

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszerésztudományi Kar
Gyógyszertudományok Doktori Iskola
Programvezető: Prof. Dr. Hohmann Judit
Farmakognóziai Intézet
Témavezetők: Prof. Dr. Csupor Dezső és Dr. Kiss Tivadar

Bajtel Ákos

**A kannabinoidok és kannabisz-tartalmú termékek
biztonságossága**

Doktori értekezés tézisei

Komplex Vizsga Bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Kiss Lóránd

Tagok: Dr. Vasas Andrea, Dr. Janicsák Gábor

Bírálni bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Szatmári István

Opponensek: Dr. Horváth Györgyi, Dr. Ványolós Attila

Bizottság tagja: Dr. Schelz Zsuzsanna

Titkár: Dr. Jójártné Dr. Laczkovich Orsolya

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

- 1) Czégény Zs, Nagy G, Babinszki B, **Bajtel Á**, Sebestyén Z, Kiss T, Csupor-Löffler B, Tóth B, Csupor D: CBD, a precursor of THC in e-cigarettes, SCIENTIFIC REPORTS 11 : 1 Paper: 8951 , 6 p. (2021), doi: 10.1038/s41598-021-88389-z
IF: 4,997 SJR indikátor: D1
- 2) **Bajtel Á**, Kiss T, Csupor-Löffler B, Szendrei K, Csupor D: Cannabis: gyógyszer, élelmiszer vagy kábítószer?, ORVOSI HETILAP 162 : 45 pp. 1808–1817., 10 p. (2021), doi: 10.1556/650.2021.32211
IF: 0,707 SJR indikátor: Q4
- 3) **Bajtel Á**, Kiss T, Tóth B, Kiss Sz, Hegyi P, Vörhendi N, Csupor-Löffler B, Gede N, Hohmann J, Csupor D: The Safety of Dronabinol and Nabilone: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials, PHARMACEUTICALS 15: 1 Paper: 100, 15 p. (2022), doi: 10.3390/ph15010100
IF: 4,6 SJR indikátor: Q1
- 4) Vida R Gy, Strauss L V, **Bajtel Á**, Kiss T, Csupor D, Fittler A: Safety and risks of CBD oils purchased online: unveiling uncertain quality and vague health claims, FRONTIERS IN PHARMACOLOGY 14 Paper: 1273540, 12 p. (2023), doi: , 10.3389/fphar.2023.1273540
IF: 4,4 SJR indikátor: Q1
- 5) **Á Bajtel**, A Fittler, R Berkecz, P Püske, D Csupor, T Kiss: Less than labelled, but more than safe: Quantification of CBD content in food supplements and hemp seed oils using a validated UHPLC-UV method, HELIYON folyóirathoz benyújtott kézirat (2024. augusztus 16.).

A disszertációhoz felhasznált közlemények kumulatív impakt faktora: 14,704.

1. BEVEZETÉS

A *Cannabis sativa* L. gyógyászati felhasználása és kutatás több évszázados hagyománnyal rendelkezik. Jelentős mérföldkő volt az 1960-as években, amikor Raphael Mechoulam meghatározta a két legismertebb kannabinoid szerkezetét, a Δ^9 -tetrahidrokannabinolét (Δ^9 -THC) és a kannabidiolét (CBD). Napjainkban a kannabisz iránti érdeklődés az étrend-kiegészítőkben a gyógyszerekben alkalmazott CBD és egyéb kannabinoidok népszerűségének növekedése miatt tovább fokozódott.

Annak ellenére, hogy a *Cannabis sativa* L. leginkább a pszichoaktív hatásáról ismert, a növény egyes vegyületei – így a CBD is – nem pszichotróp hatású. A kannabinoidok toxikológiai és farmakokinetikai vizsgálatai a kémiai komponensek alkalmazásával párhuzamosan fejlődtek, de a biztonságossági vizsgálatok eredményei nem tudtak lépést tartani a kannabinoidok alkalmazásának népszerűségével. A CBD-tartalmú vagy CBD-vel dúsított olajok és étrend-kiegészítők alkalmazása a termékekben lévő, széles skálán mozgó CBD-tartalom miatt kockázatot jelent a fogyasztók számára. Magyarországon még nem készült olyan átfogó vizsgálat, amely a különböző CBD-tartalmú termékeket vizsgálta volna, bár a piacon lévő termékek száma nagyon is indokolná az ilyen vizsgálatok elvégzését.

Jelenleg a kannabisz több hatóanyagát (CBD és THC) és a THC félszintetikus származékait (nabilon) forgalmazzák gyógyszerként, de számos más termékben is megtalálhatók, mint például étrend-kiegészítőkben, wellness- és szépségápolási termékekben. A CBD-tartalmú termékekkel nem csupán a CBD jelenléte jelenti a problémát, hanem a gyártási folyamatból adódó kémiai szennyeződések és minor kannabinoidok jelenléte is kockázatos lehet. Ebből a szempontból termékek analitikai vizsgálata kiemelt fontosságú. Továbbá a kannabisz és a CBD jogi státusza is kérdéses az Európai Unióban, ugyanis az étrend-kiegészítővel bevitt CBD hatása nem tisztázott. Napjainkban a CBD racionális felhasználása mellett jelentős a túlzó elvárásokon alapuló, nem szakszerű felhasználás is. Ez részben a kannabisz jogi szabályozásának és a kenderhez köthető anomáliáknak köszönhető. Az a tény, hogy a kannabinoidok antiepileptikus gyógyszerek hatóanyagai, arra készítheti az embereket, hogy orvosi felügyelet nélküli és tudományosan megalapozatlan céllal alkalmazzák a CBD-tartalmú termékeket.

A statisztikai elemzés minden kutatás alappillére. A metaanalízisek kiváló eszközök egy meghatározott témakör nagy mennyiségű adatának kiértékelésére. Viszonylag kevés klinikai vizsgálat áll rendelkezésünkre, amelyekben a CBD-t vizsgálták, sőt ezek a vizsgálatok is szerteágazó klinikai végpontot fogalmaztak meg. A mellékhatások értékelése minden

gyógyszer engedélyezési folyamatának kritikus része, mivel megbízható biztonsági profil nélkül a hatóanyagok betegeknek nem adhatóak. A szakirodalmi adatbázisokból alkalmas keresőkifejezéseket alkalmazva könnyen gyűjthetők adatok, amelyeket metaanalízissel értékelhetünk. A pontos klinikai kimenetelekre összpontosítva a metaanalízisek a bizonyítékokon alapuló orvoslás megbízható forrásai, amelyek a kannabinoidok hosszú távú felhasználásának kockázatáról és előny-kockázat profiljukról pontosabb képet adhatnak.

A jelenleg érvényben lévő hazai törvénykezés, valamint EU-s és nemzetközi egyezmények a kenderről és a kendertartalmú termékekről igen eltérő szabályokat fogalmaznak meg. Az Európai Unióban (EU) nincs egységes szabályozás a CBD-termékek forgalmazására és minőségére vonatkozóan, részben ez az oka a CBD gyorsan növekvő népszerűségének, amit a reklámok és a közösségi média szintén támogat. A szakmai körökben közismert minőségi problémák rávilágítanak a CBD-alapú termékek megfelelő minőségellenőrzésének szükségességére. Égető szükség mutatkozik robusztus és jól használható analitikai módszerekre a termékek CBD-tartalmának meghatározására. Az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA) 2022-ben kibocsátott állásfoglalásában a CBD-t új élelmiszernek sorolta be és számos olyan bizonytalanságot állapított meg, amely alapján a CBD új élelmiszerként való alkalmazásának biztonságossága nem szavatolható.

A disszertációban bemutatott munka a Farmakognóziai Intézetben folyó kannabinoidkutatói projekt része. A kutatócsoport korábbi eredményei azt mutatták, hogy még a bioaktivitás szempontjából viszonylag széles körben kutatott kannabinoidok vizsgálata is tartogathat meglepetéseket, és a szakirodalom elemzése azt mutatja, hogy a kannabinoidok kutatásának területén sokkal több a kérdés, mint a válasz. Munkámban különböző módszerekkel végzett vizsgálatokat mutatom be, amelyek közös jellemzője, hogy a kannabinoidok racionálisabb és biztonságosabb felhasználásának elősegítésére összpontosítanak.

2. CÉLKITŰZÉS

Munkánk célja két széles körben használt kannabinoid (dronabinol és nabilon) biztonságosságának elemzése, a CBD-tartalmú e-cigaretták biztonságosságára vonatkozó alapkutatói adatok gyűjtése, valamint a CBD-tartalmú étrend-kiegészítők kémiai elemzése volt. Munkánk céljával tűztük ki

- a dronabinol és a nabilon biztonságosságának elemzését klinikai adatok metaanalízisével,

- a hőmérséklet és egyéb reakciókörülmények hatásának vizsgálatát a CBD hőbomlására és a keletkező pirolitikus termék-összetételre,
- megbízható és robusztus módszer kidolgozását a Magyarországon kereskedelmi forgalomban kapható CBD-tartalmú termékek szűrésére;
- a vizsgált termékek minőségi és mennyiségi leírását.

3. ANYAG ÉS MÓDSZER

3.1. Metaanalízis a dronabinol és a nabilon biztonságosságáról klinikai vizsgálati adatok alapján

A klinikai adatok metaanalízisét a Cochrane irányelve és a PRISMA módszertani ajánlása alapján végeztük el. Az irodalomkutatáshoz a következő PICO (P-populáció, I-intervenció, C-komparátor, O-végpontok) modellt alkalmaztuk: P: felnőtt betegek; I: dronabinol vagy nabilon; C: placebo és O: nem kívánt hatások gyakorisága. A metaanalízist a „Preferred Reporting in Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA)” módszertani ajánlás alapján közzeltük. A metaanalízis protokollt az International Prospective Register of Systematic Reviews adatbázisban regisztráltuk (PROSPERO regisztrációs száma: CRD42021240190).

Az irodalomkeresés 2020. február 21-én zárult. A keresést a következő keresőszavakkal és stratégiával végeztük: az EMBASE rendszerben [dronabinol VAGY nabilone]; a PubMed rendszerben [("dronabinol"[tárgyszó] [minden területen]) VAGY ("nabilone"[tárgyszó] [minden területen])]; a Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) rendszerben [dronabinol VAGY nabilone]; és [TÁRGY: (dronabinol VAGY nabilone)]. A keresésnél nem alkalmaztunk évszámra, publikációra vonatkozó vagy nyelvi korlátokat, szűkítéseket. A transzparencia érdekében a metaanalízisbe nyilvánosan elérhető adatokat vontunk be, további adatokért nem léptünk kapcsolatba sem a közlemények szerzőivel, sem a vizsgált szerek gyártóival. Az elemzésbe minden olyan, randomizált placebokontrollált klinikai vizsgálatot bevontunk, amely a dronabinol vagy a nabilon mellékhatásait tartalmazta. A statisztikai elemzés elvégzéséhez minden kimenetel esetében legalább három különböző betegpopuláción végzett klinikai vizsgálatra volt szükség.

A vizsgálatok kiválasztása, az adatok kinyerése, a torzítás kockázatának felmérése és a statisztikai elemzés a PRISMA irányelv alapján történt. A módszerleírást a jelen disszertációhoz felhasznált 2. számú közleményben publikáltuk (Bajtel Á et al. PHARMACEUTICALS 15: 1 Paper: 100, (2022), doi: 10.3390/ph15010100).

3.2. CBD pirolízisének vizsgálata Py-GC/MS módszerrel

A méréseket oxigén (9,34% n/n) és nitrogén (90,66% n/n) vagy hélium atmoszférában végeztük, amelyhez 1 mg/ml CBD oldatot használtunk

A Py-GC/MS vizsgálatokhoz platinaspirállal ellátott fűtőfejjel és kvarccső mintatartóval felszerelt Pyroprobe 2000 (CDS Analytical, Oxford, PA, USA) pirolizátort alkalmaztunk. A kísérleti körülményeket a jelen disszertációhoz felhasznált 1. számú közleményben publikáltuk (Czégény Zs et al. SCIENTIFIC REPORTS 11: 1 Paper: 8951, (2021), doi: 10.1038/s41598-021-88389-z).

3.3. Étrend-kiegészítők és kendermagolajok CBD tartalmának mennyiségi meghatározása UHPLC-UV módszerrel

Magyarországi online forrásból származó 27 termék CBD tartalmának mennyiségi meghatározását végeztük el validált UHPLC-UV módszerrel. A termékek CBD-dúsított olajok, CBD-tartalmú lágyzselatin kapszula, e-cigaretta folyadék és kendermagolajok voltak. A termékek címkéjének elemzését is elvégeztük, amely alapján a termékben található CBD-típus (teljes- és széles spektrumú CBD, CBD desztillátum) is megkíséreltük.

A címkeelemzés, mintelőkészítés, módszervalidálás és a mennyiségi mérés módszereit és kísérletes körülményeit a jelen disszertációhoz felhasznált 4-5. számú közleményekben ismertettük részletesen (Bajtel Á. et al. FRONTIERS IN PHARMACOLOGY 14 Paper: 1273540, 12 p. (2023), doi: 10.3389/fphar.2023.1273540; Bajtel Á. et al. SUBMITTED ON 16 August 2024 to journal HELIYON).

4. EREDMÉNYEK

4.1. Dronabinol és nabilon biztonságossága

4.1.1. Irodalomkeresés és a vizsgálatok kiválasztása

Az irodalmak kereséséhez a dronabinol és a nabilon keresőszavakat használtuk az EMBASE, PubMed, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) adatbázisokban. A duplumokat eltávolítva a keresés összesen 7859 releváns rekordot eredményezett. A közlemények címe, összefoglalója és teljes szövegek elemzése után 7667 rekordot zártunk ki. A főbb kizárási okok többek között a következők az volt, hogy a rekord nem klinikai vizsgálat, vagy nem placebokontrollált. Kvantitatív elemzésre 19 RCT-t tekintettünk alkalmasnak, és ezek közül 16-ot vontunk be a metaanalízisbe. Bár három tanulmány bevonható volt az elemzésbe, azonos kimenetelű tanulmányok minimális számának kritériuma nem teljesült, ezért ezeket kizártuk a metaanalízisből.

4.1.2. Torzító hatások kockázatának értékelés

Általánosságban elmondható, hogy a kvantitatív elemzésbe bevont vizsgálatok mindegyike megfelelő módszertannal, főként alacsony vagy nem meghatározható torzítási kockázattal (**1. ábra**) rendelkezett. Egyik vizsgálatnál sem merült fel a kiválasztási torzítás magas kockázata. Kilenc vizsgálatban a véletlenszerű számok vagy kódok generálása számítógépes programmal végezték. Ezért ezeket a tanulmányokat a kiválasztási torzítás szempontjából alacsony kockázatúnak ítéltük. A fennmaradó hét tanulmányban azonban nem volt egyértelmű a kiválasztási torzítás kockázata, mivel a szerzők nem írták le részletesen a randomizálási módszert. A személyzet és a résztvevők vakosítása, valamint a vizsgálati készítmény a komparátorral történő azonossága alapján kilenc tanulmányt a teljesítménybeli torzítás szempontjából alacsony kockázatúnak minősítettük. A fennmaradó tanulmányokban a szerzők nem közölték, hogy hatóanyagot tartalmazó vizsgálati készítmény és a komparátor megegyező méretű, alakú, színű és szagú volt. Ezen tanulmányok közül négy vizsgálatnál nem volt egyértelmű, hogy kiknek volt ismert, hogy a készítmény placebo vagy aktív hatóanyagot tartalmaz. Tíz vizsgálatban alacsony volt az érzékelési torzítás kockázata. Ezekben a vizsgálatokban az eredmények értékelése megfelelően vakosított módon történt. Hat vizsgálatban az érzékelési torzítás kockázata nem volt egyértelműen megítélhető, mivel a kimenetel értékelésének vakosítását nem írták le részletesen, ezáltal nem volt világos, hogy az értékelésért felelős személy részére ismert volt-e a páciensek allokációja. Majdnem minden vizsgálatban alacsony volt a lemorzsolódási torzítás kockázata. Egy vizsgálatban azonban a bevont betegek több mint fele nem fejezte be a vizsgálatot; ezért ezt a vizsgálatot a lemorzsolódási torzítás szempontjából magas kockázatúnak ítéltük. Hat vizsgálatban alacsony volt a közlési torzítás kockázata. Négy vizsgálatban nem minden eredményt tüntettek fel számszerűen; ezeket a vizsgálatokat a közlési torzítás kockázatának szempontjából nem voltak egyértelműek. Hat tanulmányban több hibát is azonosítottunk, például a közleményben ellentmondás volt a módszerek leírása és leírt eredmények között, sőt volt ahol az eredményeket vagy p-értékeket egyszerűen nem közölték a publikációban; ezért ezeket a tanulmányokat a közlési torzítás szempontjából magas kockázatúnak tekintettük. Összességében az összes vizsgálatban alacsony volt az egyéb típusú torzítások kockázata.

Author, Year	Véletlen számgenerálás (kiválasztási torzítás)	Allokáció eltitkolása (kiválasztási torzítás)	Résztvevők és személyzet vakosítása (teljesítménybeli torzítás)	Kimenetel vakosítása (érzékelési torzítás)	Hiányos kimeneteladatok (lemorzsolódási torzítás)	Szeletkiv adatközlés (közlési torzítás)	Egyéb torzítások
Ahmed, 2014	+	+	+	+	+	+	
Brisbois, 2010	+	+	+	+	+	+	
Eisen, 2015	+	+	+	+	+	+	
Estandyari, 2006	?	?	?	?	?	?	
Herrmann, 2019	+	+	+	+	+	+	
Kalliomaki, 2012	?	?	?	?	?	?	
Killestein, 2002	?	?	?	?	?	?	
Malik, 2017	?	?	?	?	?	?	
Poojania, 2012	+	+	+	+	+	+	
Reutmond, 2008	?	?	?	?	?	?	
Schmittig, 2017	+	+	+	+	+	+	
Skrabek, 2008	?	?	?	?	?	?	
Svensson, 2014	+	+	+	+	+	+	
Wissel, 2006	+	+	+	+	+	+	
Wong, 2012	+	+	+	+	+	+	
Zajicek, 2003	+	+	+	+	+	+	

1. ábra Torzító hatások kockázata

4.1.3. Vizsgálatok tulajdonságai

Nabilon

Nabilon esetében a 6 bevont vizsgálatból 5 keresztezett vizsgálat volt. A klinikai vizsgálatokat Kanadában, az Egyesült Királyságban és Ausztriában/Németországban/Svájcban végezték. A nabilont közepesen súlyos vagy súlyos Alzheimer-kóros betegek mozgékonyságának elősegítésére, a gerincvelő sérülés utáni spaszticitás, illetve a spaszticitással összefüggő fájdalom és fibromialgia enyhítésére alkalmazták. Két vizsgálatban kapszaicinnal indukált fájdalomra és hiperalgéziára vizsgálták a nabilon hatását, valamint a nabilon analgetikus és vérnyomáscsökkentő tulajdonságait hővel indukált fájdalom esetén. A vizsgálatok időtartama 1 és 9 hét között volt. A betegek 18–70 évesek voltak (átlagéletkor 22,5–50,1 év), kivéve egy vizsgálatot, amelybe 87 év átlagkorú Alzheimer-kóros betegeket vontak be. A vizsgálatokban az alkalmazott dózistartományt 0,5–3 mg/nap volt, három klinikai vizsgálatban azonban 0,5–1 mg titrálási dózist alkalmaztak. A vizsgálatokba összesen 154 beteget vontak be, akikből 129 beteg a klinikai vizsgálat befejezéséig a vizsgálatban maradt.

Dronabinol

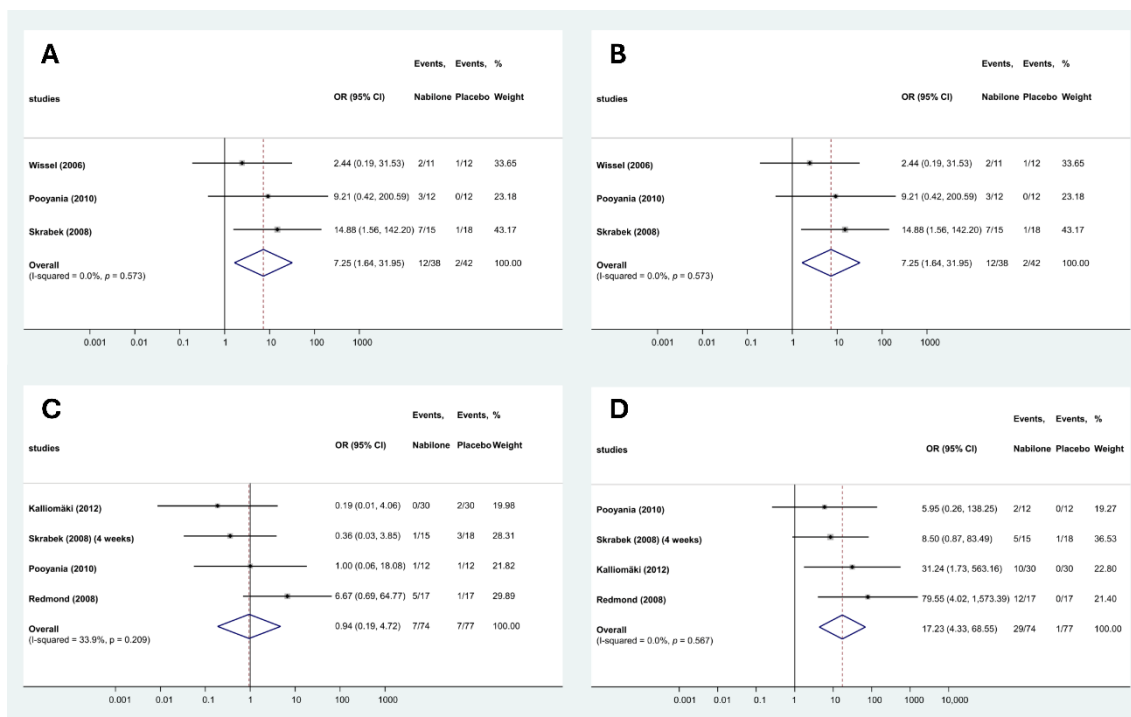
A dronabinolt 10 randomizált, placebokontrollált vizsgálatban tanulmányozták. A klinikai vizsgálatok helyszíne Kanadában, Dániában, Németországban, Hollandiában, az Egyesült Királyságban, az Egyesült Államokban voltak. A klinikai vizsgálatok közül kettő keresztezett vizsgálat volt. A vizsgálatok időtartama 2 naptól 16 hétig terjedt. Az egyik vizsgálat esetében a dronabinolt 4 alkalommal alkalmazták, amelyet 2 hetes kimosási időszak követett. 911 beteget vontak be, akik életkora 18–70 év között volt (átlagéletkor 26,0–72,1 év), néhány vizsgálatban azonban csak az átlagéletkort (46–79 év) közölték a betegek egyéni kora nem került közlésre. A statisztikai elemzésben összesen 774 beteg adatait értékelték. A dronabinol napi adagja 2,5–15 mg tartományban mozgott. Két vizsgálatban a dronabinol hatékonyságát a szklerózis multiplexben szenvedő betegek neuropátiás fájdalmának enyhítésére vizsgálták, egy másik

vizsgálat pedig a vizsgálati készítmény hatékonyságának és biztonságosságának értékelésére összpontosított a szklerózis multiplexben (MS) szenvedő betegeknél. A dronabinol béltranszit-időre és a posztprandiális telítettségre gyakorolt hatását is vizsgálták egészséges emberi alanyokon, míg egy másik vizsgálatban a béltranszit idejére gyakorolt hatását irritábilis bél szindrómában szenvedő betegeken vizsgálták. Az egyik vizsgálat célja annak megállapítása volt, hogy a THC javíthatja-e az íz- és szagérzékelést, az étvágyat, a kalóriabevitelt és az életminőséget daganatos betegeknél.

4.1.4. Kimenetelek

4.1.4.1. Nabilon adatok értékelése

A nabilon hatásait értékelő vizsgálatokban 39 különböző mellékhatásról számoltak be. Ezeket a betegségek és a kapcsolódó egészségügyi problémákat a betegségek nemzetközi osztályozása (ICD-10) szerint csoportosítottuk, és három fő kategóriába soroltuk: központi idegrendszerrel kapcsolatos, a szív- és érrendszerrel kapcsolatos és egyéb nemkívánatos hatás (AE: nemkívánatos hatás). 15 AE a központi idegrendszerhez volt köthető, míg 5 a szív- és érrendszert érintette. Az AE-k a kezelt csoportban gyakoribbak voltak, mint a placebocsoportban (68 vs. 24, illetve 25 vs. 6), és ugyanez vonatkozik az AE-k teljes számára is (228 vs. 61). A metaanalízisben csak olyan AE-k kerültek elemzésre, amelyet legalább három vizsgálatban is előfordult. A nabilonnal végzett klinikai vizsgálatokban csak 4 AE-t (álmosság, szédülés, fejfájás, szájszárazság) került elő legalább három vizsgálatban. Az álmosság több mint hétszer gyakoribb volt a nabilonnal kezelt betegeknél, mint a placebo csoportban (OR: 7,25; 95% CI: 1,64-31,95, **2A. ábra**), de a szédülés (OR: 21,14; 95% CI: 2,92-152,75, **2B. ábra**) és a szájszárazság kockázata szintén magasabb volt (OR: 0,94; 95% CI: 0,19-4,72, **2C. ábra**) a nabilonnal kezelt csoportban. A fejfájás gyakorisága viszont nem különbözött a két csoportban (OR: 17,23; 95% CI: 4,33-68,55, **2D. ábra**).

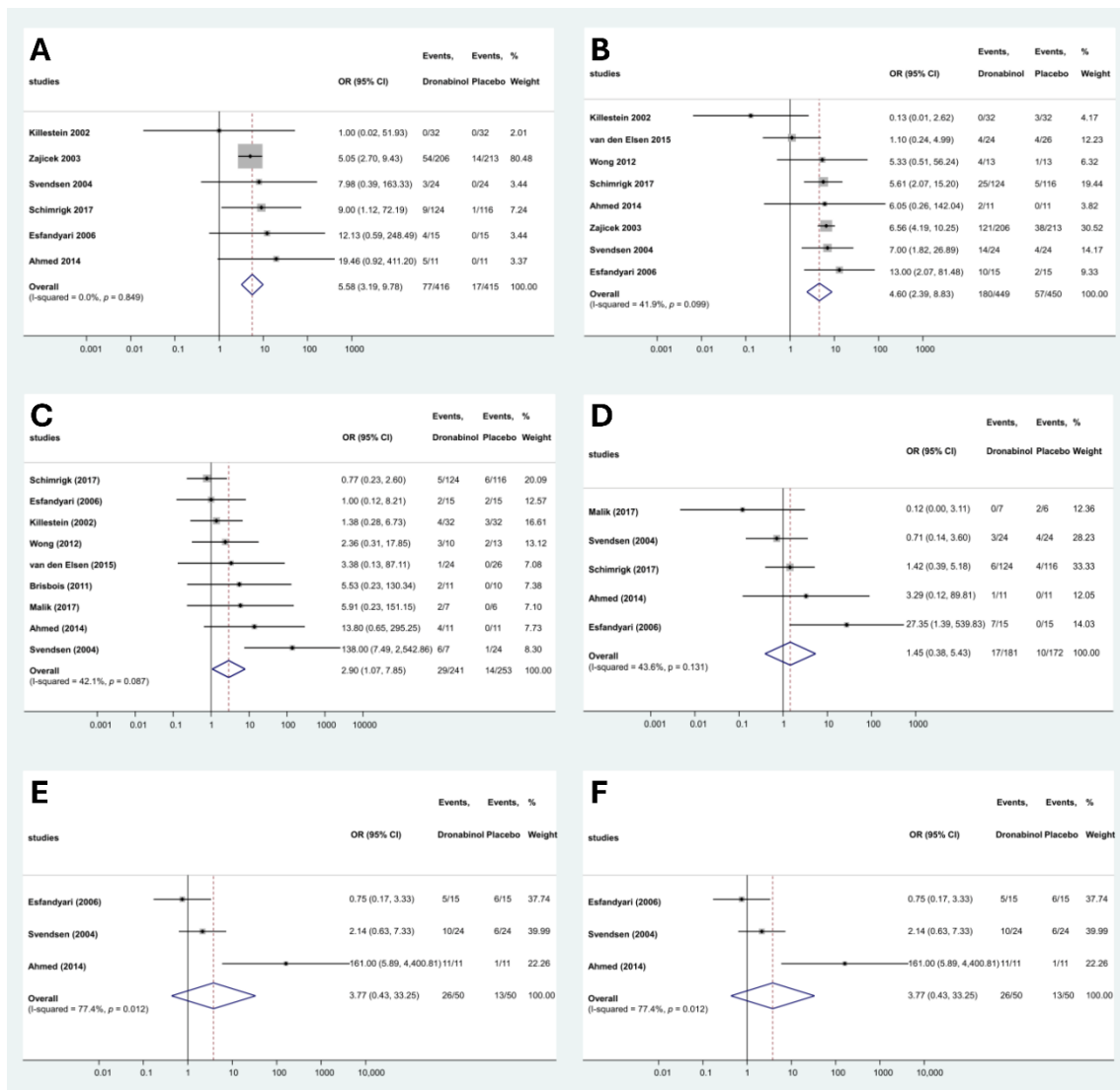


2. ábra A nabilon nem kívánt hatásainak erdő-grafikonja

A robusztusság értékelésére a „leave-one-out” keresztvalidálást alkalmaztuk. Az összesített OR (esélyhányados) a szájszárazság és a fejfájás esetében nem változott. A szédülés és az álmoság gyakoriságában nincs szignifikáns különbség.

4.1.4.2. Dronabinol adatok értékelése

Az elemzett klinikai vizsgálatokban 97 különböző AE-t közöltek. Ezeket az ICD-10 szerint osztályoztuk és soroltuk be: a központi idegrendszert, a légzőrendszert, a mozgásszerrendszert, a tápcsatornát, az húgyivari-rendszert és az egyéb szervrendszereket érintő AE-k kategóriákba. A dronabinollal kezelt csoportokban az AE-k gyakorisága magasabb volt ezekben az esetekben (46 vs. 11, 5 vs. 2, illetve 17 vs. 6), kivéve a tápcsatornát - és húgyivari szervrendszert érintő AE-eket. A nemkívánatos események kockázata összességében magasabb volt a regisztrált események teljes száma alapján (325 vs. 142) a kezelt csoportban. Összesen 6 AE (hányinger, álmoság, szédülés, fejfájás, fáradtság, szájszárazság) felelt meg a metaanalízis kritériumainak (vö. legalább három klinikai vizsgálatban regisztrált AE). A szájszárazság (OR: 5,58; 95% CI: 3,19-9,78, **3A. ábra**), a szédülés (OR: 4,60 95% CI: 2,39-8,83, **3B. ábra**) és a fejfájás (OR: 2,90 95% CI: 1,07-7,85, **3C. ábra**) szignifikánsan magasabb volt a dronabinol csoportokban, míg a hányinger [(OR: 1,45; 95% CI: 0,38-5,43, **3D. ábra**), álmoság [(OR: 3,77; 95% CI: 0,43-33,25, **3E. ábra**)] és fáradtság [(OR: 2,00; 95% CI: 0,82-4,88, **3F. ábra**)] esetében nincs különbség a két csoport között.



3. ábra A dronabinol nem kívánt hatásainak erdő-grafikonja

A robusztusság értékelésére a „leave-one-out” keresztvalidációt alkalmaztuk. Továbbá egy-egy tanulmány iteratív eltávolításával végzett érzékenységi elemzések hasonló és konzisztens eredményeket mutattak, ami a megállapításaink szilárdságát jelzi, kivéve a fejfájás esetében, ahol a többi tanulmány eredményeinek eltávolítása esetén a dronabinollal vagy placeboval kezelt csoportokban a mellékhatások kockázata nem különbözött jelentősen.

4.1.5. A statisztikai analízisből kizárt tanulmányok értékelése

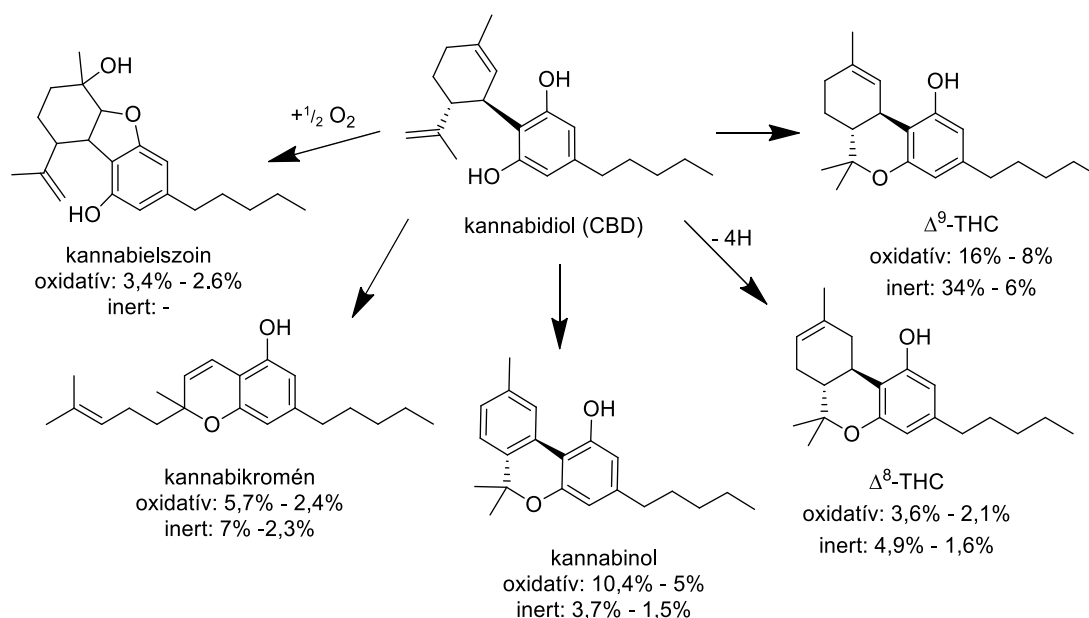
Bár a metaanalízisből három randomizált, kontrollált vizsgálatot kizártunk, ezek eredményei is hozzájárulhatnak a nabilon és a dronabinol AE-profiljáról alkotott átfogó képhez. Egy vizsgálatot azért hagytunk ki, mert a specifikus AE-kről beszámoló tanulmányok száma nem volt elegendő a metaanalízis elkészítéséhez, míg egy másik klinikai vizsgálatot azért zártunk ki, mert a AE-eket nem írták le specifikusan (általános kifejezéseket használtak ahelyett, hogy a

AE-ket részletezték volna), egy vizsgálatban pedig a különböző AE-k számát összevonták, és nem lehetett külön-külön értékelni azokat.

4.2. CBD pirolitikus átalakulása

Az e-cigarettek tekereshőmérséklete különböző tényezőktől függően 110 és 1008 °C között mozog. Kísérleteinkben a pirolízist az e-cigarettek tipikus működési hőmérséklettartományában (250–500 °C) vizsgáltuk inert és oxidatív körülmények között egyaránt.

A CBD pirolízisét inert és oxidatív körülmények között vizsgáltuk. A kapott adatok egyértelműen bemutatják a CBD termikus instabilitását. A hőmérséklettől és a légkörtől függően a kísérletek során a CBD 25–52%-a más kémiai anyagokká alakult át. Oxigénmentes környezetben 23 pirolízis termék keletkezését figyeltük meg, amelyek közül 15-öt azonosítottunk. Ezek a vegyületek a pirolízis termékek 81–27%-át tették ki (alacsonyabb hőmérsékleten, 250–400 °C között 93–97%-át). Oxigén jelenlétében 22 pirolízis terméket detektáltunk, amelyek közül 15 vegyületet azonosítottunk, amelyek a bomlástermékek 88–96%-a teszik ki a vizsgált hőmérséklettartományban. A legtöbb bomlástermék inert és oxidatív körülmények között is megjelent. Négy termék kizárólag oxidatív környezetben, míg öt bomlástermék kizárólag inert környezetben keletkezett.



4. ábra CBD főbb termikus bomlási utak

A négy legintenzívebb termék, nevezetesen a Δ^9 -THC, Δ^8 -THC, kannabikromén és kannabinol a bomlástermékek több mint 95%-át képviselik 250 és 300 °C-os pirolízis hőmérsékleten, inert atmoszférában. Oxidatív körülmények között egy további termék, a kannabidiolszoin jelent meg. Mindezek a vegyületek gyűrűzárási reakcióban keletkeztek (4. ábra). Korábban már

beszámoltak a fenolos aromaanyagok biciklusos vegyületekké való átalakulásáról a dohány égési hőmérsékletén (300 °C). A jelen esetben analóg módon a CBD egyik fenolos O-je az izopropenilcsoport tercier szénatomjához kapcsolódott, így egy sztérikusan előnyös hattagú gyűrűt és a keletkező Δ^9 -THC molekulát képezi. A Δ^9 -THC inert atmoszférában is képződött. A pszichoaktív Δ^9 -THC volt az azonosított termékek között a főtermék, amely oxidatív és inert körülmények között a bomlástermékek 42%-át, illetve 70%-át tette ki, függetlenül az alkalmazott hőmérséklettől. Az oxidatív környezetben mért alacsonyabb Δ^9 -THC-mennyiség egyik lehetséges oka az lehet, hogy a képződött Δ^9 -THC bomlási sebessége oxidatív környezetben nagyobb. A levegőnek kitett kannabiszgyanta-mintában a környezeti hőmérsékleten lezárt műanyag zacskóban tárolt mintához képest megnövekedett Δ^9 -THC arányt tettek közzé, ami az oxigén szerepét jelzi a Δ^9 -THC bomlásában.

A THC izomerjei közül a Δ^8 -THC-nak is van pszichotróp hatása. A Δ^8 -THC molekula a hőkezelés során ciklizáció további izomerizációjával képződött. Mind a Δ^9 -THC, mind a Δ^8 -THC kialakult. A hőmérséklet növelésével a THC relatív hozama csökkent, míg más bomlási reakciók kifejezettebbé váltak.

A jelen vizsgálatban a CBD termikus bomlástermékeként jelentős mennyiségű kannabinolt mutattunk ki. A kannabinol legintenzívebb képződését (10,4%) 400 °C-on, oxidatív atmoszférában figyeltük meg.

Ciklizációs reakció révén kannabikromén is képződött. A kannabikromén képződése inert atmoszférában magasabb volt, mint 250 °C-on, oxidatív körülmények között. Magasabb hőmérsékleten nem volt jelentős különbség, és a kannabikromén relatív hozama csökkent.

Kannabielszoin csak oxidatív körülmények között volt kimutatható. A kannabielszoin relatív intenzitása 3% körül volt, és a mennyisége nem befolyásolta jelentősen a 250–500 °C-os hőmérséklet-tartományban. Magasabb hőmérsékleten csökkent a ciklizációs reakció révén képződött bomlástermékek aránya, míg a C-C kötés hasadásával képződött kisebb molekulák relatív intenzitása nőtt a pirolízisben.

4.3. Étrend-kiegészítők és kendermagolajok CBD tartalmának mennyiségi meghatározása UHPLC-UV módszerrel

4.3.1. Élelmiszerek és étrend-kiegészítők címkézésének elemzése

Összesen 27 terméket vontunk be a vizsgálatunkba. Tizennyolc termék CBD-dúsított olaj, egy lágyzselatin kapszula, egy e-cigaretta folyadék és öt kendermag olaj volt. Az összetevők szegényes leírása miatt a CBD vagy a kenderkivonat kémiai jellemzése nem volt azonosítható a címkékről. Tizenhat termék tartalmazott valamilyen kenderkivonatot, nevezetesen

kendervirág kivonatot, fitokannabinoid kivonatot, különböző szuperkritikus kivonatok, kendermag kivonatot, alkoholos kivonatot, kenderkivonatok, CBD kenderkivonatot és teljes spektrumú növényi kivonatot, kannabidiol kenderkivonatot. A termékeket olajjal hígították. A kendermag olaj csupán öt terméken szerepelt összetevőként. Az állítólagos CBD-tartalom 10-50 mg volt egy milliliter olajban milliliterében vagy egy darab kapszulában; hat termék címkéjén nem közölték a CBD-tartalmat.

4.3.2. Módszervalidálás

Munkánk célja egy megfelelően validált módszer kidolgozása volt a vizsgált étrend-kiegészítők kannabinoid-tartalmának megbízható mérésére. A vizsgálat magában foglalta a különböző forrásokból származó, CBD-vel dúsított étrend-kiegészítők elemzését, valamint a minták előnyös előkészítését.

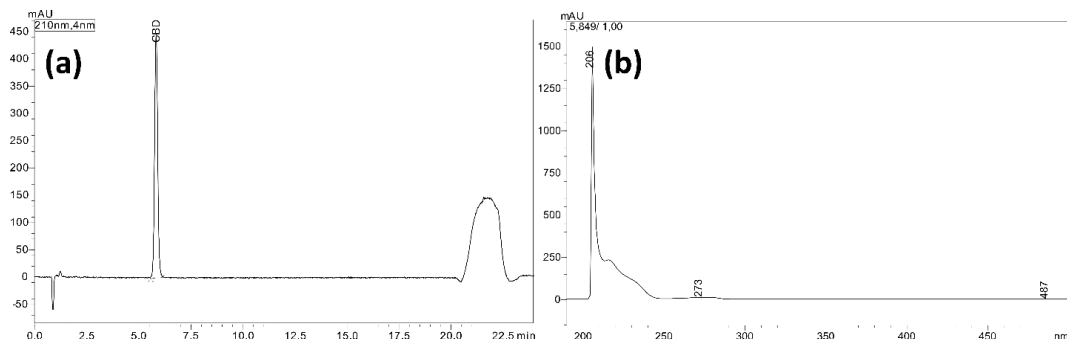
Kalibrációs egyenes és linearitási tartomány

A CBD vegyület minőségi és mennyiségi meghatározására kidolgozott módszert validáltuk. Hat pontos kalibrációs egyenest vettünk fel. A regressziós egyenes egyenlete $y = 17205893410,02x - 335045,50$, a regressziós együttható 0,9997. A kalibrációs egyenes 0,03-1 µg/injekt tartományt fedett le. Meghatároztuk a kimutatási határt (LOD=0,02935 µg/injekt) és a meghatározási határt (LOQ=0,08895 µg/injekt). A kalibrációs egyenes a vizsgált vegyület koncentrációját két nagyságrendben fedte le.

A validálási folyamat során a szűrő kompatibilitását 0,45 µm-es PTFE szűrővel határozták meg, és a vizsgált vegyület 1,74%-os csökkenését figyeltük meg. A CBD a stabilitási vizsgálat alapján stabilnak tűnt: a -20 °C-on tárolt minta 0., 1., 5. és 7. napon történő mérése az első napon 98,24%-os, az ötödik napon 102,93%-os, a hetedik napon pedig 99,74%-os CBD értéket eredményezett a 0. napos méréshez képest. Ezen eredmények alapján a maximális csökkenés 1,76% volt, tehát a tárolási idő nem befolyásolta a minta CBD tartalmát. A CBD görbe alatti területek (AUC RSD%=0,27%), a retenciós idők (R_t RSD%=0,17%) és az öt injektálásból számított tailing factor tartomány (1,066–1,089) alacsony RSD értékei a módszer alkalmasságát támasztják alá. A torzítatlanság (accuracy) a CBD visszanyerése alapján a CB24 termékminta felhasználásával értékeltük. A visszanyerési értékek az 50, 100 és 150%-os koncentrációs szintek esetében 95,2–99,0% (RSD%=3,24%), 99,78–100,42% (RSD%=1,13%), illetve 96,64–99,32% (RSD%=0,48%) voltak. A CB24 tízszeri injektálásából származó AUC RSD%-a 3,89% volt. A CB24 elemzésen alapuló ismételtetés (precision) hat egymásutáni injektálásból származó értékekből a RSD%-a 1,73% volt. A laboron belüli pontosságot (intermediate precision) két vegyész által végzett mintaelőkészítéssel és a kapott eredmények RSD%-ának értékelésével határoztuk meg, amely 4,01% volt.

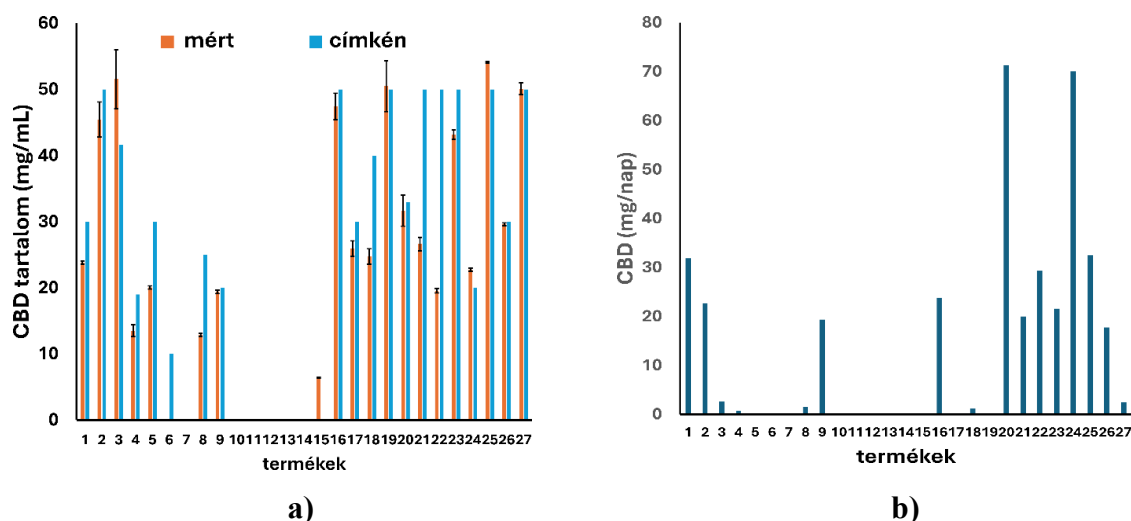
4.3.3. A CBD-tartalom mennyiségi meghatározása

A CBD-t a termékekben a retenciós idő és az UV-abszorpció alapján azonosítottuk (5. ábra). A CBD mennyiségi meghatározását külső kalibrációs görbe segítségével végeztük. A termékek CBD-tartalmát a 6a. ábrán ábrázoltuk.



5. ábra CBD UHPLC kromatogramja 210 nm-en (a) és az UV spektruma (b).

A CBD öt termékben nem volt kimutatható. Bár az e-cigaretta folyadékban (CB6) és a lágyzselatin kapszulában (CB15) kimutatható volt, a CBD mennyisége a meghatározási határ (LOQ) alatt volt. A CB1–CB5, CB8, CB9, CB16–CB27 termékekben a CBD-tartalom 12,87–54,09 mg/ml volt. A címkék elemzése alapján a címkék pontosságát értékelték, és a címkézett érték <90%-os, 90%–110%-os, illetve >110%-os CBD-koncentrációval alul-, pontosan-, illetve túlcímkézettnek minősítettük. A CBD-tartalomra vonatkozó információ nem volt megtalálható a termékek címkéjén, ezért a címkézés pontosságát nem lehetett értékelni. Két termék címkéje alul volt címkézve, kilenc termék címkéje túl volt címkézve, míg nyolc termék címkéje pontos volt (6a. ábra).



6. ábra Vizsgált termékek deklarált és mért CBD mennyisége (a) és a CBD bevitelének napi ajánlott mennyisége a termékek gyártói leírása alapján (b). A diagrammon átlagok \pm SD (n=3) és szórások szerepelnek.

A CBD napi bevitelét a termék ajánlott napi fogyasztása (1 cseppet 0,05 ml-nek tekintve) és a mért CBD-koncentráció alapján számítottuk ki. A napi CBD-bevitel 1,24-71,26 mg volt (**6b. ábra**).

5. MEGBESZÉLÉS

A *Cannabis sativa* már régóta ismert az emberek számára. A növény vagy a növény kivonatának alkalmazásával kapcsolatos biztonsági és a tolerálhatósági adatok változatosak. A *Cannabis* tiszta vegyületei a molekulánként eltérő hatásmechanizmustól és az egyéni érzékenységtől függően különböző hatással rendelkeznek.

Az 1960-as években a kannabiszt széles körben használták cigarettaként élvezeti célra, ami fontossá tette a kannabinoidok pirolízisének tanulmányozását. A növény tartalomanyagának komplex jellege miatt a tiszta vegyülettel végzett kísérletek alkalmasabbak a pirolízis elemzésére. Napjainkban a kannabinoidok pirolízisének vizsgálata azért releváns, mert a CBD-t széles körben használják az e-cigarettákban, és a korábbi tanulmányok nem vizsgálták, hogy hő hatására milyen mértékben alakul át más kannabinoidokká, például a pszichotróp THC-vé. Kísérleteinkben alkalmazott környezet hasonló volt az elektronikus cigarettákéhoz, de nem modellezte pontosan azt. Vizsgálatunk legjelentősebb eredménye az, hogy rámutattunk arra a tényre, hogy a CBD hőkezelés hatására jelentős arányban alakul át THC-vé, ami különleges megvilágításba helyezi a CBD e-cigarettákban való felhasználását. A THC egy ismert, illegális vegyület, amely fogyasztása függőséghez vezethet. Számos jól dokumentált káros hatása van, egészen a diszfóriától, hallucinációktól és paranoiától kezdve az enyhébb tünetekig, mint a zavartság, fejfájás, eufória stb. A pirolízis során képződő THC fogyasztásának következményei különösen jelentősek lehetnek azok számára, akik gépjárművet vezetnek vagy gépet kezelnek. Ráadásul a pirolízis során át nem alakuló CBD mennyisége egy másik típusú veszélyt is teremt. Korábbi tanulmányunkban a CBD elektrofiziológiai aspektusait vizsgálták *in vitro* és *in vivo* (Orvos és mts-i. SCIENTIFIC REPORTS 10: 16079, 9 p. (2020), doi: 10.1038/s41598-020-73165-2). A CBD-vel kapcsolatos potenciális kardiovaszkuláris kockázatokban fontos szerepet játszanak a hERG, és I_{Kr} -csatornák. A CBD-tartalmú e-cigaretták kontroll nélküli alkalmazása a CBD vérplazmaszintjének emelkedéséhez vezethet, így potenciálisan proaritmiás mellékhatásokat válthat ki. A tudományos eredmények alapján a lehetséges nemkívánatos események előfordulása különösen magas lehet azoknál a személyeknél, akiknél a CBD metabolizmusa károsodott és/vagy ha a repolarizációs tartaléka gyengült.

A *Cannabis sativa* rekreációs célú kábítószerként való felhasználás mellett az utóbbi évtizedekben a gyógyításban felhasznált növényként is egyre nagyobb jelentőségűvé vált, valamint a növény másodlagos anyagcseretermékei és azok származékai gyógyszerként is forgalomba kerülnek. A növény illegális használatából származó tapasztalatok és a kannabinoidok farmakológiai hatásainak széles skálája indokolja a kérdést: megfelelőnek tekinthető-e kannabinoid alapú gyógyszerek biztonságossága? A nabilon és a dronabinol hatékonyságát számos klinikai vizsgálat és metaanalízis igazolta. Az előny-kockázat arány értékeléséhez azonban a biztonságosságra és a mellékhatásokra vonatkozó adatokra is szükség van. Bemutattuk a nabilon és a dronabinol mellékhatás-profiljára vonatkozó, első szisztematikus áttekintés és metaanalízis eredményeit, amelyek randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatok eredményein alapulnak. Az álmoság, a szédülés és a szájszárazság gyakrabban fordult elő a nabilonnal kezelt betegeknél, mint a placebo csoportban, míg a fejfájás gyakorisága nem volt gyakoribb a placebo csoporthoz képest. A dronabinollal kezelt betegeknél több mellékhatást lehetett metaanalizálni. A szédülés, a szájszárazság és a fejfájás gyakorisága szignifikánsan magasabb volt a dronabinol csoportokban, míg a hányinger, az álmoság és a fáradtság esetében nem volt megfigyelhető szignifikáns különbség. A szédülés és a szájszárazság mindkét gyógyszer alkalmazása esetén gyakori. Bár a kannabinoidok mellékhatásprofilját klinikailag nem hasonlították össze az irányelvek által ajánlott terápiákkal, a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a kannabinoidok előny-kockázat aránya nem tűnik rosszabbnak. A dronabinol vagy a nabilon mellékhatásait összehasonlítható és egységesebb végpontokkal vizsgáló, megfelelő betegmértű, magas színvonalú vizsgálatok lehetővé tennék e vegyületek biztonsági profiljának kisebb torzítási kockázattal történő értékelését. Továbbá az azonos vagy hasonló mellékhatásokról beszámoló, könnyen csoportosítható és e gyógyszerek különböző dózisaikhoz kapcsolódó, jelentős számú vizsgálat lehetővé tenné a mellékhatások dóziszfüggőségének értékelését.

A kannabinoidokat nemcsak gyógyszerként, hanem étrend-kiegészítőként is széles körben alkalmazzák. A legnépszerűbb a CBD, amelyet számos gyógyhatása miatt népszerűsítene, azonban csak néhány alkalmazása bizonyított. A szájon át történő alkalmazásra szánt CBD-tartalmú termékek túlnyomó többsége a nem szabályozott termékek közé tartozik. Ismeretlen kockázataik miatt - főként a CBD-fogyasztás hosszú távú hatásairól szóló információk és a CBD toxicitására vonatkozó megbízható adatok hiánya miatt - a hatóságok korlátozó álláspontot képviselnek, és nem ajánlják fogyasztásra ezeket a termékeket. A toxicitással és a CBD-vel kapcsolatos káros hatásokkal összefüggő bizonytalanságot a közelmúltban végzett klinikai vizsgálatok ellentmondásos adatai is megerősítik, azonban más,

azonos dózissal végzett klinikai vizsgálatokban nem figyelték meg ezeket a nemkívánatos eseményeket. A bejelentett adatok alátámasztják az FDA figyelmeztető leveleinek aggodalmait, amelyek szerint a CBD biztonságos dóziséát még nem ismert, ezért bármilyen dózisban való alkalmazása nem biztonságos.

A CBD-tartalmú étrend-kiegészítők vagy élelmiszerek másik lehetséges kockázati forrása a termékek összetételével kapcsolatos bizonytalanság lehet. Általában három fő CBD-készítménytípus létezik: teljes spektrumú CBD, széles spektrumú CBD és CBD-izolátum termékek. Az ezekben a termékekben a CBD mellett a nem pszichoaktív fitokannabinoidok kockázata is ismeretlen, mivel hosszú távú fogyasztásuk toxicitásáról vagy biztonságosságáról nincsenek adatok. Egy tanulmány, amely a nem szabályozott CBD-tartalmú termékek THC-szennyezettségét vizsgálta, kimutatta, hogy a THC-mentes címkével ellátott termékek fogyasztása nem szándékos THC fogyasztáshoz és a THC-hez köthető mellékhatások megjelenéséhez vezethet.

A különböző termékek CBD-tartalmát több kutatócsoport is elemezte a címkézés pontosságának megállapítása érdekében. Egy Dél-Afrikában végzett elemzés kimutatta, hogy a vizsgált termékek mindössze 7,5%-ának ($n=3/40$) CBD-tartalma esik a címkén szereplő 90% és 110% közé, míg két olaj esetében a címkén szereplő CBD-tartalom 27,48% és 49,42%-kal magasabb a címkén feltüntetett mennyiségtől. Az Egyesült Államokban végzett vizsgálatban 84 terméket vásároltak online. E termékek 30,95%-a volt pontosan címkézve ($n=26/84$), és 42,85%-a a termékeknek több CBD-t tartalmazott, mint amennyit a címkén állítottak ($n=36/84$). Az étrend-kiegészítők szabályozásában olyan azonosított problémákkal találkozunk, amelyek túlmutatnak az e-cigarettek szabályozásának hiányosságain, és ezt a kutatásunk is megerősítette. Az étrend-kiegészítők nem szigorú jogi szabályozása az EU-ban és Magyarországon is lehetőséget ad a rossz minőségű vagy nem megfelelően ellenőrzött termékek megjelenésére. A magyarországi CBD-tartalmú termékek vizsgálata során eltérő minőségű termékeket sikerült azonosítani. A címkézés pontosságában általában nagy eltérések tapasztalhatók. Az általunk elemzett termékek adatai nagy eltérést mutattak az árban és a forgalmazók weboldalain feltüntetett jótékony hatások tekintetében. Az általunk kidolgozott analitikai módszer figyelembe vette az oszlopgyártók különböző honlapjain található ajánlásokat és a szakirodalomban található adatokat. Ez a validált módszert könnyen alkalmazható, robusztus és megbízhatónak tekinthető. Az UV-detektálás azonban korlátozza a minor kannabinoidok kvantálását a termékekben. Ebből a szempontból a minor kannabinoidok analízisére tömeg-spektrometriás detektálás alkalmasabbnak bizonyul.

Az általunk alkalmazott UHPLC-UV analitikai módszer alkalmas volt a CBD-tartalmú étrend-kiegészítők és kenderolajok CBD tartalmának mérésére. A további analitikai vizsgálatok és a fogyasztói attitűd mélyebb megértése biztonságosabb alkalmazásokhoz és jobb minőségellenőrző analitikai módszerekhez fejlesztéséhez vezethet. Az eredményeink alapján kijelenthetjük, hogy a vizsgált kendermagolaj termékek nem tartalmaznak fitokannabinoidokat. Továbbá, a vizsgált étrend-kiegészítők címkézése többnyire nem volt pontos, és nem rendelkeztek egyértelmű leírással a CBD eredetéről és az esetleges fitokannabinoid-tartalomról sem. Tanulmányunk további bizonyítékokat szolgáltat arra, hogy a CBD-tartalmú étrend-kiegészítők biztonságosságának kérdésével a hatóságoknak foglalkozniuk kell, és indokolt a szigorú szabályozás fenntartása.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni őszinte köszönetemet és hálámat témavezetőimnek Prof. Dr. Csopor Dezsőnek és Dr. Kiss Tivadarnak, hogy szakmai iránymutatásukkal és tudásukkal, idejük feláldozásával támogattak és segítettek doktori munkámat. Biztatásuk, bátorításuk és kitartó munkájuk nélkül nem készülhetett volna el a disszertáció.

Hálásan köszönöm Prof. Dr. Szakonyi Zsoltnak a nem szűnő támogatását és azt, hogy lehetőséget biztosított számomra, hogy elkezdhessem diákköri kutatómunkámat a Gyógyszerkémiai Intézetben. Az ő tanácsai és támogatása nélkül nem választottam volna a tudományos pályát.

Külön köszönetet szeretnék mondani Dr. Czégény Zsuzsannának és kutatócsoportjának a pirolízis vizsgálatok elvégzéséért, továbbá Prof. Dr. Varró Andrásnak és kutatócsoportjának a farmakológiai vizsgálatokért, Dr. Fittler Andrásnak és munkatársainak a termékanalízis vizsgálatokért és értékes meglátásaiért, Dr. Hegyi Péternek és kutatócsoportjának a metaanalízis vizsgálatokban nyújtott közreműködésükért és hogy statisztikai szakértelmükkel támogatták munkámat.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Hohmann Juditnak és Prof. Dr. Hunyadi Attilának, mint a Farmakognóziai Intézet vezetőinek, akik lehetőséget biztosítottak számomra, hogy tudományos munkámat az intézetben végezhessem.

Hálás vagyok a Farmakognóziai Intézet valamennyi kedves munkatársának, szeretett kollégáimnak a támogatásukért és hasznos tanácsaikért; különösképpen köszönöm Prof. Dr. Szendrei Kálmánnak, Dr. Vasas Andreának, Dr. Rédei Dórának, Dr. Veres Katalinnak, Dr. Tóth Barbarának, Dr. Hajdú Zsuzsannának, Háznagyné Dr. Radnai Erzsébetnek.

Nem lehetek elég hálás a soha nem szűnő bátorításért és támogatásáért, amelyet az évek során kaptam barátaimtól és doktorandusztársaimtól; mindent köszönök Kovács Balázsnak, Dr. Püski Péternek, Madah Manarnak, Dr. Kerekes Diánának, Dr. Vollár Martinnak, Horváth-Boros Klárának, Horváth Attilának, Dr. Mottaghishah Javadnak, Dr. Dávid Csilla Zsuzsannának, Dr. Háznagy Mártonnak, Dr. Falusi Fanninak, Dr. Topal Leilának, Dr. Pamlényi Krisztiánnak és a Kabay János Szakkollégium mindenkori tagjainak.

Szívből jövő legmélyebb hálámat szeretném kifejezni legfőbb támaszaimnak, feleségemnek, Zsófiának és kislányomnak, Júliának, édesanyámnak és édesapámnak, akiknek hiánya az évek során pótolhatatlan maradt, húgomnak és családjának, nagyszüleimnek, minden családtagomnak és barátomnak. Szeretettel, hálával és áldással adózom Sandy és Jeff DeVriesnek, akik mindig szülői szeretettel támogattak a nehéz időkben, valamint a Pannónia Keresztény Cserediák Program minden tagjának. Tiszteletemet fejezem ki továbbá minden egykori tanárom

és mentorom felé, akik megszerettették velem a természettudományokat és megfelelő alapokat biztosítottak számomra.

A kutatást a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatala támogatta (2021-1.2.6-TÉT-IPARI-MA-2022-00021).

