

## Hairless 마우스 조직에서의 저온 상압 플라즈마의 안정성 평가

박상례<sup>1</sup>, 김규천<sup>2</sup>, 최별보라<sup>3</sup>, 김지영<sup>1</sup><sup>1</sup>경남정보대학교 치위생과, <sup>2</sup>부산대학교 치의학전문대학원 구강해부학교실, <sup>3</sup>동서대학교 치위생과

## Evaluation of the safety of non-thermal atmospheric-pressure plasma in hairless mouse tissues

Sang-Rye Park<sup>1</sup>, Gyoo-Cheon Kim<sup>2</sup>, Byul-Bora Choi<sup>3</sup>, Ji-young Kim<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Dental Hygiene, Kyungnam College of Information & Technology, Busan, <sup>2</sup>Department of Oral Anatomy, School of Dentistry, Pusan National University, Yongsan, <sup>3</sup>Department of Dental Hygiene, Dongseo University, Busan, Korea

Received: June 12, 2014

Revised: July 16, 2014

Accepted: July 28, 2014

**Corresponding Author:** Ji-young Kim  
Department of Dental Hygiene, Kyungnam  
College of Information & Technology, #45  
Jurye-ro, Sasang-gu, Busan 617-701,  
Korea  
Tel: +82-51-320-2921  
Fax: +82-51-320-2925  
E-mail: kjy1@kit.ac.kr

**Objectives:** The aim of the present study was to evaluate the stability of non-thermal atmospheric-pressure plasma on *Candida albicans* in hairless mouse-2 (HRM-2) tissues.

**Methods:** HRM-2 mice were subjected to non-thermal atmospheric-pressure plasma jet treatment using an optical fiber probe and monitored using a thermometer. The skin of HRM-2 mice was treated with plasma jet for 0, 60, 180, and 300 s per day for 5 days. After plasma treatment, morphological changes in *Candida albicans* on the skin of these mice were examined using a scanning electron microscope. Biopsy of the plasma-treated skin was performed and the tissues were histologically analyzed using hematoxylin and eosin (H&E) and Masson's trichrome stains.

**Results:** The scanning electron microscopic images revealed the morphological changes in the membrane structure of the plasma-treated *Candida albicans*. Histological analysis showed that non-thermal plasma treatment did not cause epidermal damage or tissue inflammation and did not significantly modify the collagen layers of the mouse skin.

**Conclusions:** The results of this study suggest that non-thermal atmospheric-pressure plasma might be safe and effective for clinical applications in the field of dentistry.

**Key Words:** *Candida albicans*, Hematoxylin and eosin stain, Masson's trichrome stain, Non-thermal atmospheric pressure plasma, Scanning electron microscopy

## 서론

구강질환의 예방 및 적절한 치료는 단순히 구강건강관리 차원이 아니라 인체 전반의 건강과 직결되므로 매우 중요하다 할 수 있다. 인체가 질병에 이환 시 가장 먼저 증상을 보이는 곳이 대부분 구강이며, 구강에서 발생한 질환이 전신질환으로 연결되기도 한다. 구강내에는 여러 정상 세균총이 상주하여 존재하고 있으며, 이러한 정상 세균총은 숙주의 면역체계가 구강환경에 따라 병원균으로 작용하게 되며<sup>1)</sup>, 구강내 감염에 영향을 미치게 된다.

이렇듯 숙주의 면역체계가 정상적이지 않을 경우 기회감염을 일으키는 균은 여러 가지가 있으나 대표적인 기회감염 진균으로 *Candida albicans* (*C. albicans*)를 들 수 있다. 또한, 후천성 면역 결핍증 환자, 면역 억제제 복용환자, 당뇨병 환자, 구강위생이 불량한 환자에서 *C. albicans*에 쉽게 이환되어 나타난다<sup>2)</sup>. 또한, 전암 병소인 백반증(leukoplakia)과 칸디다 감염이 관련이 있다는 연구가 보고 되고 있으며<sup>3)</sup>, 구강내 발생하는 상피암에 있어 *C. albicans*가 구강암의 개시와 관련이 있다는 연구가 보고되고 있다<sup>4)</sup>. *C. albicans*를 광범위한 부위에 적용하기 위해서는 구강 소독액이

나 항생제와 같은 약물을 사용할 수 있으나, 구강소독액 오남용시 포함되어 있는 알콜 성분등으로 인해 구강건조증과 같은 부작용을 초래하게 된다. 그러므로 국소적인 부위에 구강 내 세균 질환 감염 시 조직의 손상 없이 효과적으로 세균을 사멸 시킬 수 있는 장치의 개발이 필요하며, 최근 저온 상압 플라즈마 장치는 박테리아 살균에 효과적임이 보고되고 있다<sup>5)</sup>.

본 연구에서 사용한 플라즈마란 제 4의 상태로서, 고체는 에너지 중 가장 적은 열 에너지를 가지고 있으며, 열에너지를 지속적으로 가할 경우 액체, 기체 상태가 되며 기체 상태에서 다시 열에너지를 가하면 전자가 에너지를 받아 제 4의 상태인 플라즈마 상태가 된다<sup>6)</sup>. 플라즈마는 실생활에서 많이 사용되고 있는 네온사인, 형광등과 공업 분야인 용접, 절단, 표면 처리 등에 있어서도 다양하게 사용되고 있다<sup>7)</sup>. 또한 플라즈마는 ion, ultraviolet, 전기장, reactive oxygen 등 다양한 활성종들이 발생하며, 이러한 특징들이 의학적 응용에 주목을 받기 시작하면서 최근 암 치료<sup>8,9)</sup>, 박테리아 살균<sup>10)</sup>, 치아미백<sup>11,12)</sup>, 혈액응고<sup>13)</sup>, wound care<sup>14)</sup> 등의 다양한 분야에서 적용되고 있다. 본 연구에서 사용한 저온의 상압 플라즈마 장치는 안정성이 높고 휴대가 용이한 장치로서 본 연구자는 선행연구를 통해<sup>15)</sup> 구강 내 대표적인 기회 감염 균인 *C. albicans* 가 *in vivo* 및 *in vitro* 실험 시 저온 상압 플라즈마 처리 후 효과적으로 감소하는 것을 증명하였다. 그러나 본 연구자는 플라즈마를 이용한 *C. albicans*의 소독효과 뿐만 아니라 플라즈마 장치가 조직에 미치는 영향, 즉 안정성 여부를 증명하는 지속적인 연구가 필요함을 인지하였다. 그러므로 본 연구에서는 저온의 상압 플라즈마 장치를 이용하여 마우스 표면에 *C. albicans*를 처리 후 플라즈마 장치의 온도, 처리시간, 반복처리 여부에 따른 조직에 미치는 안정성을 *in vivo* 실험을 통하여 입증하고자 한다.



Fig. 1. Non-thermal atmospheric pressure plasma source and treatment of a HRM-2 mouse tissue.

## 연구대상 및 방법

### 1. 플라즈마 장치

본 연구에서 사용한 저온 상압 플라즈마 장치는 900 MHz, 2.5 W의 마이크로파 전력으로 아르곤 가스를 이용하여 플라즈마 jet를 생성할 수 있도록 고안되었다<sup>16,17)</sup>. 입력전원을 측정하기 위해 RF Power meter (EPM-441A; HP, Georgia, USA)를 사용하였으며 분당 3리터(liter per minutes)의 가스유량으로 실험을 진행 하였다. 보다 효과적이고 안정적으로 플라즈마를 발생시키기 위하여 아크릴 캡을 플라즈마 장치끝에 부착하였으며, 아크릴 캡은 4 mm 크기의 구멍을 내어 실험에 적용하였다. 마우스 조직과 플라즈마 장치의 거리는 10 mm로 고정하여 시행하였다(Fig. 1).

### 2. 플라즈마 장치 온도측정

저온 상압 플라즈마 장치의 온도를 측정하기 위하여 광섬유 탐침(Fiso-10 fiber optic conditioner)을 이용하여 플라즈마 발생부위의 온도를 측정하였다. 측정결과 저온의 상압 플라즈마 장치의 온도는 39°C를 유지함을 확인하였다(Fig. 2).

### 3. 실험동물

본 연구에 사용한 마우스는 5주령 hairless mouse-2 (HRM-2) 수컷 마우스(Central Lab. Animal Inc. Seoul, Korea)을 대상으로 하였다. 본 실험은 동물실험 수행을 하기 위하여 양산부산대학교병원 동물실험윤리위원회에서 승인(IRB NO: PNUH No. 2012-0033)을 받았으며, 동물 실험 시 모든 실험 과정에서 PNU-IACUC의 규정에 따라 동물실험에 관한 윤리 과정을 준수하여 연구를 진행 하였다. 실험군의 마우스에 30 mg/kg zolazepam hydroxide (zoletil 50; Virbac, Sao Paulo, Brazil)과 10 mg/kg xylazine hydroxide (Rumpun; Bayer, Shawnee Mission, KS)을 피하 주사하여 마취하였다. 마취시킨 마우스 등에 *C. albicans*를 처리하기 위하여 포비돈 소독 후 알코올로 닦아내는 과정을 2회 반복 하였다. *C. albicans*를 처리할 마우스 등 부위에 marker

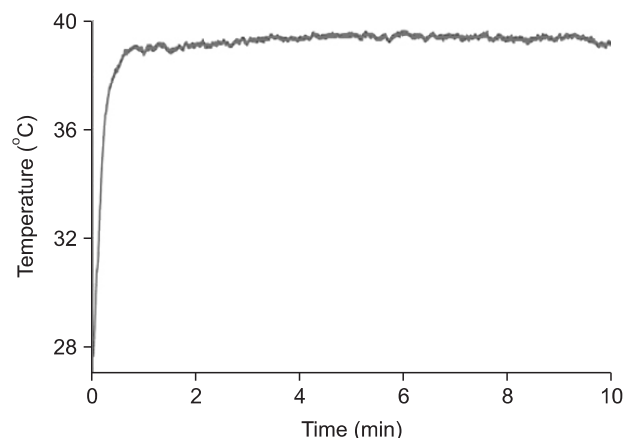


Fig. 2. The measurement of microwave plasma temperature using optical fiber. The input power is 2.5 W, and the argon flow is 3 slm.

를 이용하여 표시한 후 *C. albicans* 균주를 5  $\mu$ l를 접종 후 상온에서 5분간 건조시켰다. 플라즈마 jet과 마우스 피부조직과는 1 cm으로 고정하였다. 플라즈마 처리 시간은 본 연구진이 앞서 발표한 사멸효과 논문<sup>15)</sup>과 동일하게 0초, 60초, 180초, 300초간 동일하게 처리하였다. 또한, *C. albicans*의 사멸효과를 증대시키기 위해 플라즈마를 각 시간대별로 1회에서 3회 반복 처리하였다.

#### 4. 플라즈마 처리 및 생검

HRM-2 수컷 마우스에 줄레틸과 림폰을 섞어 피하조직에 주사하여 마취하였다. 마취된 마우스 등 부위를 포비돈과 알코올을 이용하여 소독한 후 플라즈마를 처리할 부위를 1×1 cm 크기로 표시한 후 *C. albicans* 균을 오염시켜 플라즈마를 처리하였다. 플라즈마의 안정성을 확인하기 위해 5일 동안 위의 방법으로 반복 처리하였으며, 이를 뒤인 7일째에 생검을 실시하였다.

#### 5. 조직학적 검사

대조군 및 실험군 HRM-2 마우스 조직을 4% paraformaldehyde 용액에 12시간 동안 고정시킨 후 탈수과정을 거쳐 파라핀 왁스에 포매하여 4  $\mu$ m 두께로 절편을 제작 하였다. 조직학적 평가를 위하여 Hematoxylin-Eosin (H&E)과 Masson's trichrome 염색을 실시하였다. H&E 염색은 마우스 조직의 표피와 진피부분의 변화를 확인 하기 위해 시행하였으며, Masson's trichrome 염색은 콜라겐 섬유 변화 및 교원질 침착(collagen deposition)을 확인하기 위해 실시하였다. Masson's trichrome 염색시 콜라겐 섬유는 푸른색, 세포핵은 검은색, 근육·세포질·케라틴 부위는 붉은색으로 나타난다. 염색 후 광학현미경(Axios-

kope, Carl Zeiss, German)을 이용하여 400배 배율로 촬영을 실시하였다.

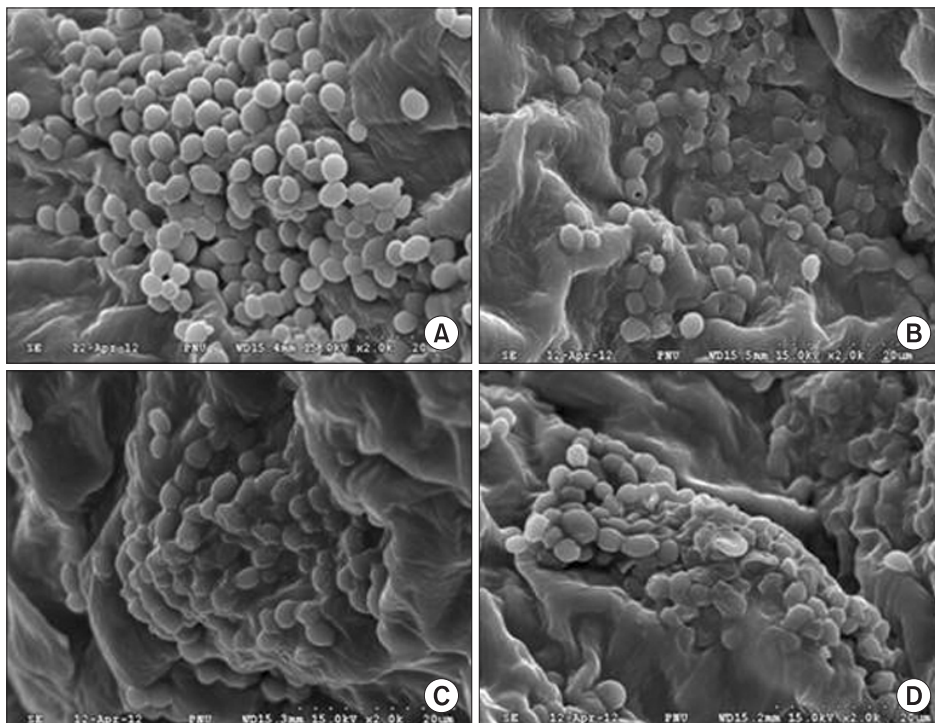
#### 6. 주사전자현미경 분석

저온 상압 플라즈마 처리 후 *C. albicans* 균주의 형태와 구조적 변화를 확인하기 위하여 주사전자 현미경(SEM, Scanning Electron Microscopy) 촬영을 시행하였다. 마우스 피부조직에 *C. albicans*를 오염시킨 후 저온의 플라즈마를 0초, 60초, 180초, 300초간 처리 후 조직을 대조군과 플라즈마를 처리한 실험군을 마우스 피부조직에 적용시켜 0.8×0.8 cm 크기로 생검 하였다. 생검한 조직을 2.5% glutaraldehyde 용액에 2시간 30분 동안 적용시킨 후 1% 사산화 오스뮴 용액에 2시간 동안 처리하였다. 처리된 마우스 조직을 알코올 용액에 탈수 과정을 거친 후 hexamethyldisilane (HMDS) 용액을 이용하여 처리한 다음, 자연 상태에서 건조시켰다. 준비된 조직 마우스 조직 시료는 주사전자현미경(S3500N, HITACHI, Tokyo, Japan)을 이용하여 관찰하였다.

### 연구성적

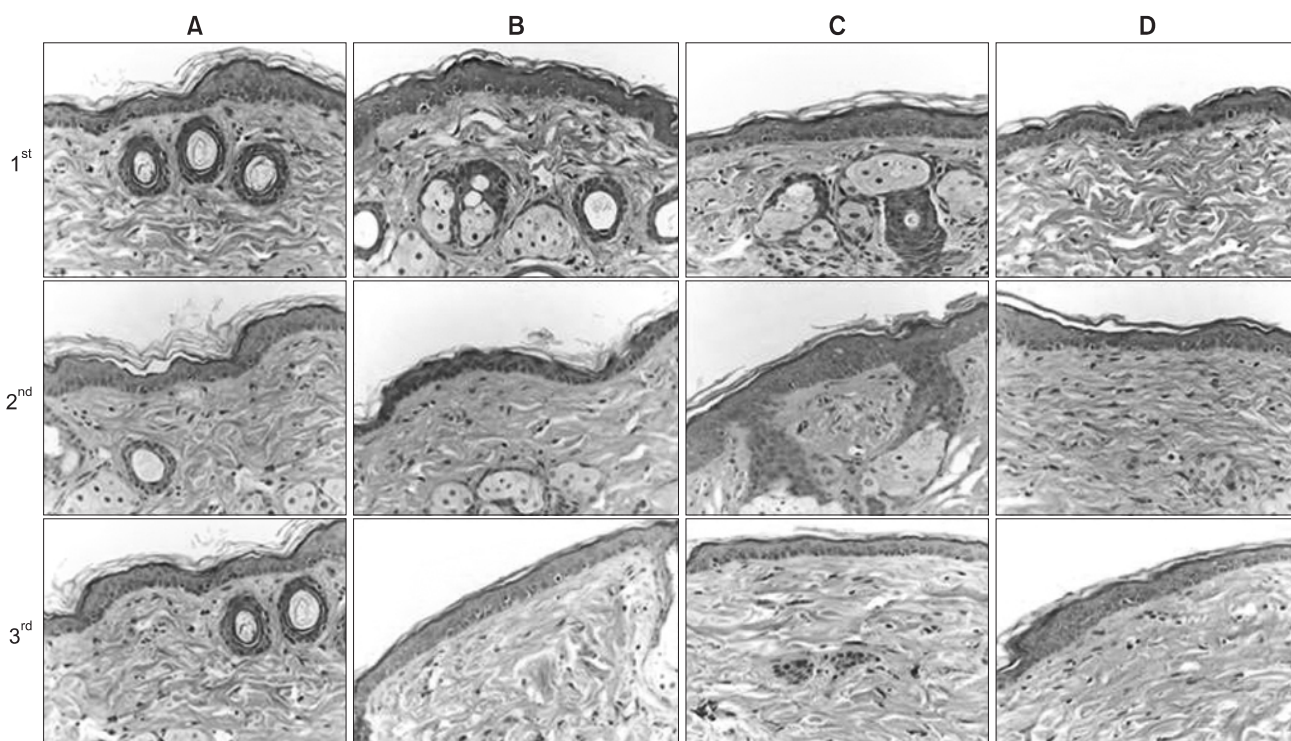
#### 1. 주사전자현미경을 이용한 세포의 형태학적 손상

주사전자현미경을 이용하여 관찰한 결과 마우스 조직 표면에 저온 상압 플라즈마 장치를 적용하는 시간이 증가함에 따라 실험군에서 *C. albicans*의 형태학적 변화 및 손상이 증가하였다. 플라즈마를 처리하지 않은 대조군에서는 *C. albicans*의 전형적인 형태인 타원형의 형태를 나타내고 있었으며, 세포벽의 형태 또한 손상 없이 매끈한 형태를 보였다(Fig. 3A). 반면 플라즈마를 60초, 180

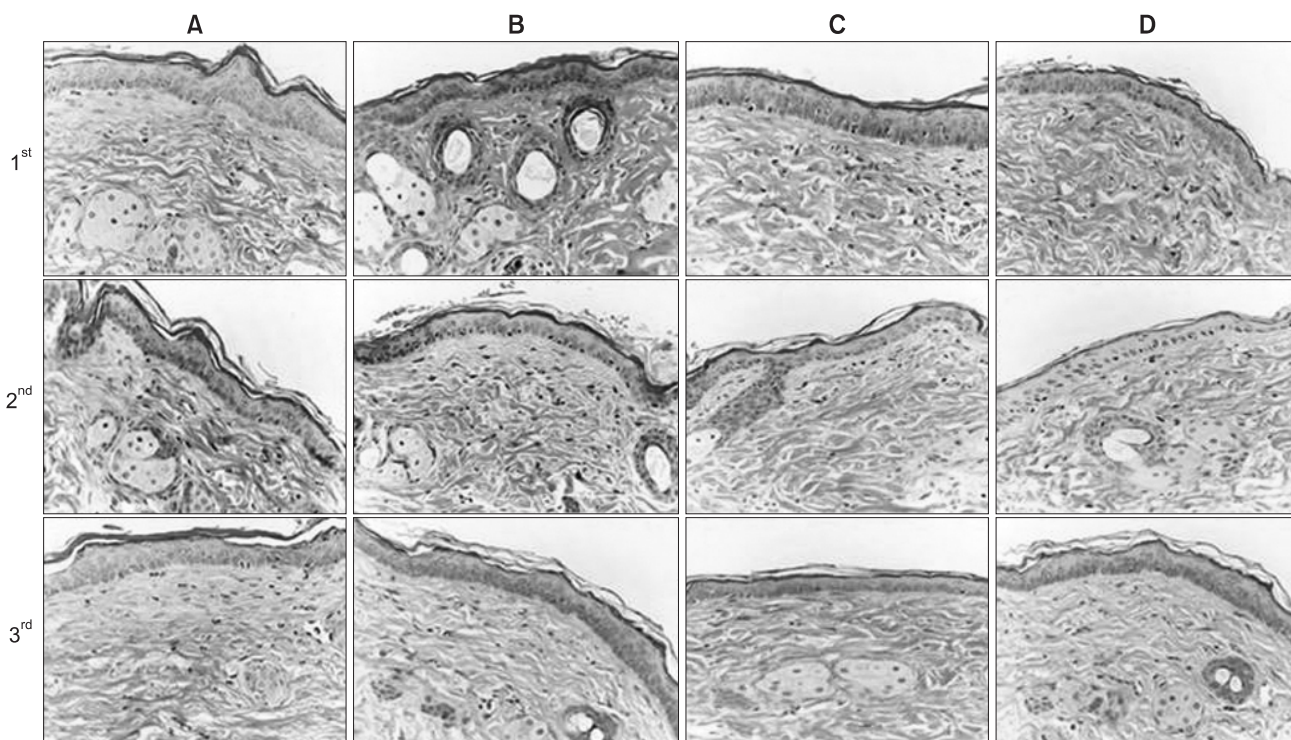


**Fig. 3.** Scanning electron photomicrographs of *C. albicans* on mouse tissue treated with microwave plasma. (A) none treatment of plasma (B) plasma treatment for 60 sec, (C) plasma treatment for 180 sec, (D) plasmatreatment for 300 sec. Magnification ×2,000.





**Fig. 4.** The histological analysis using H&E staining against the mouse tissue after treatment of microwave plasma. After the repeated microwave plasma treatment for 5 days, the biopsies were performed 7 days. Plasma treated for (A) 0 sec (without plasma treatment), (B) 60 sec, (C) 180 sec and (D) 300 sec, there is no tissue morphological change. Magnification  $\times 400$ .



**Fig. 5.** Masson's trichrome staining indicates distinct collagen structures formed in dermal layer. After the repeated microwave plasma treatment for 5 days, the biopsies were performed 7 days. Collagen layers, nuclei and keratins were no significant different to compare control and experiment groups. Plasma treated for (A) 0 sec (without plasma treatment), (B) 60 sec, (C) 180 sec and (D) 300 sec. Magnification  $\times 400$ .

초, 300초 처리 시 적용 시간이 증가함에 따라 *C. albicans*의 형태가 대조군과 비교 결과 타원형의 형태에서 편평해지고, 세포가 손상되어 불규칙적인 형태를 보였다(Fig. 3B-D).

## 2. 조직학적 검사

저온 상압 플라즈마 처리 시간의 증가와 반복 처리 시 발생할 수 있는 조직손상 및 염증 효과를 *in vivo* 연구를 통해 확인 하고자 하였다. 저온 상압 플라즈마 장치를 HRM-2 마우스 피부 조직에 0초, 60초, 180초, 300초간 시간대별로 각각 1회에서 3회 적용하였다. 또한, 5일간 플라즈마를 연속처리 한 후 지연형 염증효과 가능성을 염두 하여 이를 뒤인 7일째에 생검을 실시하여, H&E 염색과 Masson's trichrome 염색을 실시하였다. H&E 염색 결과 5일간 연속으로 마우스 조직에 플라즈마를 처리하였으나 표피와 진피층 부위에 형태학적 변화를 나타내지 않음을 확인 하였다(Fig. 4). 표피층의 세포들은 규칙적이고 치밀하게 형태의 변화 없이 위치하며, 세포의 손상이나 핵의 손상 또한 관찰되지 않았다. Masson's trichrome 염색결과 콜라겐 섬유나 근육, 세포 및 진피 조직 내에서 염증성 변화를 나타내지 않음을 확인 하였다(Fig. 5).

## 고 안

*C. albicans*는 곰팡이 균(fungus)인 효모의 일종으로 인체에 서 매우 흔하게 발견되며, 정상 세균총의 불균형 발생 시 인체의 감염을 일으켜 칸디다증을 유발시키는 것으로 알려져 있다<sup>18)</sup>. 그러나 칸디다균은 신체의 다양한 부분에 존재하고 있어 숙주의 면역력이 저하될 경우 인체에 침범하여 장기, 점막, 혈액의 감염을 일으키게 된다<sup>19,20)</sup>. 또한 습한 환경을 좋아하는 특성으로 인해 여성의 생식기, 식도, 구강점막에서 호발 하는 특성을 지니고 있다<sup>21)</sup>.

최근 저온 상압 플라즈마의 특징을 이용하여 박테리아 사멸이나 상처치유에 적용한 연구가 지속적으로 보고되고 있다. 발표된 연구에 의하면 다양한 저온 플라즈마 장치를 이용하여 동물 조직 처리 시<sup>22)</sup> 세포내 독성이나 조직 손상이 없음이 지속적으로 보고되고 있으나 본 연구에서 사용한 저온의 상압플라즈마 장치를 이용한 조직에서의 연구는 아직 부족한 실정이며, 안정성에 대한 검증은 중요하다 할 수 있다.

본 연구자는 선행 연구결과를 통하여 저온 상압 플라즈마 장치가 HRM-2 조직표면에서 *C. albicans*의 소독 효과가 매우 효과적임을 증명하였으며<sup>15)</sup> 후속 연구로서 플라즈마 장치의 안정성 실험을 진행 하였다. 본 연구에서는 플라즈마 장치의 온도, 처리시간, 플라즈마의 반복적용 등의 세 가지 측면에서 분석을 실시하였다. 첫째, 박테리아의 소독 효과가 저온 상압 플라즈마 장치에서 발생하는 높은 온도로 인한 효과일 경우 조직 내 손상을 야기하고 세포의 성장 및 분화에 영향을 미칠 수 있으므로 플라즈마 장치에서 발생하는 온도에 대한 안정성을 평가하고 검증하는 단계가 필요하다 사료되었다. 조직이나 세포는 40°C 이상의 온도에 노출될 경우 손상을 입게 되며, 43°C 이상의 온도에서는 세포의 괴사가 일어날 수 있으므로 조직에 적용되는 장치에서 발생하는 온도

는 안정성에 있어 매우 중요한 척도라 할 수 있다. 본 실험에서 사용한 저온의 플라즈마 장치는 사람의 체온과 유사한 39°C 이하를 유지 하였으므로 본 연구에서 사용한 저온 상압 플라즈마 장치의 높은 소독효과는 열로 인한 소독의 효과가 아님을 알 수 있다. 즉, 본 연구에서 사용한 저온 상압 플라즈마 장치는 기존의 고주파 플라즈마 장치에 비해 현저히 낮은 온도로서 조직의 손상 없이 효과적으로 국소부위의 박테리아를 사멸시킬 수 있는 장점으로 인해 biomedical 분야 적용에 매우 적합한 장치라고 할 수 있다.

둘째, 본 실험에 사용한 플라즈마 장치는 처리시간이 길어짐에 따라 박테리아의 사멸 효과가 높아짐이 확인 되었으며<sup>15)</sup>, 이는 플라즈마의 처리시간이 길어질수록 플라즈마에서 발생하는 다양한 활성종(active species)이나 하전입자(charged particles)로 인해 살균효과가 높게 나타나는 것으로 판단되었다. 보고에 따르면 플라즈마에서 발생하는 다양한 하전입자가 세포벽을 파괴시키는 것으로 알려져 있다<sup>23,24)</sup>. 본 연구 결과에서도 플라즈마를 60초간 처리한 실험군보다 300초간 처리 후 SEM 촬영시 *C. albicans*의 형태변화가 가장 많이 나타났음을 확인 하였다. 또한, 선행연구를 통하여 플라즈마 장치를 반복적으로 처리 시 세균의 사멸효과가 증대됨을 알 수 있다<sup>15)</sup>. 이러한 현상은 저온 상압 플라즈마 처리 시간을 증가 시키고 반복처리 할수록 플라즈마에서 발생하는 다양한 활성종과 하전입자 등이 *C. albicans*의 세포벽을 파괴시키고 세포벽의 합성을 억제하여 세균의 공동응집력을 감소시켜 살균효과를 증대시키는 것으로 사료된다. 이를 바탕으로, 저온 상압 플라즈마 장치의 처리 시간의 증가와 반복 처리 시 조직에 미칠 수 있는 손상 정도를 확인하기 위하여 HRM-2 마우스 조직 표면에 *C. albicans*를 오염시킨 후 저온 상압 플라즈마를 0초, 60초, 180초, 300초간 각각 1회, 2회, 3회 반복 처리하여 플라즈마로 인한 조직의 손상과 염증 반응을 유도 하였다. 이러한 과정을 5일 동안 연속 반복 처리 후 7일째에 생검을 통하여 H&E 염색을 통한 조직 분석 시 표피층의 핵의 변화나 조직의 손상 등이 전혀 나타나지 않음을 인지하였다. 또한, 마우스 조직의 표피층 뿐만 아니라 진피층의 조직의 변화를 알 수 있는 Masson's trichrome 염색 시행 시 대조군과 비교하였을 때 형태학적 변화나 콜라겐 층의 변성 등은 전혀 관찰되지 않았으며(Fig. 4, Fig. 5), 이는 저온 상압 플라즈마 장치가 조직에 염증이거나 손상을 일으키지 않고 *C. albicans*만을 효과적으로 사멸시키는 것을 알 수 있다. 이러한 저온 상압 플라즈마 장치를 조직에 적용 시 구강 내 조직의 표면에 발생한 염증질환 치료에 매우 효과적으로 사용할 수 있을 것으로 사료되며, 구강 칸디다증에 치료에 있어 안정성과 더불어 소독 장치로서 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 본 연구의 한계로써 점막과 같이 수분을 함유하고 있는 구강 내 환경에서의 소독 효과와 안정성에 대한 부분을 증명하기 위한 지속적인 연구가 필요하며, 본 연구에서 사용한 저온 상압 플라즈마 장치는 jet type임을 고려할 때 넓은 부위가 아닌 국소적인 부위에서만 사용이 가능한 한계점이 있으므로 보다 넓은 부위에 사용 가능한 장치의 개발이 지속적으로 진행되어야 할 것으로 사료된다.



## 결론

본 연구에서는 저온의 상압 플라즈마 장치를 Hairless mouse에 적용하여 안정성을 평가하고자 하였다. 장비의 온도를 측정하기 위하여 광섬유 탐침을 이용하였으며, SEM 촬영을 통하여 처리시간이 길어질수록 *C. albicans*의 형태학적 변화를 확인하였으며, 마우스 조직 표면에 플라즈마의 반복처리를 실시 한 후 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 플라즈마 장치의 온도가 체온과 유사한 39°C 이하를 유지하였으므로, 높은 온도로 인한 박테리아의 소독 효과가 아님을 확인하였다.

2. 주사전자현미경 촬영 결과 저온 상압 플라즈마를 300초간 처리시 *C. albicans*의 형태학적 변화가 많이 나타나며, 플라즈마의 처리 시간이 길수록 소독 효과가 높음을 확인하였다.

3. HRM-2 마우스 조직 표면에 *C. albicans*를 처리하여 0초, 60초, 180초, 300초간 처리 시 조직의 손상이 없음을 확인하였으며, 각 시간대별로 1회에서 3회 동안 저온 플라즈마 장치의 반복 처리 시 H&E 와 Masson's trichrome 염색 시 핵의 변화나 콜라겐 층의 변화가 없었으며 플라즈마 장치가 조직의 손상을 일으키지 않음을 확인하였다.

따라서, 위의 결과들을 종합하여 볼 때 저온 상압 플라즈마 장치는 HRM-2 마우스 조직에 염증을 일으키지 않는 안전한 구강내 소독장비로서 충분한 응용가치가 있다고 사료된다.

## References

- Seo JD, Lee DK, Yim CJ. A study of effect of several gargling agents on normal oral microbial flora. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 1989;15:96-102.
- Meitner SW, Bowen WH, Haidaris CG. Oral and esophageal *Candida albicans* infection in hyposalivatory rats. Infect Immun 1990;58:2228-2236.
- Sitheequa MA, Samaranayake LP. Chronic hyperplastic candidosis/candidiasis (candidal leukoplakia). Crit Rev Oral Biol Med 2003;14:253-267.
- Sanjaya PR, Gokul S, Gururaj Patil B, Raju R. Candida in oral pre-cancer and oral cancer. Med Hypotheses 2011;77:1125-1128.
- Rupf S, Lehmann A, Hannig M, Schafer B, Schubert A, Feldmann U et al. Killing of adherent oral microbes by a non-thermal atmospheric plasma jet. J Med Microbiol 2010;59:206-212.
- Fridman G, Peddinghaus M, Ayan H, Fridman A, Balasubramanian, Gutsol A et al. Blood coagulation and living tissue sterilization by floating-electrode dielectric barrier. Plasma Chem Plasma Process 2006;26:425-442.
- Kim CH. New Conversing Technology; Plasma Medicine. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2010;53:593-602.
- Kim GJ, Kim W, Kim KT, Lee JK. DNA damage and mitochondria dysfunction in cell apoptosis induced by nonthermal air plasma. Appl Phys Lett 2010;96:(021502)1-3.
- Kim CH, Bahn JH, Lee SH, Kim GY, Sun JI, Lee K et al. Induction of cell growth arrest by atmospheric non-thermal plasma in colorectal cancer cells. J Biotechnol 2010;150:530-538.
- Kang SK, Choi MY, Koo IG, Kim PY, Kim Y, Kim GJ et al. Reactive hydroxyl radical-driven oral bacterial inactivation by radio frequency atmospheric plasma. Appl Phys Lett 2011;98:(143702)1-3.
- Lee HW, Kim GJ, Kim JM, Park JK, Lee JK, Kim GC. Tooth bleaching with nonthermal atmospheric pressure plasma. J Endod 2009;35:587-591.
- Nam SH, Lee HW, Cho SH, Lee JK, Jeon YC, Kim GC. High-efficiency tooth bleaching using non-thermal atmospheric pressure plasma with low concentration of hydrogen peroxide. J Appl Oral Sci 2013;21:265-270.
- Kalghatgi, SU, Fridman G, Cooper M, Nagaraj G, Peddinghaus M, Balasubramanian M et al. Mechanism of Blood Coagulation by Nonthermal Atmospheric Pressure Dielectric Barrier Discharge Plasma. Plasma Science, IEEE Trans 2007;35:1559-1566.
- Lloyd G, Friedman G, Jafri S, Schultz G, Fridman A, Harding K. Gas plasma: medical uses and developments in wound care. Plasma Processes Polym 2010;7:194-211.
- Park SR, Kim GC. The killing effect of candida albicans on hairless mouse-2 mouse tissues by non-thermal atmospheric pressure plasma. J Dent Hyg Sci 2014;14:1-6.
- Choi J, Iza F, Do HJ, Lee JK, Cho MH. Microwave-excited atmospheric-pressure microplasmas based on a coaxial transmission line resonator. Plasma Sources Sci Technol 2009;18:1-8.
- Park SJ, Choi J, Park GY, Lee SK, Cho YS, Yun JI et al. Inactivation of *S. mutans* using an atmospheric plasma driven by a palm-size-integrated microwave power module. IEEE Trans Plasma Sci 2010;38:1956-1962.
- Dieterich C, Schandar C, Nolla MM, Johannes FJH, Graeve T, Rupp S. In vitro reconstructed human epithelia reveal contributions of *Candida albicans* EFG1 and CPH1 to adhesion and invasion. Microbiology 2002;148:497-506.
- Cole GT, Halawa AA, Anaissie EJ. The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: from the laboratory to the bedside. Clin Infect Dis 1996;22:73-88.
- Cutler JE. Putative virulence factors of *Candida albicans*. Annu Rev Microbiol 1991;45:187-218.
- Matthews RC. Pathogenicity determinant of candida albicans: potential targets for immunotherapy? Microbiology 1994;140:1505-1511.
- Fridman G, Friedman G, Gutsol A, Shekhter AB, Vasilets VN, Fridman A. Applied plasma medicine. Plasma Process Polym 2008;5:503-533.
- Mendis DA, Rosenberg M, Azam F. A note on the possible electrostatic disruption of bacteria. IEEE Trans. Plasma Sci 2000;28:1304-1306.
- Laroussi M, Mendis DA, Rosenberg M. Plasma interaction with microbes. New J Phys 2003;5:41.1-41.10.