J. Lee *et al.*, “An experimental burn wound-healing study of non-thermal atmospheric pressure microplasma jet arrays,” *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, vol. 10, no. 4, pp. 348–357, Jul. 2015.
- [87] P. B. Flynn, S. Higginbotham, N. H. Alshraideh, S. P. Gorman, W. G. Graham, and B. F. Gilmore, “Bactericidal efficacy of atmospheric pressure non-thermal plasma (APNTP) against the ESKAPE pathogens,” *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 46, no. 1, pp. 101–107, Jul. 2015.
- [88] O. Lunov *et al.*, “Non-thermal plasma mills bacteria: Scanning electron microscopy observations,” *Applied Physics Letters*, vol. 106, no. 5, pp. 1–7, Feb. 2015.
- [89] F. Brehmer *et al.*, “Alleviation of chronic venous leg ulcers with a hand-held dielectric barrier discharge plasma generator (PlasmaDerm®VU-2010): results of a monocentric, two-armed, open, prospective, randomized and controlled trial (NCT01415622),” *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 29, no. 1, pp. 148–155, Mar. 2014.
- [90] R. Matthes, O. Assadian, and A. Kramer, “Repeated Applications Of Cold Atmospheric Pressure Plasma Does Not Induce Resistance in Staphylococcus Aureus Embedded In Biofilms,” *GMS Hygiene and Infection Control*, vol. 9, no. 3, pp. 1–5, 2014.
- [91] O. Lunov *et al.*, “Cell death induced by ozone and various non-thermal plasmas: therapeutic perspectives and limitations,” *Scientific Reports*, vol. 4, no. 1, pp. 1–11, Nov. 2014.
- [92] C. A. J. van Gils, S. Hofmann, B. K. H. L. Boekema, R. Brandenburg, and P. J. Bruggeman, “Mechanisms of bacterial inactivation in the liquid phase induced by a remote RF cold atmospheric pressure plasma jet,” *Journal of Physics D: Applied Physics*, vol. 46, no. 17, pp. 1–14, Apr. 2013.

- [93] Y. F. Hong, J. G. Kang, H. Y. Lee, H. S. Uhm, E. Moon, and Y. H. Park, "Sterilization effect of atmospheric plasma on Escherichia coli and Bacillus subtilis endospores," *Letters in Applied Microbiology*, vol. 48, no. 1, pp. 33–37, Jan. 2009.
- [94] D. C. Montgomery, "Douglas C. Montgomery Design and Analysis of Experiments-8th edition Wiley," Arizona State University, USA, John Wiley & Sons, Inc., 2015
- [95] A. Pak, "Kutupsal Koordinatlarda Ki-Kare ve Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği Testleri," M.S. thesis, Dept. Comp. Eng., KATU, Trabzon, Türkiye, 2017
- [96] Texas Instruments, Dallas, Texas, USA. *High Speed PWM Controller*. (2013). Accessed: Feb. 12, 2020. [Online]. Available: <https://www.ti.com/lit/ds/slus235a/slus235a.pdf>
- [97] Infineon Technologies. "Topology Fundamentals - Electronics 101." Irf.com. <http://www.irf.com/electronics/topology-fundamentals>. (Accessed: Feb. 10, 2020).

## **EKLER**

### EK 1: 3 FAKTÖR 3 DÜZEY DENEY TASARIM TABLOSU

StdOrder	RunOrder	PtType	Blocks	A	B	C
14	1	1	1	0	0	0
11	2	1	1	0	-1	0
10	3	1	1	0	-1	-1
3	4	1	1	-1	-1	1
9	5	1	1	-1	1	1
21	6	1	1	1	-1	1
16	7	1	1	0	1	-1
15	8	1	1	0	0	1
1	9	1	1	-1	-1	-1
19	10	1	1	1	-1	-1
23	11	1	1	1	0	0
22	12	1	1	1	0	-1
26	13	1	1	1	1	0
8	14	1	1	-1	1	0
17	15	1	1	0	1	0
7	16	1	1	-1	1	-1
4	17	1	1	-1	0	-1
2	18	1	1	-1	-1	0
6	19	1	1	-1	0	1
13	20	1	1	0	0	-1
25	21	1	1	1	1	-1
27	22	1	1	1	1	1
20	23	1	1	1	-1	0
5	24	1	1	-1	0	0
24	25	1	1	1	0	1
12	26	1	1	0	-1	1
18	27	1	1	0	1	1