

Kannabinoidide kättesaadavuse ja kasutamise suurenemise oodatav mõju reproduktiivtervisele

Eva Liisi Ojaveer¹, Ann Metsaots¹, Made Laanpere²

2022. aastal korraldatud Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringus selgus, et kõige sagedamini tarvitatav narkootiline aine Eestis on kanep. Kogu maailmas on suurenenud kannabinoidide (KB) tarvitamine just viljakas eas inimeste seas ning see on tingitud kanepi suurenenud kättesaadavusest, sh selle legaliseerimisest. Seetõttu on oluline teada, kuidas KBdega kokkupuude mõjutab reproduktiivtervist ja seda, kuidas võib KBde kasutamine mõjutada loodet ning lapse arengut. Artikli eesmärk on kokku võtta olemasolev tõendus KBde mõju kohta viljakas eas inimeste reproduktiivtervisele.

EKSO- JA ENDOGEENSED KANNABINOIDID

Kannabinoidid (KB) on keemilised ühendid, mis jaotuvad eksogeenseteks ja endogeenseteks. Eksogeensed KBd saab jagada omakorda fütokannabinoidideks (fKB-d) ja sünteetilisteks kannabinoidideks (sKB-d) (1). fKB-d pärinevad kanepi emastaimest *Cannabis sativa L*, mille alamliigid on *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* (2). KBd leidub rohkesti kanepitaimede õites ja lehtedes (3).

Kõige tuntum fKB-dest on Δ^9 -tetrahydrokannabinool (THC), mis avaldab psühhotroopset mõju ja tekitab sõltuvust KB-retseptori osalise agonismi kaudu (2). Eestis on seadusega lubatud tööstuslikult kasvatada kanepitaimede sorte, mille seemnete THC sisaldus on alla 0,2% (3). Teine tuntud aktiivne KB on kannabidiool (CBD), mis on viimasel paaril aastal sotsiaalmeedias rohkem kõlapinda leidnud ja mida on hakatud lisama toidulisanditesse, toitudesse ja kosmeetikatoodetesse (4). CBD psühhotroopsete ainete nimekirja ei kuulu (3).

Endogeensed kannabinoidid moodustavad kompleksse endokannabinoidsüsteemi, mille roll on tagada sisekeskkonna stabiilsus. Lisaks on sellel oluline roll reguleerida ajus virgatsainete kaudu erutust ja pidurdust, moduleerida aju plastilisust ja arengut. Neid sünteesitakse vastavalt organismi vajadusele oomega-6 (ω -6) ja oomega-3 (ω -3) polüküllastumata rasvhapete produktidest (1). Kaks kõige rohkem uuritud

endogeenset kannabinoidi on N-arahhidoonüületanolamiin (AEA; anandamiid) ja 2-arahhidoonüülgütserool (2-AG) (5).

Nii ekso- kui ka endokannabinoidid avaldavad peamiselt oma mõju G-valguga seotud KB-retseptorite KB1 ja KB2 kaudu, endokannabinoidid on nende agonistid (6). Eksogeensete KBde interaktsioon KB-retseptoritega on keeruline ja mitmetahuline, nad võivad neid retseptoreid käivitada ettearvamatult ja intensiivsemalt, olla nende suhtes nii agonistid kui ka antagonistid (5, 7). THC toimed on mõjutatud tarbimise sagedusest ja kogusest (8).

KB1 retseptori aktiveerimine neuronaalse arengu ajal mõjutab rakkude proliferatsiooni, migratsiooni, diferentseerumist. KB1 retseptoreid ekspresseeritakse nii kesknärvisüsteemis kui ka perifeerias, sealhulgas reproduktiivorganites ja -kudedes. KB2 retseptor on tihedalt seotud KB1-ga, seda ekspresseerivad peamiselt hematopoeetilised rakud, neuronid, perifeeriarakud (9). Enamik THC ja selle metaboliitide reaktsioonidest, sealhulgas psühhotroopsed toimed, on vahendatud KB1 retseptori kaudu (8, 9).

Siiani on kõige tavalisem ja kiireim KBde manustamise viis olnud suitsetamine, mille käigus THC imendub süsteemselt. Populaarseks on muutumas toiduainete söömine, kuhu on lisatud THCd. Sel viisil imendub THC seedetrakti kaudu aeglasemalt ning on suurem ületarbimise oht (10). Viimase kahe aastakümne jooksul on kanepitaimede kasvatamise tehnoloogias olnud murrangu-

Eesti Arst 2024;
103(8):373–379

Saabunud toimetusse:
01.04.2024
Avaldamiseks vastu võetud:
29.05.2024
Avaldatud internetis:
23.08.2024

¹ TÜ meditsiiniteaduste valdkonna üliõpilane,
² TÜ Kliinikumi naistekliinik

Kirjavahetajaautor:
Eva Liisi Ojaveer
evaliisi.ojaveer@gmail.com

Võtmesõnad:
kanep, THC,
reproduktiivtervis, rasedus,
kaugmõju lapsele

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst 2023/2024. õppeaasta artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

lised muutused, mis on viinud kanepitaimes suurema THC sisalduseni, mis soosib kuritarvitamist, andes suurema narkootilise efekti (2).

FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

THC ühend vastutab inimkehas peamiste kanepi farmakoloogiliste toimete eest – psühhoaktiivne, analgeetiline, põletikuvastane, spasmolüütiline ja lihaseid lõdvestav toime. THC on KB1 ja KB2 retseptorite osaline agonist. Kõrge seondumisafiinsus KB1 retseptoriga tingib THC ühendi psühhoaktiivsed omadused (7).

THC lühiaegsed mõjud on jäsemete tuimus, peapööritus, hõljumistunne, tähelepanuvõime vähenemine, vaimne segadus, raskused eneseväljenduses, eufooria, südamepekslemine, higistamine, väriseimine, nõrkus (8). THCd peetakse ka peamiseks KBks, mis pikaaegsel tarvitamisel võib kutsuda esile vaimse tervise probleeme, sest THC häirib endokannabinoidsüsteemi toimimist (2).

CBD isoleeriti esimest korda kanepiõlist 1940. aastal. Kuna CBD-l puuduvad THC joovastavad omadused, siis ei ole CBDd peetud psühhoaktiivseks. CBD-l on väga madal afiinsus KB1 ja KB2 retseptorite suhtes, samas on täheldatud ka KB1 retseptorile negatiivset allosteerilist toimet. Neurotransmitterite keerukate radade kaudu on CBD-l potentsiaal moduleerida põletikku ja valu (11). CBD võib mõjuda anksiolüütiliselt ja antipsühhoootiliselt (2).

KANNABINOIDIDE KASUTAMISE SAGEDUS VILJAKAS EAS JA RASEDUSE AJAL

KBde tarvitamise suurenemine on kõige väljendunud viljakas eas inimeste seas. Arvatakse, et KBde legaliseerimine, suurenend kättesaadavus ning ohu tajumise vähesus annab olukorrale hoogu veel juurde (12). Aastal 2022 viidi läbi Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring, milles selgus, et viimase 30 päeva jooksul oli kõige sagedamini tarvitatud narkootiline aine kanep: 16–24aastastest meestest tarvitas seda 9,8% ja sama vanuserühma naistest 10,5% (13). Rasedate hulgas ei ole KBde tarvitamist Eestis uuritud, seega saame vaid oletada tarbimise sagedust viljakas eas inimeste statistikast.

KBde mõju reproduktiivtervisele on vähe uuritud (10). Kõige levinumaks viisiks

KBde tarvitamise uurimisel on anonüümsed küsitlusuuringud. Statistika rasedusaegse KBde tarvitamise kohta muudest allikatest on tõenäoliselt ebatäpne ning alahinnatud, kuna hirm sotsiaalse häbimärgistamise, sotsiaaltöötajate sekkumise või kartus hilisema kinnipidamise ees on suur (12).

Kanadas 2020. aastal läbi viidud uuring näitas, et 5% rasedatest ja 6,3% rinnaga toitvatest naistest tarbis KBd iga päev või iga nädal (14). Norras uuriti rasedate naiste KBde kasutust ja vähem kui 1% uuritud naistest teatas KBde kasutamisest raseduse ajal (15). Kuna teiste riikide uuringud on näidanud suuremat KBde kasutust, arvavad Norra uurijad, et naised võivad nende kasutamist alateatada või olid vastajad kõrgemast sotsiaalmajanduslikust rühmast võrreldes üldrahvastikuga (15).

Kanada andmetel olid sagedamini rasedus- või imetamisperioodil KBd tarvitanud naised madalama haridustasemega, kogenud lähisuhtevägivalda, vaimse tervise probleemidega, üksikvanemad või suhtes, kus ka partner tarvitas KBd (16). Naised, kes kasutavad KBd, kipuvad suurema tõenäosusega kasutama lisaks teisi uimastavaid ja sõltuvust tekitavaid aineid nagu tubakas, alkohol ja teised narkootikumid, mis võivad üksteise toimet võimendada (10).

Ameerika Ühendriikides korraldatud uuringus selgus, et vaid 36% rasedatest, kellel tuli laboratoorne kinnitus THC olemasolu kohta organismis, oli eelnevas küsimustikus tunnistanud KBde tarvitamist (16). California osariigi uuringus leiti, et uriini toksikoloogiline uuring tuvastab rohkem prenataalset KB kasutamist kui patsiendi iseteatamine, vastavalt 4,9% ja 2,5% (17). Samas uuringus leiti, et KB tuvastamine toksikoloogiliste testidega on oluliselt tundlikum (65,8%) kui patsiendi iseteatamise tundlikkus (33,9%). Lisaks kirjeldati, et uriini toksikoloogilise uuringu puudujäägiks on väiksem tundlikkus vähese KB kasutamise tuvastamisel raseduse ajal. Tundlikumad testid on mekooniumi või nabaväädi homogeniseeritud materjali uuring (17). Samuti on puuduliku statistika põhjuseks see, et KBd tarvitavad rasedad naised ei pruugi teadlikult naistearsti ega ämmaemanda vaatevälja sattuda (18).

Viimastel aastatel on üha rohkem levinud valearvamus, et KBd on ohutud ja võivad leevendada rasedusaegseid sümptomeid nagu hommikune iiveldus, oksendamine,

ärevus. Ameerika Ühendriikide Colorado osariigis 2017. aastal korraldatud uuringus tunnistas 63% naistest KBde tarvitamist raseduse ajal, et leevendada ärevushäireid, depressiooni ja valu (16). 2020. aastal Kanadas läbi viidud uuringus selgus, et KBd tarvitati raseduse ajal rasedusaegsete sümptomite leevendamiseks. Neist 22,6% ja 30,4% uskusid, et KBde tarvitamine raseduse ajal ja rinnaga imetamise perioodil ei ole ohtlik, või polnud nad ohtudest teadlikud. Uuring viidi läbi anonüümse veebiküsitlusega, KBde tarvitamist uriiniproovidega ei kinnitatud (14). Ameerika Ühendriikides läbi viidud uuringus tunnistasid rasedad, et nad üritasid vähendada rasedusaegset KBde tarvitamist potentsiaalsete riskide tõttu lootele. Teisalt arvasid rasedad, et KBd on ohutumad kui arsti väljakirjutatud ravimpreparaadid, sest tegu on loodusliku taimega (16).

MÕJU MENSTRAAALSÜKLILE JA VILJAKUSELE

Reproduktiivsüsteemi toimimisel on peamine roll hüpotalamusel, mis reguleerib ajus hüpofüüsi hormoonide eritumist (19). KBde tarvitamine võib häirida menstruaalsüklit ja põhjustada anovulatoorseid tsükleid hüpotalamuse-hüpofüüsi-munasarja (HPO) telje kaudu. THC supresseerib gonadotropiini vabastava hormooni (GnRH) ja türeotropiini vabastava hormooni (TRH) vabanemist hüpotalamusest. See takistab omakorda prolaktiini ja gonadotropiinide ehk luteiniseeriva hormooni ja folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) sekretsiooni hüpofüüsi eesmisest osast. Gonadotropiinid on olulised menstruaalsükli regulatsioonis, reguleerides munasarjade folliikulite küpsemist, kutsudes esile ovulatsiooni ning stimuleerides östradiooli ja progesterooni tootmist (19). Reproduktiivsüsteemis on nii KB1 kui ka KB2 tüüpi retseptoreid, mille kaudu avaldavad eksogeenselt saadud KBd oma mõju (12).

Pikemas perspektiivis võivad välja kujuneda püsivad ovulatsioonihäired ja sellest omakorda probleemid viljastumisel. On leitud, et KBde tarvitamine (kolme kuu jooksul 1–3 korda) tingis follikulaarfaasi pikendamise (3,5 päeva) ja sellega ka ovulatsiooni hilinemise. Mõõdukal või kroonilisel KBde tarvitamisel (s.t vähemalt 3 korda nädalas 6 kuu jooksul) märgati sagenenud anovulatoorseid tsükleid ja/või luteaalfaasi

lühenemist kuni 11 päeva. Mõlema uuringu puhul märgiti, et valimi suurus oli väike ning ei kontrollitud KBde kogust ega muude ainete samaaegset tarbimist (19).

Naised, kes manustasid KBd aasta jooksul enne rasestumist, kogesid kaks korda sagedamini probleeme viljatusega, mis oli peamiselt tingitud ovulatoorsest düsfunktsioonist. Viljakuse vähenemist täheldati vaatamata vahekordade suurenenud sagedusele. Samuti leiti, et naistelt, kes suitsetasid KBd aasta enne kehavälise viljastamise protsessi, saadi 25% vähem ootsüüte ja 28% vähem ootsüüte viljastati (10).

Prolaktiini sekreteeritakse hüpofüüsi eesosas ning prolaktiini sekretsiooni reguleerib dopamiin negatiivse tagasisidestusmehhanismiga (20). KBde mõju prolaktiini tasemele kehas on ebaselge. Mitmed uuringud toovad välja vastuolulisi tulemusi, kus KBd teatud uuringurühmas kas põhjustavad hüperprolaktineemiat või hoopis hüpoprolaktineemiat. Kliinilises uuringus selgus, et üle 1,8% THC sisaldusega kanepi suitsetamine follikulaarfaasis tõstis luteiniseeriva hormooni ja prolaktiini taset (19). Samas on oluline hüperprolaktineemia ja galaktorröa diferentsiaaldiagnostikas mõelda KBde kroonilisele ja pikaajasele tarvitamisele (21).

MÕJU MEESTE REPRODUKTIIVSÜSTEEMILE

Ka meeste organismis on täheldatud KBde tarvitamisel hormonaalseid muutusi. Olulisemad neist on östradiooli (E2) taseme langus ja aromataasi funktsiooni häirumine. Kuigi uuringutes on selgunud, et THC ega CBD ühenditel ei ole pro- ega antiöstrogeenset efekti, võivad eelnimetatud ühendid sekkuda suguhormoone metaboliseeriva tsütokroom P450 metabolismi. Proöstrogeenset toimet seostatakse kliiniliselt günekomastiaga (22).

Meestel on kõrgemat prolaktiini taset seostatud viljatusega – kahjulik mõju spermatogeneesile ja pulseeriva GnRH vabanemise pärssumisele (22). Aju KB1 retseptor on ekspresseeritud hüpotalamuse dopaminergiliste retseptorite läheduses ja arvatakse, et THC manustamine võib esile kutsuda dopamiini suurema vabanemise läbi negatiivse tagasisidestusmehhanismi (22). Ka meeste organismis varieerub prolaktiini tase KBde tarvitajatel, see tähendab, et võib tekkida kas hüper- või hüpoprolaktineemia

või prolaktiini taseme muutumatus (22). Võimalik on ka luteiniseeriva hormooni ja FSH taseme langus KBde kroonilistel tarvitajatel (23). Meesorganismis on luteiniseerival hormoonil oluline roll toetada testosterooni sekretsiooni *testis*'test (24).

Taanis viidi läbi uuring, kus olid vaatluse all vabatahtlikud noormehed, kes pidid läbima tervisekontrolli sõjaväe sobivuse hindamiseks ja olid nõus loovutama spermat. Uuringus selgus, et KBd rohkem kui kord nädalas tarvitanud meeste spermatoosidide kontsentratsioon spermas oli 28% madalam võrreldes nende meestega, kes polnud kunagi KBd tarvitanud. Lisaks on eri riikide uuringutes leitud, et KBd võivad tekitada spermatoosidide liikuvuse häireid, sperma abnormaalset morfoloogiat ja läbi oksüdatiivse stressi munandite atroofiat. Hormonaalne düsbalanss võib sõltuda KBde tarvitamise sagedusest, annusest ja kestusest. Samas ei pruugi kõikidel KBde tarvitajatel eelnimetatud muutusi tekkida (23).

KANNABINOIDIDE MÕJU RASEDUSELE

KBd võivad mõjutada hormonaalset regulatsiooni ka raseduse ajal. KBd ja nende metabolismi kõrvalproduktid läbivad platsentat ja jõuavad loote vereringesse. Loomkatsetes on leitud, et THC jõuab loote plasmasse 15 minuti jooksul peale ema kokkupuudet KBdega. THC püsib kudedes kauem ning seetõttu jaotub organismis ulatuslikult kõrge lipofiilsuse tõttu (12). Inimorganismis on pärast raseda KBde tarvitamist THC kontsentratsioon loote veres ligikaudu üks kolmandik kuni üks kümnendik ema veres leiduvast THCst (25).

Endokannabinoidsüsteem on ka platsentas, kus sellel on oluline roll trofoblasti diferentseerumisel ja loote arengus (vt joonis 1). THC võib häirida platsenta arengut ning põhjustada selle düsfunktsiooni. Võimalikeks tagajärgedeks on enneaegne sünnitus ja platsenta irdumine (10). KBdega kokkupuude suurendab emakaarteri resistentsusindeksit, mis toob kaasa platsenta verevarustuse takistuse suurenemise. See võib tekitada hapniku ja toitainete vähenenud transporti, mis võib omakorda põhjustada loote elundite ja närvisüsteemi arengu mahajäämist (25). Inimestel läbi viidud uuringus selgus, et THC tase naba- väädi vereproovides oli 3 kuni 6 korda madalam kui samal ajal võetud ema veres

(10). KBd suurendavad ka platsentaarbarjääri läbilaskvust farmakoloogiliste ja teiste narkootiliste ainete suhtes (25).

MÕJU LOOTELE JA VASTSÜNDINULE

Hiljutises metaanalüüsis, kus uuriti seost emakasisese KBdega kokkupuute ja negatiivse neonataalse tulemi vahel, leiti, et raseduse ajal KBd tarvitanud emadel oli kõige sagedasem perinataalne probleem loote madal sünnikaal (vt joonis 1). Tõenäosus enneaegseks sünnituseks või madala sünnikaaluga lapse sünniks oli vastavalt 1,68 ja 2,6 korda suurem. Samuti oli 2,51 korda suurem tõenäosus, et vastsündinu võib sattuda terviseprobleemide tõttu intensiivraviosakonda (26).

On ka leitud, et keskmine Apgari skoor esimesel minutil on KBd tarvitanud emade vastsündinute seas madalam, samas 5. minuti Apgari skooris suuri kõrvalekaldeid valimite vahel ei leitud (18). Sama metaanalüüsi põhjal on leitud, et vastsündinute surmajuhtumite, sealhulgas imikute äkksurma sündroomi risk aasta jooksul ei ole suurenenud (26). THC ei toimi klassikalise teratogeenina, üsasisene kokkupuude KBga ei põhjusta tavaliselt kaasasündinud sünnidefekte (9). Enamikus uuringutes pole uuritud geneetilisi segavaid tegureid, ilma milleta on keeruline otsustada, kas teatatud kõrvalekalded on tingitud KBdest või geneetilisest eelsoodumusest (26).

Uuringutes on täheldatud viiteid vastsündinu narkootilisele võõrutussündroomile. Raseduse ajal mõõdukalt või rohkesti KBd tarvitavate naiste vastsündinutel võib esineda sünnituse järel lihasvärinaid ja halvem kohanemine visuaalsele stiimulile. Need käitumuslikud häired võivad näidata kokkupuutejärgseid kesknärvisüsteemi funktsionaalseid muutusi. Lõpetades KBde tarvitamise või vähendades seda, väheneb risk vastsündinu narkootilise võõrutussündroomi tekkeks (9). KB ja tubaka kooskasutamine raseduse ajal suurendab potentsiaalselt riske vastsündinule. On leitud, et väike sünnikaal, haiglaravi vajadus ja loote surma tõenäosus ühe aasta jooksul pärast sündi seoses sünnieelse KBde kasutamisega oli suurem imikute seas, kelle emad tarvitasid lisaks tubakat (27).

Raseduse ajal KBdega kokkupuudet on seostatud ka muutustega vastsündinute ajukoore aktiivsuses, mis on seotud füsio-

loogilise aktivatsiooni ja unetsükliatega. Vastsündinute une ajal tehtud elektroentsefalograafia (EEG) uuringus leiti, et üsasisene kokkupuude KBdega oli seotud keha liigutuste suurenemise ja mitte-REM-une lühenemisega. Sarnaseid unehäireid registreeriti ka samadel lastel kolmeaastaselt tehtud EEG-l (9).

MÕJU LAKTATSIOONILE

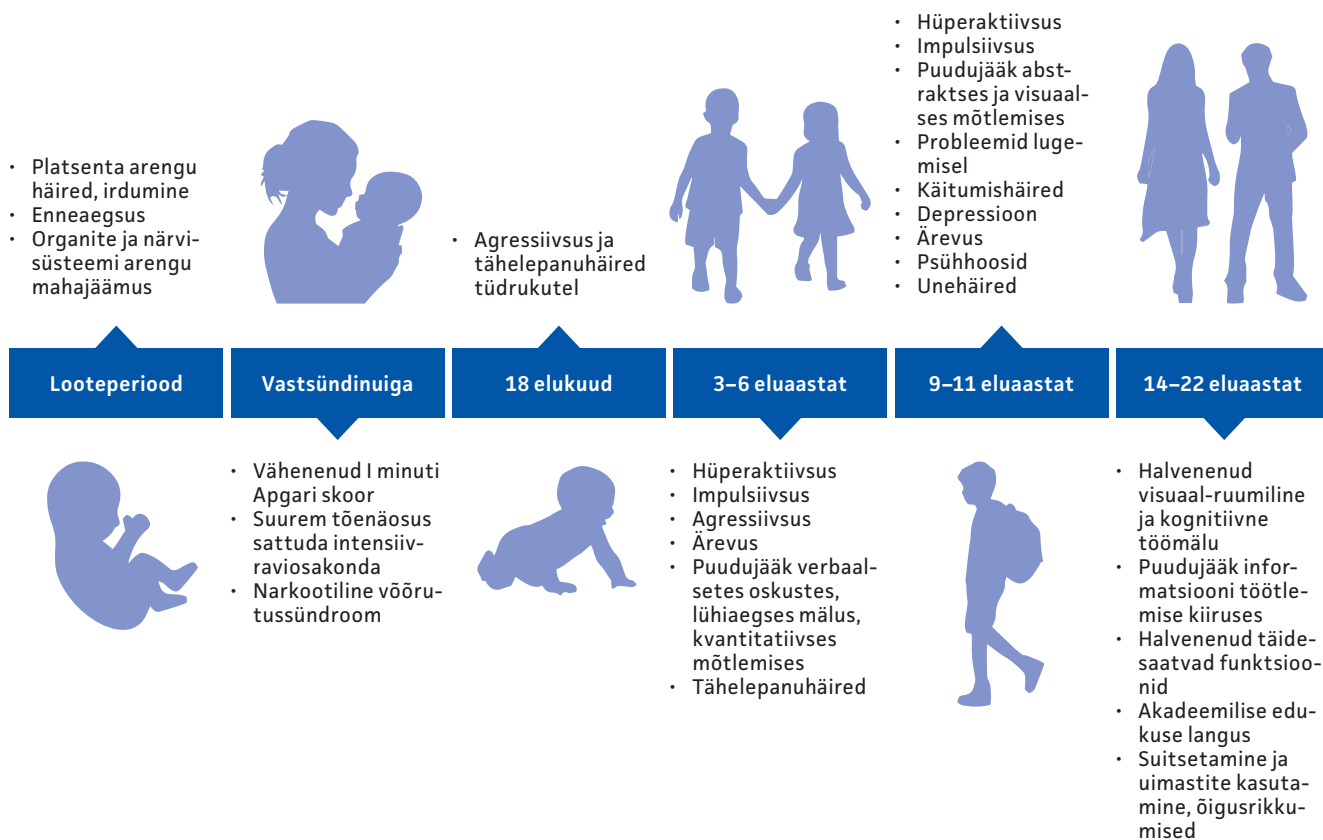
Andmed THC farmakokineetika ja teiste KBde komponentide kohta inimese rinnapiimas on piiratud. THC kõrge lipofiilsuse ja madala molekulmassi tõttu kandub THC kergesti üle rinnapiima (25). KB suitsetamisel on näidatud, et THC tase saavutab rinnapiimas maksimumi üks tund pärast sissehingamist ja jääb tuvastatavaks kuus päeva pärast manustamist (10). Uuringud on näidanud, et KBd suitsetavate rasedate naiste rinnapiimas võib THC kontsentratsioon olla kuni 7,5 korda suurem kui vereplasmas (25).

Ameerika Ühendriikide Colorado osariigi uuringus vaadeldi emade KBde tarvitamist, kus selgus, et naistest, kes olid

mingil eluetapil KBd tarvitanud, jätkas 18% imetamisperioodil tarvitamist (25). KB kasutamise mõjud imetamise ajal on ebaselged ja vastuolulised (25). Rinnapiima kaudset ekspositsiooni KBdega on seostatud imikueas vähenenud motoorse arenguga, samas on ka uuringuid, kus pole motoorsetes ja vaimsetes oskustes uuringurühmade vahel erinevusi leitud. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ja American Academy of Pediatrics (AAP) soovivad naistel vältida nii THC kui ka CBD mis tahes vormis kasutamist imetamise ajal (28). Mõned kliinilised juhendid soovivad jätkata rinnaga toitmist, teised soovivad KB tarbimise täielikku lõpetamist imetamise ajal (25). Ühtsed ja tõendus põhised soovitused KB kasutamise kohta imetamise ajal on vajalikud.

MÕJU LAPSE ARENGULE

Endokannabinoidsüsteem osaleb lapse aju arengus nii pre- kui postnataalselt (vt joonis 1). Inimese lootel on KB1 retseptor funktsionaalne alates 19. rasedusnädalast (29). Emakasisene KBdega kokkupuude



Joonis 1. Üsasisese kannabinoididega kokkupuute mõju lapsele (10, 16, 25, 26).

häärib loote aju normaalset arengut, võivad esineda muutused kesknärvisüsteemi funktsioonides (10, 29). Kokkupuude KBdega aju küpsemise perioodil võib mõjutada mitmete neurotransmittersüsteemide arengut ja funktsioone – eelkõige katehoolamiinergilisi, serotonergilisi, GABAergilisi, glutamaatergilisi ja opioidergilisi süsteeme. Võivad tekkida kesknärvisüsteemi muutused, mis ei pruugi sünnihetkel olla tuvastatavad (29). Üsasisene KBdega kokkupuude mõjutab peamiselt neurokognitiivseid aspekte, mis on seotud täidesaatvate funktsioonidega. Samuti esineb suurema tõenäosusega vaimse tervise probleeme nagu depressioon, ärevus, eksternaliseerimise spektri kui ka autismispektri häired noorukieas (9, 10, 26).

Kuni kolmeaastastel lastel ei leitud suuri muutusi närvisüsteemi ja kognitiivsete võimete arengus. Uurides sama vanuserühma käitumise ja psühhiaatriliste häirete suhtes, leiti viiteid suurenenud agressiivsusele ja tähelepanuhäiretele 18 kuu vanuste tüdrukute seas. 4–8aastastel lastel, kellel oli prenataalne kokkupuude KBdega, leiti kognitiivse arengu häireid, mis hõlmasid peamiselt tähelepanu ja verbaalset mõtlemist. Lisaks leiti viiteid halvenenud mälule ja kvantitatiivsele mõtlemisele ning madalamale intelligentsuskvoodile ehk IQ-le (ingl *intelligence quotient*). Käitumises ja psühhiaatrilistes kõrvalekalletes leiti seoseid järgmiste häirete ja seisunditega: suurenenud agressiivsus, ärevus, hüperaktiivsus ja eksternaliseerimise spektri häired (26).

Noorukieas on üsasisest KB kokkupuudet seostatud abstraktse ja visuaalse mõtlemise, keskendumise, õppimisvõime ja mälu vähenemisega ning depressiooni, impulsiivsuse, hüperaktiivsuse ja kuritegevuse suurenemisega. Häireid täidesaatvates funktsioonides on leitud varajases täiskasvanueas. Funktsionaalse magnetresonantstomograafia (fMRI) abil on leitud, et perinataalse KB kokkupuute järel esines 18–22aastastel noortel halvenenud neuronaalne tegevus visuaal-ruumilises töömälus (25).

Noorukitel on üsasisese kokkupuute järel suurenenud oht depressiooni ja psühhooosi tekkeks. Rasedusaegne THC seondumine KB1 retseptoriga muudab dopamiini ja opioidide neurotransmittersüsteemide arengut ajupiirkondades, mis reguleerivad

tasu ja motivatsiooni, suurendades tõenäosust tulevikus sõltuvushäirete tekkeks ning uimastite tarbimiseks (25).

SOOVITUSED TERVISHOIUTÖÖTAJATELE

Uuringud on näidanud, et naised ei tugine ainult tervishoiutöötajatelt saadud informatsioonile, vaid koguvad teiste kogemusi, nõuandeid sõpradelt ja pereliikmetelt ning teevad otsinguid internetis. Lisaks võivad naised otsida nõu ka otse KBd müüvate poodide töötajatelt (28).

Tasakaaluks on tervishoiuteenuse pakkujatel raseduse ajal hea võimalus pakkuda nõuandeid ja infot KB võimalike terviseriskide kohta. Eestis on rasedate hõlmatud arstiabiga väga kõrge ja vaid üksikud naised ei satu tervishoiutöötaja vaatevälja. Emadushoolduse visiitide käigus saab uurida KB tarbimise põhjuseid, et leida ka need naised, kes tarbivad neid just rasedusega seotud sümptomite leevendamiseks, ning pakkuda alternatiivseid ja ohutuid lahendusi (26). Lisaks on võimalus pakkuda sõltuvushäire ravi.

ACOG soovitab küsitleda kõiki naisi enne rasestumist ja varases rasedusjärgus KBde kasutamise kohta. Kui naised tunnistavad nende tarvitamist, siis tuleb nõustada neid potentsiaalsete negatiivsete tervisemõjude suhtes ja anda soovitus KBde tarvitamine lõpetada. Kuna puuduvad piisavad andmed KBde mõju kohta imetamisele, soovitatakse KBde kasutamist imetamise ajal vältida (30). Kindlasti tasuks ka Eestis rutiinselt raseduse ajal küsida just kannabinoidide kohta ja mitte nimetada uimasteid üldiselt.

KOKKUVÕTE

Vaatamata KBde tarbimise leviku suurenemisele viljakas eas inimeste seas on siiani teave nende ohutuse ja mõjude kohta piiratud. Senised uuringud on näidanud, et KBd võivad põhjustada anovulatoorseid menstruaaltsükleid, probleeme viljastumisel, raseduse ajal platsenta düsfunktsiooni ja meestel sperma kvaliteedi halvenemist. Üsasisese kokkupuute järel on võimalik neurokognitiivsete ja psühhiaatriliste häirete teke lapse hilisemas elus. Rahvusvahelised erialaseltsid soovivad raseduse ajal ja laktatsiooniperioodil vältida igasugust kokkupuudet KBdega, mistõttu on oluline roll viljakas eas inimeste nõustamisel ja teadlikkuse tõstmisel. Tervishoiutöötajatel

on võtmeasukoht patsientide harimisel ohtudest, mis võivad kaasneda KBde kasutamise raseduse ja imetamise ajal, ning toetamisel tervislikumate valikute tegemisel sellel eluperioodil.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

Increased availability and use of cannabinoids - what is the expected impact on reproductive health?

Eva Liisi Ojaveer¹, Ann Metsaots¹, Made Laanpere²

The most used narcotic substance in Estonia is cannabis, particularly among individuals of fertile age. The effects of cannabinoids on reproduction are under-researched, as conducting human trials, especially on pregnant individuals, is challenging and ethically sensitive. Therefore, results obtained from animal studies are used, making it difficult to draw definitive conclusions. Existing evidence suggests a negative impact of cannabis on both female and male reproductive health. Cannabinoids can cross the placenta and enter breast milk. Furthermore, intrauterine exposure to cannabinoids has been associated with adverse effects on fetal and post-fetal long-term health. Smoking cannabis during pregnancy can significantly affect fetal brain activity and nervous system development, potentially leading to adverse consequences for child development and brain function. Healthcare providers play an important role in providing guidance and information on the potential health risks of cannabinoids to reproductive health during pregnancy and breastfeeding, and in encouraging individuals of reproductive age to abstain from cannabinoids consumption.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Haring L, Vasar E. Laiendatud endokannabinoidsüsteem ning kannabinoidide mõju noore inimese ajutegevusele. *Eesti Arst* 2021;100:157–65.
- World Drug Report 2019. United Nations publication, Sales No. E.19.XI.8.
- Kanepi ekstraktid ja kannabidiool (CBD). Viimati muudetud septembris 2019. Veterinaar- ja toiduamet; 2019. <https://pta.agri.ee/media/2237/download>.

- What You Should Know About Using Cannabis, Including CBD, When Pregnant or Breastfeeding. FDA GOV 2019. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-you-should-know-about-using-cannabis-including-cbd-when-pregnant-or-breastfeeding>.
- Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci* 2018;19:833.
- Lu HC, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry* 2016;79:516–25.
- Vučković S, Srebro D, Vujović KS, Vučetić Č, Prostran M. Cannabinoids and pain: new insights from old molecules. *Front Pharmacol* 2018;9:1259.
- Stella N. THC and CBD: Similarities and differences between siblings. *Neuron* 2023;111:302–27.
- Grant KS, Petroff R, Isoherranen N, Stella N, Burbacher TM. Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacol Ther* 2018 Feb;182:133–51.
- Lo JO, Hedges JC, Girardi G. Impact of cannabinoids on pregnancy, reproductive health, and offspring outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2022;227:571–81.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington, DC; 2017.
- Corsi DJ, Murphy MSQ, Cook J. The effects of cannabis on female reproductive health across the life course. *Cannabis Cannabinoid Res* 2021;6:275–87.
- Reile R, Veideman T. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring 2022. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2023.
- Manning S, Drover A. Parental perceptions and patterns of cannabis use during pregnancy and breastfeeding at a Canadian tertiary obstetrics centre. *J Obstet Gynaecol Can* 2020;42:681.
- Gabrielik R, Mahic M, Lund IO, et al. Cannabis use during pregnancy and risk of adverse birth outcomes: a longitudinal cohort study. *Eur Addict Res* 2021;27:131–41.
- Renard J, Konefal S. Clearing the smoke on cannabis: cannabis use during pregnancy and breastfeeding : an update. Ottawa: Canadian Centre on Substance Use and Addiction; 2022.
- Young-Wolff KC, Sarovar V, Tucker LY, et al. Validity of self-reported cannabis use among pregnant females in Northern California. *J Addict Med* 2020;14:287–92.
- Marchand G, Masoud AT, Govindan M, et al. Birth outcomes of neonates exposed to marijuana in utero: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2145653.
- Brents LK. Marijuana, the endocannabinoid system and the female reproductive system. *Yale J Biol Med* 2016;89:175–91.
- Hillard CJ. Endocannabinoids and the Endocrine System in Health and Disease. In: Pertwee RG, ed. *Endocannabinoids*. Cham: Springer International Publishing; 2015: 317–39. (Handbook of Experimental Pharmacology; vol. 23). https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-20825-1_11.
- Rizvi AA. Hyperprolactinemia and Galactorrhea associated with marijuana use. *The Endocrinologist* 2006;16:308–10.
- Teixeira TA, Iori I, Andrade G, et al. Marijuana is associated with a hormonal imbalance among several habits related to male infertility: a retrospective study. *Front Reprod Health* 2022;4:820451.
- Srinivasan M, Hamouda RK, Ambedkar B, et al. The effect of marijuana on the incidence and evolution of male infertility: a systematic review. *Cureus* 2021;13:e20119.
- Lim J, Squire E, Jung KM. Phytocannabinoids, the endocannabinoid system and male reproduction. *World J Mens Health* 2023;41:1–10.
- Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Femenía T, Manzanares J. Cannabis use in pregnant and breastfeeding women: behavioral and neurobiological consequences. *Front Psychiatry* 2020;11:586447.
- Sorkhou M, Singla DR, Castle DJ, George TP. Birth, cognitive and behavioral effects of intrauterine cannabis exposure in infants and children: A systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2024;119:411–37.
- Shi Y, Zhu B, Liang D. The associations between prenatal cannabis use disorder and neonatal outcomes. *Addict Abingdon Engl* 2021;116:3069–79.
- Metz TD, Borgelt LM. Marijuana use in pregnancy and while breastfeeding. *Obstet Gynecol* 2018;132:1198–210.
- Campolongo P, Trezza V, Ratano P, Palmery M, Cuomo V. Developmental consequences of perinatal cannabis exposure: behavioral and neuroendocrine effects in adult rodents. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;214:5–15.
- Marijuana Use During Pregnancy and Lactation. Committee Opinion No. 722. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017;130:e205–9.

¹ Student, Faculty of Medicine, University of Tartu,
² Woman's Clinic, Tartu University Hospital, Estonia

Correspondence to:
Eva Liisi Ojaveer
evaliisi.ojaveer@gmail.com

Keywords:
cannabis, THC, reproductive health, pregnancy, long-term effects on the child