

Studi Tentang Efektivitas Cannabinoid Pada Ganja Dalam Pengobatan Epilepsi "Review Artikel"

Indriyani^{1*}, Anggi²

^{1,2}Universitas Singaperbangsa Karawang

Email: indryn099@gmail.com^{1*}

Abstrak

Ganja telah digunakan selama berabad-abad untuk mengobati kejang. Laporan penelitian terbaru mengumpulkan data model hewan, dan wawasan mekanik menunjukkan ketertarikan pada terapi antiepilepsi berbasis ganja. Dalam studi ini ditinjau pemahaman tentang sistem endocannabinoid, mengkarakterisasi efek pro- dan antikonvulsif dari cannabinoid [Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) dan cannabidiol (CBD)], dan menyoroti bukti ilmiah dari uji pra-klinis dan klinis cannabinoid pada epilepsi. Kemudian dibahas hasil dari studi multisenter baru, label terbuka menggunakan CBD pada populasi dengan epilepsi yang resistan terhadap pengobatan. Secara keseluruhan dilakukan studi tentang cannabinoid dalam epilepsi dan memandu studi sains dan klinis dasar di masa depan. Cannabidiol (CBD) adalah salah satu phytocannabinoids terkemuka yang ditemukan di Cannabis sativa, membedakan dari Δ 9-THC yang sifatnya antipsikotik. CBD adalah obat multi-target yang sifat anti-kejang seharusnya tidak bergantung pada reseptor endocannabinoid CB1 dan terkait dengan beberapa mekanisme yang mendasari, seperti antagonisme pada reseptor GPR55, senyawa adenosin, aktivasi reseptor 5HT1A dan modulasi tingkat kalsium intraseluler. Sebuah formulasi dari CBD yang dimurnikan, berasal dari tumbuhan baru-baru ini telah dilisensikan sebagai pengobatan tambahan untuk sindrom Dravet (DS) dan sindrom Lennox-Gastaut (LGS), sementara saat ini sedang diselidiki pada kompleks sklerosis tuberous. Persetujuan badan pengatur diberikan berdasarkan empat uji klinis acak tersamar ganda, terkontrol plasebo, dan acak (RCT) pada 154 pasien DS secara keseluruhan dan 396 pasien LGS, menerima BID CBD 10 atau 20 mg / kg / hari sebagai pengobatan aktif. Titik akhir primer (pengurangan frekuensi kejang bulanan) dipenuhi oleh kedua dosis CBD. Sebagian besar pasien melaporkan efek samping (AntiEpilepsi), umumnya dari ringan hingga sedang dan sementara, yang terutama terdiri dari mengantuk, sedasi, penurunan nafsu makan, diare dan peningkatan kadar aminotransferase, yang terakhir hanya didokumentasikan pada subjek yang menggunakan terapi valproat bersamaan dengan interaksi antara CBD dan clobazam karena penghambatan CYP2C19, mungkin berkontribusi pada beberapa Antiepilepsi, dengan efek samping mengantuk yang meningkatkan efektivitas klinis Cannabidiol.

Kata kunci : *Cannabis, Cannabinoid, Cannabidiol, Epilepsi, Review*

Abstract

Cannabis has been used for centuries to treat seizures. Recent research reports collect animal model data, and mechanical insights show interest in cannabis-based antiepileptic therapies. This study reviews the understanding of the endocannabinoid system, characterizes the pro- and anticonvulsive effects of cannabinoids [Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD)], and highlights scientific evidence from pre-clinical and clinical trials of cannabinoids in epilepsy. We then discuss results from a new, open-label, multicenter study using CBD in a population with treatment-resistant epilepsy. Overall the study of cannabinoids in epilepsy is conducted and guides future basic scientific and clinical studies. Cannabidiol (CBD) is one of the leading phytocannabinoids found in Cannabis sativa, distinguishing it from 9-THC which is

antipsychotic. CBD is a multi-target drug whose anti-seizure properties should not depend on the endocannabinoid CB1 receptor and is associated with several underlying mechanisms, such as antagonism at the GPR55 receptor, adenosine compounds, activation of 5HT1A receptors and modulation of intracellular calcium levels. A formulation of purified, plant-derived CBD has recently been licensed as an adjunct treatment for Dravet syndrome (DS) and Lennox-Gastaut syndrome (LGS), while currently being investigated in tuberous sclerosis complex. Regulatory approval was granted based on four randomized, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials (RCTs) in 154 DS patients overall and 396 LGS patients, receiving BID CBD 10 or 20 mg/kg/day as active treatment. The primary endpoint (reduction in monthly seizure frequency) was met by both doses of CBD. Most of the patients reported side effects (AntiEpilepsy), generally of mild to moderate and transient, consisting mainly of drowsiness, sedation, decreased appetite, diarrhea and increased aminotransferase levels, the latter of which was only documented in subjects taking concomitant valproate therapy. The interaction between CBD and clobazam, possibly due to inhibition of CYP2C19, may contribute to some of the AEs, particularly drowsiness, but also to the clinical effectiveness of CBD.

Keywords: *Cannabis, Cannabinoids, Cannabidiol, Epilepsy, Review*

PENDAHULUAN

Sejarah penggunaan tanaman Ganja oleh manusia kembali ke awal peradaban umat manusia. Tanaman yang berasal dari Asia Tengah atau di kaki bukit Himalaya, pada awalnya dibudidayakan di Cina untuk produksi serat dan benih, dan di India untuk produksi resin. Selama berabad-abad, masyarakat Eropa dan Asia Timur sebagian besar telah menggunakan galur *Cannabis* yang mengandung jumlah rendah (<1% berat kering) dari prinsip psikoaktif *9-Δ-tetrahydrocannabinol* (THC), dan pemanfaatan utamanya adalah untuk serat dan makanan. Sebaliknya, masyarakat Afrika, Timur Tengah, Asia Selatan, dan Asia Tenggara memiliki menggunakan ganja terutama untuk sifat prikoaktifnya, dengan strain dari daerah ini sering mengandung 5-10% THC (Perucca, 2017).

Studi pertama tentang penggunaan ganja secara medis berasal dari Kaisar Tiongkok Shen Nung (sekitar 2.700 SM). Sebagai bukti dari peran penting tanaman dalam budaya Tiongkok kuno, penggalian arkeologi di Daerah Otonomi Xinjiang, Uighur Tiongkok baru-baru ini menemukan kuburan dukun berusia 2.700 tahun yang berisi gudang besar ganja, diawetkan dengan sempurna oleh kondisi iklim dan penguburan, mungkin digunakan sebagai agen obat atau psikoaktif, atau sebagai bantuan untuk ramalan. Catatan tertulis awal dari aplikasi medis dapat ditelusuri ke bahasa Sumeria dan Akkadia sekitar 1.800 SM, yang menyebutkan penggunaan tanaman obat kemungkinan besar ganja untuk mengobati berbagai penyakit termasuk kejang di malam hari. Pada zaman kuno, ada catatan dalam literatur Arab dan Islam yang menyebutkan secara eksplisit ganja sebagai pengobatan untuk kejang dan epilepsi (Stockings et al., 2018)

Deskripsi modern pertama tentang kegunaan produk berbasis ganja sebagai obat anti kejang diterbitkan pada tahun 1843 oleh W.B. O'Shaughnessy, dokter di Angkatan Darat Bengal dan Profesor Akhir Kimia dan Materia Medica di Medical College of Calcutta. Setelah menguji efek perilaku dari berbagai olahan *Cannabis sativa* pada ikan sehat, anjing, babi, burung nasar, gagak, kuda, rusa, monyet, kambing, domba, sapi, dan asisten militer, dia menyelidiki nilai potensial ekstrak tanaman di pasien dengan gangguan yang berbeda, dan melaporkan efek anti kejang yang luar biasa pada bayi perempuan berusia 40 hari dengan kejang-kejang berulang. Pengamatan ini diambil oleh dokter lain, termasuk Sir William Gowers, yang menjelaskan keefektifan *Cannabis sativa* terhadap kejang dan pengobatan epilepsi yang resisten terhadap obat golongan bromida. (Perucca, 2017).

Perkembangan teknologi dan dunia praktisi klinis belakangan ini, ditunjang oleh laporan klinis yang meningkat, serta liputan media untuk melegalkan ganja telah memicu minat yang kuat di antara orang tua, pasien, dan komunitas ilmiah tentang potensi ganja medis untuk mengobati kejang. Sebagai alternatif atau suplemen potensial untuk AED yang ada saat ini, tanaman ganja sebagai pemilik tunggal dari senyawa aktif berkhasiat *cannabinoid* mencakup >100 phytocannabinod yang sebagian beragam dengan menargetkan jaringan pensinyalan *endocannabinoid* endogen serta jaringan lainnya. Dua *phytocannabinoid* utama yang berasal dari kanabis adalah psikoaktif *Δ9-tetrahydrocannabinol* (THC) dan non psikoaktif *cannabidiol* (CBD).

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka terdoronglah keinginan Penulis untuk meneliti dan mengkaji studi tentang kegunaan cannabinoid yang terdapat pada tanaman ganja ditinjau berdasarkan dasar farmakologis, farmakokinetika serta farmakodinamika dari efek anti-kejang Cannabidiol (CBD) yang terdapat pada konstituen non-psikoaktifnya terhadap sindroma epilepsi maupun kejadian farmakoresistensi pengobatan anti epilepsi (AED), dalam penelitian dengan judul : “Studi Tentang Cannabinoid Pada Ganja Dalam Pengobatan Epilepsi.”

METODE

Pada Desain Penelitian ini pendekatan yang digunakan Penulis adalah pendekatan kualitatif. Pendekatan kualitatif yaitu dengan mengumpulkan, menyusun dan mendeskripsikan berbagai dokumen dan data informasi yang aktual. Penelitian kualitatif didefinisikan sebagai penelitian yang menghasilkan data deskriptif berupa kata-kata tertulis atau lisan dari orang dan perilaku yang dapat diamati. Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian deskriptif. Penelitian Deskriptif adalah penelitian yang menghasilkan data berupa kata-kata tertulis atau lisan dari orang-orang dan perilaku yang dapat diamati. Variabel dalam penelitian ini yaitu zat aktif *Cannabinoid* khususnya *Non Psychoactive-Cannabidiol* (CBD) yang berasal dari ganja dengan bukti ilmiah yang diperoleh dari penelitian di luar negeri terkait studi pengembangan secara klinik terhadap epilepsi.

Sumber data yang digunakan pada penelitian ini berupa studi terkait sumber data sekunder yang merupakan sumber yang tidak langsung dari subyek penelitian, tetapi diperoleh studi kepustakaan dan dokumen. Data sekunder atau data teoritis yaitu data yang bersifat tidak langsung, yang diperoleh melalui berbagai literatur berupa Buku, jurnal, karya ilmiah pustaka dan website resmi yang relevan. Teknik pengumpulan data adalah cara atau metode yang digunakan dalam mengumpulkan data penelitian yang terdiri atas :

- a. Studi Kepustakaan, Penulis mengumpulkan artikel, jurnal, majalah yang berkaitan dengan bahan baku dan industri cannabis medis.
- b. Dokumentasi, Penulis mengutip data dengan cara mengutip langsung dari lembaga terkait dengan objek yang akan diteliti.

Dalam penelitian ini, untuk mendapatkan hasil penelitian maka peneliti menggunakan metode analisis data sebagai berikut:

- a. Tahap pertama, ini penulis mengumpulkan data-data dan informasi yang terkait dengan penelitian ini. Semua data akan dirangkum dan dikumpulkan terlebih dahulu yaitu berupa laporan kegiatan yang menyajikan data yang berkaitan dengan pemanfaatan Cannabinoid dalam pengobatan epilepsi berdasarkan aspek farmakologi yang dapat mewakili dalam memberikan informasi atau data mengenai objek yang diteliti.
- b. Tahap kedua, setelah semua data yang diperlukan terkumpul maka Penulis melakukan verifikasi data-data dengan teori-teori dan hukum yang sesuai dengan prinsip-prinsip dan ketentuan-ketentuan yang berlaku. Hal tersebut yang dilakukan guna menguji validitas data-data dan informasi yang telah diterima dan dikumpulkan oleh Penulis.
- c. Tahap ketiga, adalah analisis data. Peneliti akan menganalisis dari data yang telah diverifikasi sebelumnya. Apakah dari data-data yang telah diperoleh dapat memberikan kesimpulan Cannabis medis yang menjadi objek penelitian dapat dijadikan salah satu industri potensial dalam mencapai efikasi dan menjadi pilihan terapi sindroma epilepsi yang harus diperhatikan dan ditinjau kembali legalitasnya oleh pemerintah. Adapun kriteria dimana cannabis medis dikatakan industri potensial apabila Senyawa pada Cannabidiol bermanfaat sebagai antikejang sehingga dapat membantu pasien yang resisten terhadap pengobatan antiepilepsi dengan cara kerjanya mengaktifasi mediator CB1R, *anandamide* dan *cannabinoid* sintetik WIN 55,212-2 sehingga dapat menunjukkan aktivitas antikonvulsan pada senyawanya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Review ini berfokus pada *Cannabinoid*, karena senyawa turunan ganja lainnya kurang diteiti dengan baik. *Cannabinoid non psychoactive* menunjukkan efek anti kejang pada beberapa mode epilepsi *in vivo* dan *in vitro*. Tidak seperti Δ^9 -THC, *Cannabinoid* tidak memberi efek terhadap saraf melalui aktivasi CB1R. *Cannabinoid* mengubah rangsangan saraf dengan cara lain. Kurangnya efek psikoaktif *Cannabinoid* dan bukti preklinis mengenai efek anti kejang telah membangkitkan minat akan potensinya sebagai obat anti kejang pada manusia. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Friedman dan Devinsky (2015) CBD adalah salah satu cannabinoid dengan tindakan non psikotropika, diekstraksi dari *Cannabis sativa*. CBD adalah senyawa yang memiliki antikejang, antipsikotik, pelindung saraf, antidepresan dan ansiolitik. Pada epilepsi dengan kelainan neurologis kronis terdapat 30% pasien epilepsi yang resisten terhadap pengobatannya karena kegagalan terapi epilepsi ini ditandai dengan serangan berulang yang berdampak negatif pada kualitas hidup. Menurut Devinsky, Cross, dan Wright (2017) berdasarkan hasil penelitiannya terdapat pengaruh penggunaan CBD pada kejadian resisten pengobatan antiepilepsi. Pada pemberian terapi antiepilepsi masih terdapat pasien yang mengalami epilepsi hal ini disebabkan karena terjadinya resistensi pada obat yang diberikan. Resistensi pada obat antiepilepsi terjadi karena kegagalan obat dalam mencapai targetnya, terjadi perubahan sasaran obat, dan obat yang bekerja kehilangan sasaran sebenarnya. Terdapat beberapa faktor resiko resistensi obat antiepilepsi yaitu usia onset yang tidak lama, EEG abnormal, defisit neurologis atau retardasi mental pada saat diagnosis, etiologi simptomatik, kejang dengan frekuensi tinggi dan non respons terhadap obat Anti Epilepsi. Pada sebagian pasien, kejang demam menyebabkan epilepsi lobus temporal mesial dan pada bayi kejang demam yang berkepanjangan terdapat hubungan dengan kerusakan parah pada struktur temporomesial. Epilepsi lobus temporal mesial dikaitkan dengan perubahan hipokampus, termasuk berkurangnya ukuran, hilangnya neuron yang mengeras dan lesi pada hipokampus hal ini merupakan epilepsi serius dan epilepsi resisten obat yang paling umum.

Pencarian diambil dari 17 referensi, judul, dan abstrak tinjauan sistematis, meta-analisis, laporan kasus, artikel review, dan uji klinis disaring yang dianggap paling relevan digunakan untuk ekstraksi data. CBD dan THC ditemukan tidak efektif untuk kejang ketiadaan model hewan, tetapi mereka efektif terhadap kejang fokal kortikal, kejang limbik, dan kejang tonik-klonik. Pada hewan dengan epilepsi lobus temporal yang diinduksi pilocarpine, CBD pretreatment mengurangi kejang tonik-klonik, tanpa mempengaruhi kematian. THC dan CBD efektif melawan kejang limbik yang dihasilkan oleh stimulasi listrik berulang pada model hewan. Tabel 1. Satu tinjauan sistematis dan meta-analisis menemukan bahwa pasien yang menderita sindrom Lennox Gastaut atau sindrom Dravet mengalami penurunan frekuensi kejang dibandingkan dengan plasebo. Namun, pasien ini mengalami lebih banyak efek samping. Tinjauan sistematis lain menemukan pengurangan kejang pada pasien dengan sindrom Lennox Gastaut. Ada beberapa bukti bahwa cannabinoids dapat mengurangi frekuensi kejang di antara anak-anak dengan epilepsi yang resisten terhadap obat.

Tabel 1. Karakteristik studi sekunder yang disertakan

Penulis/tahur	Tipe review	Populasi	Studi terkait	Desain	Intervensi	Hasil utama
attanzi, etal. 20	Tinjauan sistem dan meta anali	Usia anak d dewasa, diagnosis epilepsi, da kejang yan tidak terkont oleh AED bersamaar dengan sindr Lennox-Gast (LGS) dan sindrom Dra (DS)	Empat percoba	Studi pengaya acak, terkontr plasebo, kelom paralel denga kelompok aktif kontrol CBD	Oral CBD	pasien dengan L atau DS yang mengalami keja yang tidak terkon oleh rejimen pengobatan ant epilepsi bersam dikaitkan denga pengurangan frekuensi kejang yang lebi besar
attanzi, etal. 20	Tinjauan sistem dan meta anali	Pasien dai segalajeni kelamin, eti apa pun, us anak-anal dan/atau dewasa	Dua percobaar	Percobaan aca terkontrol plase single-atau dou blinded	Cannabidiol	Efek kejang berkurang pad pemberian CBI dibanding pember plasebo
Elliot, dkk. 2018	Tinjauan sistem	Anak-anal dengan epile yang dioba dengan proc ganja	Empat RCT dan NRS	Uji coba terkon secara acak da studi non-aca	Produk Ganj	Efek kejang epile yang resistan terhadap obat berkurang
Stoking, dkk. 2018	Tinjauan sistem	Pasien dai segalausia dengan semua jen epilepsi	6 uji coba terkon secara acak (RC	RCT, non- RCT studi kasus-kon	Cannabinoid nabati dan farmasi	penurunan frekue kejang
Gloss & Vick 2014	Tinjauan sistem	segala usia a jenis kela dengan epile jenis apa pi	empat percoba acak	Uji coba terkon secara acak (RC	Semua jeni ganja, THC sintetis atai alami, cannabinol, cannabidiol, a	Dosis 200 hingga 300 mgC aman diberika kepada sejumla kecil pasien unt jangka waktusing

kombinasi

Tabel 2. Karakteristik dan hasil utama dari studi primer yang disertakan.

Penulis/Tahun	Tipe Studi	Dosis	Hasil
Hess dkk (30) 2016	Serangkaian kasus pasien dengan TRE dan diagnosis TSC menerima CBD setidaknya selama 6 bulan	18 peserta. 5 mg/kg/hari ditingkatkan hingga dosis maksimum 50 mg/kg/hari	Ada perubahan rata-rata persen dalam kejang mingguan sebesar 48,8%. 4 pasien mengalami penurunan persen kejang >80%. 2 mengalami penurunan >90%
Maa dan Figi 2014	Laporan gadis usia 5 tahun dengan Sindrom Dravet	diobati dengan ekstrak ganja	>90% pengurangan frekuensi kejang tonik klonik umum
Tzadok dkk 2016	Serangkaian kasus retrospektif anak-anak dan remaja dengan epilepsi refrakter di 4 pusat di Israel	Diikuti selama 3-12 bulan pasien yang diobati dengan minyak yang diperkaya CBD dengan dosis 1-20 mg/kg/hari	Sebagian besar pasien melaporkan penurunan frekuensi kejang (74,9%)
Devinsky dkk 2017	Uji coba terkontrol plasebo acak, multisentrik, tersamar ganda pada anak-anak dan dewasa muda dengan sindrom Dravet dan TSC	108 peserta. 52 pada kelompok <i>cannabidiol</i> dan 56 pada kelompok plasebo	Pada kelompok <i>cannabidiol</i> perubahan median penurunan frekuensi kejang sebesar 38,9%, pada kelompok plasebo perubahan median sebesar 13,3%.
Kaplan dkk 2017	Serangkaian kasus prospektif pasien dengan sindrom TRE dan Sturge Weber	3 peserta diberikan Epidiol dengan dosis 5-25 mg/kg/hari	Frekuensi kejang berkurang secara signifikan.
Vezyroglou dkk 2017	Percobaan prospektif, label terbuka anak-anak dengan TRE	Diikuti selama 8 minggu peserta diberi CBD dengan dosis hingga 16 mg/kg/hari	47,8% peserta melaporkan pengurangan kejang > 50%
Neubauer dkk 2018	Serangkaian kasus retrospektif anak-anak dan dewasa muda dengan TRE, diikuti selama 6 bulan	66 peserta diberikan CBD dengan dosis maksimum 1 mg/kg/hari	48,5% pasien mengalami peningkatan 50% atau lebih tinggi, 21,2% menjadi bebas kejang
McCoy dkk 2018	Percobaan label terbuka prospektif anak-anak dengan sindrom Dravet diikuti selama 20 minggu	14 peserta diberikan preparasi CBD dan THC dengan rasio 50:1, dengan dosis maksimum CBD 16 mg/kg/hari	47% peserta memiliki tingkat pengurangan 50-90%, 16% dari >90%.
Szaflarski dkk 2018	Prospek program akses terbuka label yang diperluas untuk anak-anak dan orang dewasa dengan TRE.	Diikuti selama 12 minggu pasien diberikan Epidiole dengan dosis maksimum 25 mg/kg/hari	Frekuensi kejang bulanan rata-rata dari kejang kejang berkurang 51% dan frekuensi kejang total berkurang 48%
Thiele dkk. 2018	Uji coba Cannabidiol multisentrik acak, double-blind, terkontrol plasebo pasien kejang	71 pasien. 86 menerima cannabidiol dan 85 menerima Plasebo.	Persentase pengurangan rata-rata frekuensi kejang bulanan dari awal 43,9%
Devinsky dkk. 2018	Multicentric double-blind, uji acak terkontrol plasebo dari pasien dengan sindrom Lennox-Gastaut (rentang usia, 2 hingga 55 tahun)	225 pasien. 76 menerima cannabidiol 20 mg, 73 menerima cannabidiol 10 mg	Pengurangan persen rata-rata dari awal dalam frekuensi kejang-jatuh selama masa pengobatan

yang mengalami dua atau lebih serangan kejang dan 76 menerima plasebo adalah 41,9% pada kelompok cannabidiol

Ketiganya merupakan uji coba prospektif open-label dan semuanya mengalami penurunan frekuensi kejang. Dalam salah satu studi ini, peningkatan frekuensi kejang diidentifikasi pada sejumlah kecil pasien.

Minat penggunaan ganja sebagai pengobatan untuk epilepsi telah meningkat selama beberapa dekade terakhir. Pada awal tahun 1970-an beberapa peneliti menemukan bahwa CBD dapat mengurangi atau memblokir kejang pada model hewan (43). Model-model ini memberikan tes yang kuat untuk memvalidasi kemanjuran cannabinoid dalam mencegah kejang dan mengurangi kematian pada epilepsi. Uji klinis acak terkontrol plasebo yang sedang berlangsung terutama menangani sindrom epilepsi refrakter masa kanak-kanak, yang telah menyarankan bahwa perawatan berbasis ganja efektif. Agen terapi baru ini dijamin untuk dipelajari lebih lanjut, karena memiliki efek samping yang lebih sedikit daripada AED (anti epilepsi drug) konvensional dan menghasilkan peningkatan kualitas hidup pasien.

SIMPULAN

Senyawa pada Cannabinoid bermanfaat sebagai antikejang, antipsikotik, pelindung saraf, antidepresan dan ansiolitik sehingga dapat membantu pasien yang resisten terhadap pengobatan antiepilepsi dengan cara kerjanya mengaktivasi mediator CB1R, anandamide dan cannabinoid sintetik WIN 55,212-2 sehingga dapat menunjukkan aktivitas antikonvulsan pada senyawanya. Cannabinoid sebagai pengobatan untuk kejang adalah terapi baru dan menawarkan harapan bagi pasien dengan epilepsi refrakter. Meskipun demikian, penting untuk digaris bawahi bahwa terapi ini belum terbukti efektif pada semua jenis pasien dan oleh karena itu, tidak boleh digunakan tanpa indikasi medis yang jelas. Bukti dari studi klinis telah menunjukkan kemanjuran CBD dalam penurunan kejang, terutama pada pasien yang didiagnosis dengan sindrom Lennox Gastaut dan Dravet. Meskipun beberapa penelitian mengevaluasi kemanjuran cannabinoid pada ensefalopati epilepsi yang dijelaskan sebelumnya, ada banyak penelitian yang mengevaluasi kualitas hidup pasien yang menggunakan CBD, ini telah menunjukkan peningkatan yang signifikan, tidak hanya mengurangi kejang tetapi juga meningkatkan gejala motorik dan perilaku. Perdebatan lain adalah penggunaan CBD sebagai monoterapi atau sebagai terapi tambahan, literatur menyarankan bahwa kita tidak boleh menghentikan pengobatan dasar pasien, tetapi gunakan CBD dalam kombinasi dengan antikonvulsan lain, terutama clobazam karena ini telah menunjukkan paling efektif dalam mengurangi kejang. Meskipun bukti yang disebutkan dalam tinjauan ini mendukung kemanjuran terapi berbasis cannabidiol pada epilepsi yang resisten terhadap pengobatan pada anak-anak, ada sedikit bukti dan kurangnya penelitian berkualitas tinggi yang mendukung kemanjuran pada populasi orang dewasa.

DAFTAR PUSTAKA

- Apsari, R. K. F., Rahardjo, S., & A.N, E. P. (2018). Manajemen Anestesi pada Epilepsi. *Jurnal Komplikasi Anestesi*, 5(2), 73–74.
- Davis, M. S. (2012). Cannabis Sativa. *The Concise Dictionary of Crime and Justice*. <https://doi.org/10.4135/9781452229300.n291>
- Dewi, N. T. (2020). Pengaruh Pemberian Cannabinoid Pada Epilepsi Yang Resisten Terhadap Pengobatan. 02(01).
- Dr. Luh Nyoman Alit Aryani SpKJ(K). (2017). *Gangguan Psikotik Pada Penggunaan Ganja*. 4.
- Ferreiros, A., Beltrán-Carrascal, E., Restrepo, P., Pantoja, C., Castañeda-Cardona, C., Lasalvia, P., Van Der Werf, L., Nariño, D., & Rosselli, D. (2020). Efficacy of cannabinoids in pharmaco-resistant epilepsy: A narrative review of the literature. *Iatreia*, 33(2), 167–176. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.42>
- Junaidi thesis. (2018). Analisis Yuridis Penggunaan Ganja Untuk Pengobatan Medis Berdasarkan Undang Undang Nomor 35 Tahun 2009 Tentang Narkotika. 2013, 7– 31.
- Kopka, M. (2019). Cannabinoids in the treatment of epilepsy – an updated review. *Journal of Epileptology*, 27, 35–42. <https://doi.org/10.21307/jepil-2019-004>
- Natasya, M., & Siregar, A. (2014). Sikap Mahasiswa Terhadap Gagasan Legalisasi Ganja Di Indonesia.
- Organisation, W. H. (2016). The health and social effects of nonmedical cannabis use. *Who*, 95. http://www.who.int/substance_abuse/publications/cannabis_report/en/index5.html

- Pamplona, F. A., Da Silva, L. R., & Coan, A. C. (2018). Potential clinical benefits of CBD-Rich cannabis extracts over purified CBD in treatment-resistant epilepsy: Observational data meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, 9(SEP), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00759>
- Perucca, E. (2017). Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? *Journal of Epilepsy Research*, 7(2), 61–76. <https://doi.org/10.14581/jer.17012>
- Purnama, fajriah intan. (2015). Subkultur legalisasi ganja. 167.
- Putri, D. T. B. (2016). Ganja diIndonesia Pola Konsumsi, Produksi, dan Kebijakan. *Drug Policy Briefing Transnational Institute*, 44, 1–24.
- Rh, R. U. (2016). American Herbal Pharmacopoeia. In *American Herbal Pharmacopoeia*.<https://doi.org/10.1201/b10413>
- Rosenberg, E. C., Tsien, R. W., Whalley, B. J., & Devinsky, O. (2015). Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics*, 12(4), 747–768. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0375-5>
- Stockings, E., Zagic, D., Campbell, G., Weier, M., Hall, W. D., Nielsen, S., Herkes, G. K., Farrell, M., & Degenhardt, L. (2018). Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: A systematic review of controlled and observational evidence. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 89(7), 741–753. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317168>
- Toxicodependência, O. E. da D. e. (2012). Cannabis production and markets in Europe. In *Observatório Europeu da Droga e Toxicodependência*. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/insights/cannabis-market>
- Uddin, M. S., Al Mamun, A., Sumsuzzman, D. M., Ashraf, G. M., Perveen, A., Bungau, S. G., Mousa, S. A., El-Seedi, H. R., Bin-Jumah, M. N., & Abdel-Daim, M. M. (2020). Emerging promise of cannabinoids for the management of pain and associated neuropathological alterations in Alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology*, 11(July), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01097>.
- Lattanzi S, Brigo F, Cagnetti C, Trinkka E, Silvestrini M. Efficacy and safety of adjunctive cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: A systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*. 2018;32(10):905-16. DOI 10.1007/s40263-018-0558-9.
- Elliott J, DeJean D, Clifford T, Coyle D, Potter BK, Skidmore B, et al. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*. 2019;60(1):619. DOI 10.1111/epi.14608.
- Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(7):741-53. DOI 10.1136/jnnp-2017317168.
- Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5(3):CD009270. DOI 10.1002/14651858.CD009270.pub3
- Vezyroglou K, Eltze C, Varadkar S, Carr L, O'Sullivan C, Ninnis E, et al. Efficacy and safety of cannabidiol as add-on therapy in drugresistant epilepsy, a single center experience. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21:e87e87.DOI10.1016/j.ejpn.2017.04.699
- McCoy B, Wang L, Zak M, Al-Mehmadi S, Kabir N, Alhadid K, et al. A prospective open-label trial of a CBD/ THC cannabis oil in dravet syndrome. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5(9):1077-88. DOI 10.1002/acn3.621
- Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatmentresistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018;59(8):1540- 8. DOI 10.1111/epi.14477.
- Hess EJ, Moody KA, Geffrey AL, Pollack SF, Skirvin LA, Bruno PL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2016;57(10):1617-24. DOI 10.1111/epi.13499.
- Maa E, Figi P. The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(6):783-6. DOI 10.1111/epi.12610.
- Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBDenriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure*. 2016;35:41-4.DOI 10.1016/j.seizure.2016.01.004.
- Devinsky O, Cross JH, Wright S, Tang R, Fang F. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377(7):699. DOI 10.1056/NEJMc1708349.
- Kaplan EH, Offermann EA, Sievers JW, Comi AM. Cannabidiol treatment for refractory seizures in Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurol*. 2017;71:1823. DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2017.02.009.
- Neubauer D, Perkovic Benedik M, Osredkar D. Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia. *Epilepsy Behav*. 2018;81:79-85. DOI 10.1016/j.yebeh.2018.02.009
- Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with LennoxGastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1085-96. DOI 10.1016/S01406736(18)30136-3.
- 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: The National Academies; 2017

Wakeham, W. A., Nagashima, A., dan Sengers, J (Eds.). *Measurement of the Transport Properties of Fluids*. Edinburgh: Blackwell Scientific Publications.