

Restauratív és implantátum anyagok alkalmasságának *in vitro* vizsgálata a periimplantáris fertőzések megelőzésében

Doktori tézisek

Györgyey Ágnes

Semmelweis Egyetem

Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Lacza Zsombor, DSc, tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók: Dr. Kiss Rita, DSc, egyetemi tanár

Dr. Joób-Fancsaly Árpád, PhD, egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Vásárhelyi Barna, DSc, intézetigazgató

Tagok: Dr. Andréka Péter, PhD, mb. főigazgató főorvos

Dr. Zsembery Ákos, PhD, egyetemi adjunktus

Budapest

2020

1 BEVEZETÉS

Napjainkban a fogászati titán implantátumok elvesztésének egyik vezető oka a bakteriális fertőzés eredetű periimplantáris gyulladások kialakulása. A terápiás lehetőségek nem elég hatásosak a fertőzéseket gyógyításához, ezért jelenleg az elsődleges célunk a megelőzés lehet. Az egyik ilyen lehetőség a megfelelő biológiai záródás elősegítése az implantátum felépítménye körül, azaz kvázi elzárjuk az implantátum felületét a baktériumok elől. A másik lehetőség az implantátumok felületének antibakteriális tulajdonságainak javítása, amely így aktív védvonalat képez a bakteriális fertőzésekkel szemben. A doktori munkám során ennek a két megközelítésnek a gyakorlati vonatkozásait vizsgáltam *in vitro* kísérletekben.

2 CÉLKITŰZÉSEK

2.1 Restauratív anyagok *in vitro* biokompatibilitásának vizsgálata humán epitél sejtekkel

2.2 Lézerrel ablált TiO₂ felületek *in vitro* biokompatibilitásának vizsgálata

2.3 Nanokompozit polimerek *in vitro* antibakteriális tulajdonságának vizsgálata

3 ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1 Restauratív anyagok *in vitro* biokompatibilitásának vizsgálata humán epitél sejtekkel

3.1.1 Minták készítése a restauratív anyagokból

1,5 mm vastagságú és 9 mm átmérőjű hengeres minták készültek lítium-diszilikát, ittrium-oxiddal stabilizált cirkónium-dioxid és CoCr ötvözetből. Minden humán epitél sejt kultúrával végzett kísérlethez típusonként 5 korongot használtam fel, a kísérleteket négyszer ismételttem. (1. táblázat).

1.táblázat A kiválasztott vizsgálati anyagok klinikai relevanciája.

Anyag	Klinikai jelentőség
CoCr ötvözet	Fémkerámia koronák alapanyaga, a leggyakrabban használt konstrukció rögzített fogpótlásokhoz (korona és híd)
Lítium-diszilikát	Leggyakrabban használt fémmentes esztétikai anyag korona- és rövid hídrestaurációkhoz
Ittrium-oxiddal stabilizált cirkónium-dioxid	Restauratív és implantátum alapanyagként is használatban van. Fémmentes megoldás hosszú híd pótlások készítésére.

3.1.2 Sejtkultúra vizsgálatok humán epitél sejtekkel a restauratív anyagokon

Szájsebészeti műtéten átesett egészséges felnőtt donor (18-46 éves) gyulladásmentes szájnyálkahártyájából primer epitél sejteket szeparáltam. A sejteket 48-lyukú lemezen a korongokra helyeztem 10^4 sejt/lyuk sűrűségben, majd AlamarBlue (AB) módszerrel vizsgáltam az élő sejtek szaporodását.

Pozitív kontrollként a sejtek szaporodását a sejttenyésztő lemez felületén is ellenőriztem (adatok nem kerültek bemutatásra).

3.1.3 Statisztikai elemzés

A kitapadó sejtek szaporodása az AB redukciójának mértékével arányos, melyet az OD₅₇₀ és OD₆₀₀ értékekből számított százalékos értékkel fejezünk ki. A normalitásvizsgálat után az adatokat egyszempontos varianciaanalízissel (ANOVA) hasonlítottuk össze, majd LSD, Sidak és Dunnett post hoc tesztekkel végeztünk. A 24 órás (adhéziós) és 72 órás (szaporodás) megfigyelések összehasonlítását a Student párosított mintákra vonatkozó t-próbájával végeztük. A $p < 0,05$ valószínűségi értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

3.2 A lézerrel ablált TiO₂ felületek *in vitro* biokompatibilitása

3.2.1 A minták előkészítése

A kísérletekhez 1,5 mm vastag, 9 mm átmérőjű korongokat vágunk CP4 titánrudakból. Zsírtalanítás után a lemezeket 150 µm szemcseméretű alumínium-oxiddal homokfújtuk, majd salétromsavval marattuk a felszínét. A titánkorongok ablációjához egy frekvencia-kétszerezett Nd:YAG lézert ($\lambda = 532$ nm, FWHM = 10 ns) használtunk a titán korongok ablálásához ($n = 80$). Az alkalmazott energia 1,3 J/cm² volt. A minta felületén egy 3,6 mm² nagyságú területet 200 lézerimpulzussal kezeltünk légköri nyomás alatt. További kísérleteket végeztünk egy ns KrF excimer lézerrel ($\lambda = 248$ nm, FWHM = 18 ns). Az alkalmazott energia 0,4 J/cm² volt, a megvilágított terület

10,5 mm², az impulzusok száma pedig 2000 volt légköri nyomás alatt. Összesen 80 korongot készítettünk elő.

3.2.2 Sejtkultúra vizsgálatok a lézerrel ablált TiO₂ felületeken

A korongokat 48-lyukú sejtenyésző lemezekbe helyeztem, majd minden egyes lyukba 10⁴ MG-63 oszteoblasztszerű sejtet tettem. A sejttapadást (24h) és a sejszaporodást (72h) MTT és AlamarBlue módszerekkel vizsgáltam. Meghatároztam a redukált MTT oldat optikai denzitását 540 nm-en (OD₅₄₀). Az OD₅₇₀ és az OD₆₀₀ optikai denzitás értékekből számoltam az AB redukációjának a mértékét. Négy párhuzamos kísérletet végeztem, és minden egyes csoporthoz és vizsgálatához 5-5 mintát használtam. A sejtek csont irányú differenciálódására a lézerrel ablált felületeken az alkalikus foszfatáz (ALP) mennyiségéből következtettem, p-nitrofenil-foszfát hidrolízisének mérésével 2-amino-2-metil-1-propanol pufferben. Az abszorbanciát 504 nm-es hullámhosszon mértem spektrofotométerrel.

3.2.3 Statisztikai elemzés

Az MTT módszer esetében az $OD_{540} \pm \sigma_{\bar{x}}$ értéket vizsgáltuk. Az AB módszer esetében az AB százalékos csökkenését az gyári protokoll szerint az OD₅₇₀ és OD₆₀₀ adatokból számítottuk ki. A normalitásvizsgálat után az adatokat egyszempontos varianciaanalízissel (ANOVA) hasonlítottuk össze, majd LSD, Sidak és Dunnett post hoc tesztekkel végeztem. A $p < 0,05$

valószínűségi értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

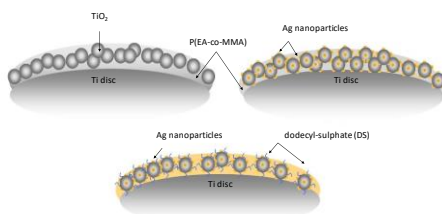
3.3 Nanokompozit polimerek *in vitro* antibakteriális tulajdonsága

3.3.1 Kísérleti csoportok

Hat kísérleti csoportot hoztunk létre a következőképpen (2. táblázat): az (A), azaz kontroll csoport savmaratott és homokfúvott titán korongokat tartalmazza. A (B) csoportban a savmaratott és homokfúvott korongokat poli(etil-akrilát-ko-metil-metakrilát (p(EA-co-MMA))) polimerrel vontuk be. A (C) csoportban a lemezeket p(EA-co-MMA) polimerbe ágyazott nano-TiO₂ fotokatalizátorral vontuk be. A (D) csoportban a TiO₂-polimer kompozitot dodecil-szulfáttal (DS) egészítettük ki. Az „E” csoportban a polimer bevonatban nano-Ag-TiO₂ fotokatalizátor található. A keverék 0,5 wt% ezüst nanorészecskét tartalmazott. Az (F) csoportban a nano-Ag-TiO₂ polimer kompozitot DS-al egészítettük ki (1. ábra).

A polimer nanohibrid bevonatok fotokatalitikus antibakteriális hatásának vizsgálatakor a kísérleti csoportokat tovább osztottuk „világított” és „sötét” csoportokra. A „világított” csoportban a korongokat 37°C-on 10 percig világítottuk UV-Vis fényforrással. A fényforrás egy 15 W-os alacsony nyomású higanylámpa volt (intenzitás $1,26 \times 10^{-6}$ einstein/s), a látható tartományban jellegzetes emissziós spektrummal többnyire 435nm hullámhossz feletti tartományban. Ugyanakkor megjelennek 254, 353 és 393 nm-nél is csúcsok, de ezeknek az intenzitása jelentősen alacsonyabb a látható hullámhosszakhoz képest (adatok nem kerültek bemutatásra). A „sötét” (kontroll) csoportban a lemezeket 37°C-on sötétben tartottam. A besugárzás

előtt a felülúszót eltávolítottam a korongokról, és 0,2 ml foszfátpuffer (PBS) oldatra cseréltem. Besugárzás után 10% 1 mg/ml MTT oldatot adtam a PBS oldathoz. A 4 órás inkubációt követően normál körülmények között 37°C-on a felülúszót óvatosan eltávolítottam minden korongról, és a kristályos formazánt abszolút izopropanolban feloldottam, majd 0,04 M sósavat és 10% nátrium-dodecil-szulfátot adtam hozzá. Az oldat optikai sűrűségét 540 nm-en határoztam meg. Négy (4) párhuzamos kísérletet végeztem, amelyek kísérleti csoportokként 4 mintát tartalmaznak, amint azt a 2. táblázat szemlélteti.



1. ábra A nanorészecskéket tartalmazó felületek sematikus rajzai

2. táblázat Kísérleti csoportok. A „sötét” csoport a sötétben tartott mintákat foglalja magában, míg a „világított” csoport az egyes kísérleti csoportokban UV-Vis besugárzásnak alávetett mintákat jelenti.

Felülettípusok	Csoport	Sötét csoport	Világított csoport
Homokfúvott-savmaratott felület	(A)	n=16	n=16
p(EA-co-MMA) kopolimer	(B)	n=16	n=16
60wt% TiO ₂ : 40wt% kopolimer	(C)	n=16	n=16

60wt% DS-TiO ₂ : 40wt% kopolimer	(D)	n=16	n=16
60wt% Ag-TiO ₂ : 40wt% kopolimer	(E)	n=16	n=16
60wt% Ag-DS/TiO ₂ : 40wt% kopolimer	(F)	n=16	n=16

3.3.2 A *S. salivarius* izolálása és jellemzése

A kísérletekhez *S. Salivarius*-t választottam modell baktériumként, mert elsődleges kolonizálóként jelentős szerepet játszik a peri-implantitis kialakulásában. A törzs azonosítását Microflex LT MALDI-TOF tömegspektrométerrel végeztük.

3.3.3 Ag/TiO₂/polimer nanohibrid bevonatok antibakteriális aktivitása

A *S. salivariust* redukált BHI tápoldathoz adtuk 0,5 McFarland sűrűségben. A baktériumokat 4 órán keresztül tenyésztettük 37°C-on a korongokon, 0,5 ml tápoldatban. A *S. salivarius* növekedését a lemezek felületén MTT módszerrel mértem.

3.3.4 Statisztikai módszer

Az adatokat egyrészt az alkalmazott felületkezelés szerint csoportosítottuk, másrészt aszerint, hogy a felületet megvilágítottuk-e vagy sem. Az adatok elemzéséhez a csoportátlagokat és azok 95%-os konfidencia intervallumait egy adott mérési csoport átlaga szerint középre igazított megfelelő t-eloszlások alkalmazásával számítottuk ki. A szórás megegyezik a

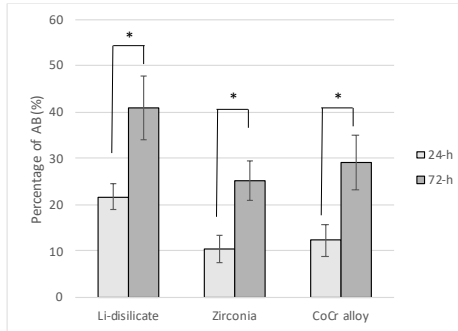
csoporton belüli mérés standard hibájával, a szabadságfok a csoportban lévő mintaméret mínusz 1-el egyenlő. Az abszorbancia-értékeket tovább elemezve megvizsgáltuk, hogy a felületkezelések egyéb tulajdonságainak hatásai elkülöníthetőek-e a megvilágítás hatásaitól. Összehasonlításokat végeztünk a kezelési csoportokon belül, a besugárzott és a sötét minták között, valamint a kezelési csoportok között is. Az összehasonlítások nagy száma és a csoportok közötti nagy mértékű eltérések miatt egy bayes-i többszintű lineáris modellt használtunk az elemzéshez.

4 EREDMÉNYEK

4.1 Restauratív anyagok *in vitro* biokompatibilitásának vizsgálata humán epitel sejtekkel

4.1.1 Sejtkultúra vizsgálatok humán epitel sejtekkel a restauratív anyagokon

24 h mérési pontnál szignifikáns különbséget találtam a cirkónium-dioxid és a Li-diszilikát mintákon lévő sejtmennyiség között ($p < 0,045$ az összes post hoc teszt szerint), és a Li-diszilikát mutatta a legnagyobb adhéziót a restauratív anyagok között (2. ábra). A 24 órás és a 72 órás eredményeket összehasonlítva minden csoportban szignifikáns növekedést tapasztaltam.

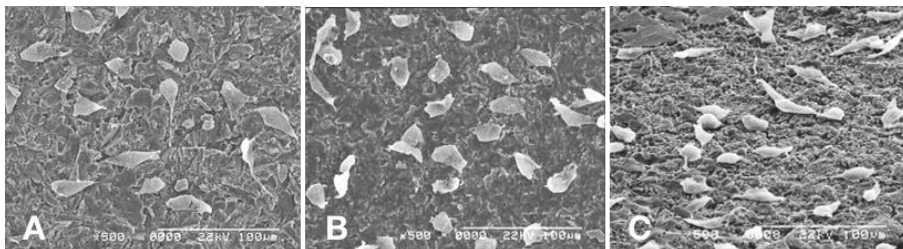


2. ábra mutatja be a 24 órás és a 72 órás méréseknél az AB százalékos redukcióját a Li-diszilikát, cirkónium-dioxid és CoCr ötvözet mintákon. 24 óra elteltével az AB átlagos redukciója $21,7 \pm 2,8\%$ volt a Li-diszilikát mintán, $10,5 \pm 3,0\%$ a cirkónium-dioxid mintákon és $12,3 \pm 3,4\%$ a CoCr ötvözet minta esetében. 72 óra után a redukció mértéke $40,9 \pm 7,0\%$ volt a Li-diszilikát mintán, $25,2 \pm 4,3\%$ a cirkónium-dioxid mintán és $29,1 \pm 5,9\%$ a CoCr ötvözet minta esetében. A 24 h (adhézió) és a 72 h (proliferáció) összehasonlítása során a következő p értékeket kaptuk: Li-diszilikát: $p = 0,011$, cirkónium-dioxid: $p = 0,032$, CoCr ötvözet: $p = 0,015$.

4.2 A lézerrel ablált TiO_2 felületek *in vitro* biokompatibilitása

4.2.1 Elektronmikroszkópos sejtkultúra vizsgálatok

A 3A-C ábrán 24h inkubáció után láthatóak az MG-63 sejtek a vizsgált kontroll titán és a lézerrel ablált felületeken. A vizsgálat nem tárt fel jellegzetes morfológiai különbségeket a sejteken sem a kontroll, sem az ablált titán felületeken.

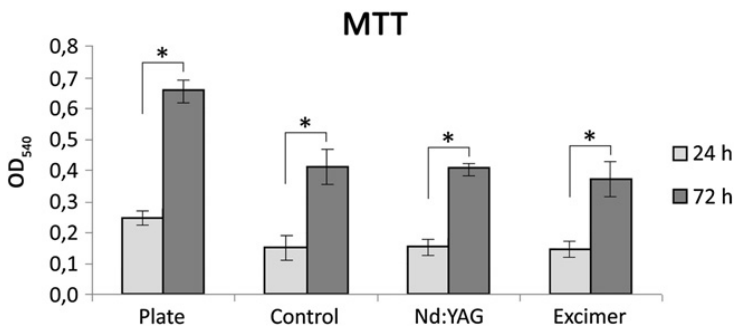


3. ábra Reprezentatív SEM képek az MG-63 osteoblast-szerű sejtek adhéziós vizsgálatáról (24h mérés) (A) egy homokfűvott és savmaratott titán felületen (kontroll), (B) a Nd: YAG lézerrel ablált titán felületen és (C) a KrF excimer lézerrel ablált titán felületen. Nagyítás: 500x. A (B) kép nem publikált adatokat jelenít meg.

4.2.2 Sejtkultúra vizsgálatok a lézerrel ablált TiO₂ felületeken

4.2.2.1 *MTT vizsgálat*

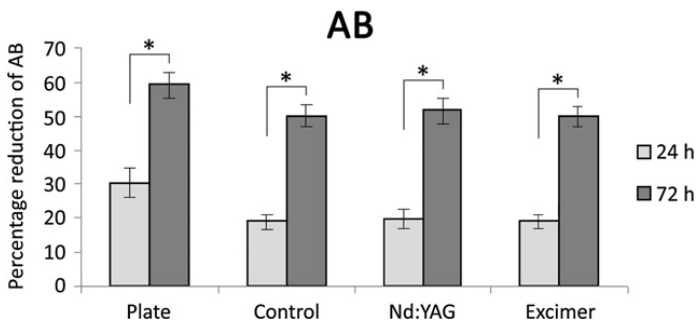
Az adhézióra (24 órás megfigyelés) és a szaporodásra (72 órás megfigyelés) vonatkozó MTT-mérések eredményeit a 4. ábra mutatja be. A 24 órás megfigyelést követően nem volt megfigyelhető szignifikáns különbség a csoportok között. Az MTT adatok azt mutatták, hogy az MG-63 osteoblast-szerű sejtek mennyisége az összes Ti felületeken szignifikánsan növekedett 72 óra után a 24 órás méréshez képest ($p < 0,05$). A 72 órás méréskor a csoportok között nem volt megfigyelhető szignifikáns különbség.



4. ábra a redukált MTT oldat optikai denzitását mutatja a sejtenyésztő edényen, a titán kontroll mintákon, a Nd:YAG lézerrel illetve az excimer lézerrel ablált mintákon. A 24 órás méréskor megfigyelt OD₅₄₀ érték 0,246 ± 0,024 volt a sejtenyésztő edényen, 0,150 ± 0,040 volt a kontroll minta esetében, 0,153 ± 0,026 a Nd:YAG lézerrel ablált minták esetében, és 0,146 ± 0,024 az excimer lézerrel ablált minták esetében. A 72 órás méréskor megfigyelt OD₅₄₀ érték 0,656 ± 0,037 volt a sejtenyésztő edény esetében, 0,410 ± 0,056 a kontroll minta esetében, 0,403 ± 0,020 az Nd:YAG lézerrel kezelt minta esetében, és 0,372 ± 0,059 az excimer lézerrel ablált mintán.

4.2.2.2 AlamarBlue vizsgálat

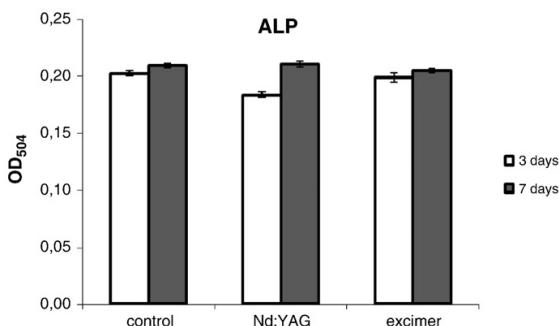
A redukált Alamar Blue mennyiségét az OD₅₇₀ és OD₆₀₀ értékekből számítottam ki a gyártó által előírt protokoll szerint. A 24 órás méréskor nem volt megfigyelhető szignifikáns különbség a csoportok között. A 72 órás mérések szignifikáns növekedést mutattak a 24 órás méréshez képest minden csoportban ($p < 0,05$). A 72 órás méréskor a csoportok között nem volt megfigyelhető szignifikáns különbség (5. ábra).



5. ábra a redukált AB mennyiségét mutatja százalékos arányban 24 óra és 72 óra után a sejtenyészítő edényen, a titán kontroll mintán, a Nd:YAG lézerrel ablált mintán és az excimer lézerrel kezelt mintán. 24 óra elteltével az AB átlagos százalékos csökkenése $30,36\% \pm 4,15\%$ volt a sejtenyészítő edényen, $18,95\% \pm 2,21\%$ a titán kontroll mintán, $19,80\% \pm 2,64\%$ az Nd:YAG lézerrel kezelt mintán és $19,09\% \pm 2,06\%$ az excimer lézerrel ablált minta esetében. 72 óra után a csökkenés $59,20\% \pm 3,56\%$ volt a sejtenyészítő edényen, $49,91\% \pm 3,29\%$ a kontroll mintán, $51,69\% \pm 3,83\%$ az Nd:YAG lézerrel kezelt mintán, és $49,87\% \pm 3,22\%$ az excimer lézerrel ablált minta esetében.

4.2.3 Sejtdifferenciálódás vizsgálata a lézerrel ablált TiO₂ felületeken

A sejtdifferenciálódás vizsgálataik eredményeit a 6. ábra mutatja. Szignifikánsan csökkent ($p < 0,05$) az ALP szekrécója a Nd:YAG lézerrel kezelt mintákon a kontroll mintákhoz képest. A 7 napos inkubáció után azonban nem volt megfigyelhető szignifikáns különbségek az ALP szekrécójában a kontroll és a lézerrel kezelt csoportok között.



6. ábra az ALP aktivitást (OD₅₀₄) mutatja a kontroll mintákon, a Nd:YAG lézerrel és az excimer lézerrel ablált mintákon 3 napos és 7 napos megfigyelés után. A 3 napos megfigyelés OD₅₀₄ értékeinek átlaga 0,203 ± 0,002 volt a kontroll minta esetében, 0,184 ± 0,003 a Nd:YAG lézerrel kezelt minták esetében, és 0,199 ± 0,004 az excimer lézerrel kezelt minta esetében. A 7 napos mérések OD₅₀₄ értékei: 0,210 ± 0,002 volt a kontroll minta esetében, 0,211 ± 0,003 a Nd:YAG lézerrel kezelt minta esetében, és 0,205 ± 0,002 az excimer lézerrel kezelt minta esetében.

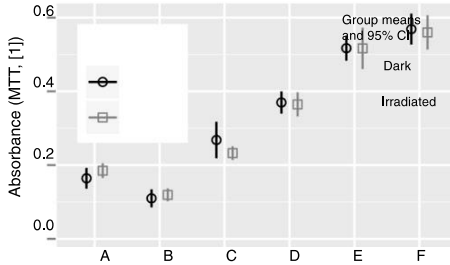
4.3 Nanokompozit polimerek *in vitro* antibakteriális tulajdonsága

A klinikai izolátumban található baktériumtörzset MALDI-TOF tömegspektrométerrel jellemeztük. A mérések egyértelműen *S. salivarius* törzset azonosítottak (log(score)=2.184).

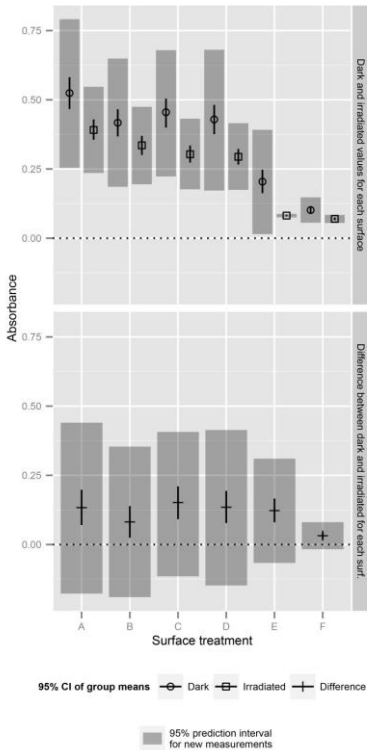
Az abszorbancia szintek (MTT) eltérő átlagokat mutattak a különböző csoportokban és a megvilágítástól függően is, mely megfigyelhető a konfidencia intervallumok minimális átfedéséből (7. ábra). Az abszorbancia szinteket lineáris dekompozícióval felületi hatásokra, felület szerinti megvilágítás hatásaira, illetve zajra bontottuk. Sötétben a TiO₂ fotokatalizátorokat tartalmazó (C) és (D) csoportok átlagai magasabbak voltak, mint az Ag/TiO₂/polimert tartalmazó nano-hybrid rétegek az (E) és (F)

csoportokban. Ez alapján valószínűsíthető, hogy több *S. salivarius* tapadt meg a TiO₂ nanohibrid rétegeken, mint az Ag/TiO₂/polimer felületeken. Az abszorbancia értékek átlaga a 'posterior' becslés szerint alacsonyabb volt az (E) és (F) csoportokban, mint a többi csoportban. A csoportok közül a kontroll csoport (A) abszorbanciája volt a legmagasabb, azaz a posterior becslés szerint magasabb, mint a (B) és a (D) csoporté, viszont a (C) csoporthoz képest a nulla még belesett a 95%-os bayes-i konfidenciaintervallumba.

Az UV-Vis besugárzás hatása az abszorbanciára negatív volt minden csoportban (95% eséllyel a nulla kívül esett a bayes-i konfidenciaintervallumon), ami azt mutatja, hogy az élő baktériumok mennyisége csökkent a megvilágított felületeken. Ugyanaz a tendencia volt megfigyelhető a kontroll (A) felületen a megvilágítás után, mint a (C), (D), (E) és (F) kísérleti csoportokban. A legkisebb mértékű csökkenés a (B) csoportban volt megfigyelhető, ahol a kontroll titán felületet önmagában a p(EA-co-MMA) polimer borította. Abszolút értékben mérve a megvilágítás általi legnagyobb hatás, azaz -0.15 CI_{95%} (0.09, 0.21), a (C) csoportban látható. A sötét méréshez viszonyítva a legnagyobb hatást megvilágítás után az (E) csoport mutatta 60% CI_{95%} (50%, 67%) csökkenéssel, majd ezt követte a (C) csoport 33% CI_{95%} (23%, 42%) csökkenéssel. A posterior becslésnek megfelelő különbségek a 8. ábrán láthatóak.



7. ábra az UV-Vis megvilágítás előtt és után mért MTT abszorbancia értékek átlagát mutatja. Az átfedés hiánya jelentős különbségekre utal a csoportok között; a varianciák nyilvánvaló eltérései miatt egy ezt figyelembe vevő bayes-i módszert alkalmaztunk ennek megerősítésére.



8. ábrán az abszorbanciára vonatkozó bayes-i konfidenciaintervallumokat láthatjuk felületkezelési csoportonként sötétben, illetve megvilágítás után, továbbá a posterior becslésnek megfelelő különbségeket csoporton belül sötétben, illetve megvilágítás után. Az ábrán a csoportátlagok 95%-os konfidencia-intervallumai és a mért adatok is megjelennek.

Eredményeink azt mutatták, hogy a restauratív anyagok jó *in vitro* biokompatibilitást mutattak az humán orális mucosából izolált epitél sejtekkel. A lézeres abláció nem javította a TiO₂ felületek MG-63 sejtekkel való biokompatibilitását a kontroll homokfűvott/savmaratott TiO₂ felületekhez képest. A TiO₂ és Ag-TiO₂ nanorészecskéket tartalmazó polimerek fotokatalitikus antibakteriális hatást mutattak az UV-Vis besugárzás után. Az Ag-TiO₂ nanokompozit polimer *in vitro* antibakteriális tulajdonságot mutatott önmagában is, UV-Vis besugárzás nélkül. Meglepő módon a kontroll homokfűvott/savmaratott TiO₂ felületek is mutattak az UV-Vis besugárzás után antibakteriális hatást.

5 KÖVETKEZTETÉSEK

- 5.1 A restauratív anyagok *in vitro* biokompatibilitást mutatnak humán epitél sejtekkel, így alkalmasak lehetnek az elsődleges periimplantitisz megelőzésére.
- 5.2 A lézerrel ablált TiO₂ felületek nem mutatnak jobb *in vitro* biokompatibilitást, mint a hagyományos SLA felületek, így nem mutatható ki, hogy jelentőségük lenne a másodlagos periimplantitisz megelőzésében az implantátum szekunder stabilitásának növelésével.
- 5.3 Az ezüst és a TiO₂ tartalmú nanokompozit polimerek fotoindukált *in vitro* antibakteriális tulajdonságot mutatnak a titán minták felületén, ezért ígéretes jelöltek lehetnek a szekunder periimplantitisz kialakulásának megelőzésére.

6 PUBLIKÁCIÓK

A tézishez kapcsolódó publikációk

1. **Györgyey Á**, Janovák L, Ádám A, Kopniczky J, Tóth KL, Deák Á, Panayotov I, Nagy K, Cuisinier F, Dékány I, Turzó K. (2016) Investigation of the *in vitro* photocatalytic antibacterial activity of nano-crystalline TiO₂ and coupled TiO₂/Ag containing copolymer on the surface of medical grade titanium. J Biomater Appl, 31(1): 55-67.
IF: 2,31
2. Forster A, Ungvári K, **Györgyey Á**, Kukovecz Á, Turzó K, Nagy K. (2014) Human epithelial tissue culture study on restorative materials. J Dent, 42(1): 7-14.
IF: 2,749
3. **Györgyey Á**, Ungvári K, Kecskeméti G, Kopniczky J, Hopp B, Oszkó A, Pelsőczy I, Rakonczay Z, Nagy K, Turzó K. (2013) Attachment and proliferation of human osteoblast-like cells (MG-63) on laser-ablated titanium implant material. J Mat Sci Eng C, 33(7): 4251-4259.
IF: 2,736