

Article Review

Potensi Terapi Fitokannabinoid Mayor dalam Pengobatan Cedera Otak Traumatik: sebuah Tinjauan Literatur Farmakologis

Arief Gunawan Darmanto ^{1*}

¹ Departemen Ilmu Biomedik, School of Medicine, Universitas Ciputra, Surabaya-Indonesia

* corresponding author: arief.gunawan@ciputra.ac.id

Abstract—Traumatic brain injury (TBI) is a global health issue that leads to long-term neurological deficits, including cognitive, motor, and mood disorders. Current TBI treatments primarily focus on symptom management, while neuroprotective therapies remain in the exploratory stage. One promising approach is the use of *Cannabis sativa* L., which contains phytocannabinoids, compounds with potential neuroprotective effects. Preclinical studies have shown that the major phytocannabinoids, cannabidiol (CBD) and tetrahydrocannabinol (THC), may have neuroprotective effects in TBI through mechanisms such as reducing excitotoxicity, neuroinflammation, and oxidative stress. These major phytocannabinoids are known to influence cannabinoid receptors (CB1 and CB2), which play roles in modulating inflammatory processes, reducing neuronal damage, improving motor and cognitive functions, and regulating recovery mechanisms in the blood-brain barrier and intracranial lymphatics. This review aims to explore the therapeutic potential of major phytocannabinoids in TBI treatment by highlighting the pathophysiological mechanisms of TBI and the neuroprotective effects of these compounds. A deeper understanding of the mechanisms of action of phytocannabinoids may pave the way for the development of phytocannabinoid-based therapies for TBI in the future.

Keywords: traumatic brain injury, neuroprotection, cannabis sativa L., major phytocannabinoids, cannabidiol, tetrahydrocannabinol

Abstrak—Cedera otak traumatik (COT) merupakan masalah kesehatan global yang menyebabkan defisit neurologis jangka panjang, termasuk gangguan kognitif, motorik, dan suasana hati. Pengobatan COT saat ini lebih difokuskan pada manajemen gejala, sementara pengobatan yang bersifat neuroprotektif masih dalam tahap eksplorasi. Salah satu pendekatan yang menjanjikan adalah penggunaan tanaman *Cannabis sativa* L. yang mengandung fitokannabinoid, senyawa yang memiliki potensi neuroprotektif. Metode yang digunakan adalah kajian literatur. Hasil kajian penelitian preklinis menunjukkan bahwa fitokannabinoid mayor yaitu kanabidiol (KBD) dan tetrahidrokanabinol (THC) dapat memberikan efek neuroprotektif pada COT melalui mekanisme pengurangan eksitotoksitas, neuroinflamasi, dan stres oksidatif. Senyawa fitokannabinoid mayor diketahui mempengaruhi reseptor kanabinoid (RKB1 dan RKB2), yang berperan dalam modulasi proses inflamasi, pengurangan kerusakan neuron dan dapat memperbaiki fungsi motorik dan kognitif, serta mengatur mekanisme pemulihan pada sawar darah-otak dan limfatik intrakranial. Hasil kajian literatur menunjukkan bahwa tanaman *Cannabis sativa* L. yang mengandung fitokannabinoid mayor memiliki potensi dalam pengobatan COT. Pemahaman yang lebih dalam tentang mekanisme kerja fitokannabinoid dapat membuka jalan bagi pengembangan terapi berbasis fitokannabinoid untuk COT di masa depan.

Kata kunci: cedera otak traumatis, neuroproteksi, cannabis sativa L., fitokannabinoid mayor, kanabidiol, tetrahidrokanabinol

PENDAHULUAN

Cedera otak traumatik (COT) adalah masalah kesehatan masyarakat yang serius, disebabkan oleh kekuatan mekanis eksternal yang memengaruhi (berupa benturan) kepala sehingga mengganggu fungsi normal otak. Trauma otak dapat berasal dari berbagai insiden seperti jatuh, kecelakaan kendaraan bermotor, cedera saat berolahraga, dan serangan fisik, dengan tingkat keparahan yang bervariasi mulai dari gegar otak ringan hingga kerusakan otak berat. Secara epidemiologis, TBI merupakan salah satu penyebab utama kematian dan kecacatan akibat cedera di seluruh dunia, dengan jutaan kasus baru setiap tahunnya [1,2]. COT dapat menyebabkan defisit kognitif yang berkepanjangan, disabilitas fisik, dan gangguan kesehatan mental seperti depresi dan kecemasan, yang secara signifikan menurunkan kualitas hidup individu yang mengalaminya [3,4] dan berpotensi memberikan dampak signifikan pada sistem ekonomi dan kesehatan [5]. Kompleksitas mekanisme seluler, molekuler, fisiologis, dan neurometabolik yang terkait dengan berbagai tahap pasca-COT membuatnya sangat sulit diobati [6]. Oleh karena itu, terdapat kebutuhan mendesak akan pengobatan yang efektif untuk mengurangi dampak ini dan meningkatkan hasil pasien COT.

Tanaman *Cannabis sativa* L. berasal dari keluarga Moraceae, merupakan tanaman *dioecious* (tanaman dengan individu jantan dan betina terpisah) dan memiliki 2 varietas, varietas *indica* dan varietas *non indica* atau tipikal. Bagian atas tanaman ganja betina yang berbunga ditutupi oleh rambut kelenjar yang mengeluarkan resin. Resin ganja dikenal sebagai "*hashish*" di Timur Tengah dan Eropa dan sebagai "*charas*" di India. Seringkali tidak hanya resin tetapi seluruh bagian atas bunga dikumpulkan dan digunakan. Kemudian tanaman ini dikenal sebagai "*ganja*" di India, "*kif*" di Afrika Utara, "*dagga*" di Afrika Selatan, dan "*marihuana*" di Amerika Utara [7]. Di Indonesia sendiri tanaman ini dikenal dengan nama ganja.

Ganja sebenarnya merupakan tanaman terlarang secara global karena potensi ketergantungan negatif yang dihasilkan sangat besar. Tanaman ini banyak disalahgunakan untuk aktivitas yang bersifat rekreasional anak remaja dan berakhir pada putus sekolah, depresi, kecemasan, sampai tindakan bunuh diri [8]. Akan tetapi saat ini trend terbaru menunjukkan bahwa tanaman ini mulai dilegalkan dan diproduksi sebagai obat karena diketahui mempunyai efek neuroprotektif [8,9].

Tinjauan pustaka ini bertujuan membahas kesenjangan hubungan dan memberikan landasan bukti ilmiah preklinik antara tanaman ganja dengan khasiatnya dalam mengobati COT dari aspek patofisiologi dan farmakologis. Tinjauan pustaka ini akan membahas kandungan terbesar tanaman ganja, yaitu kelompok fitokannabinoid yang berpotensi memiliki efek neuroprotektif dengan berikatan dengan reseptor terkait, serta bukti ilmiah efek neuroprotektifnya terhadap COT.

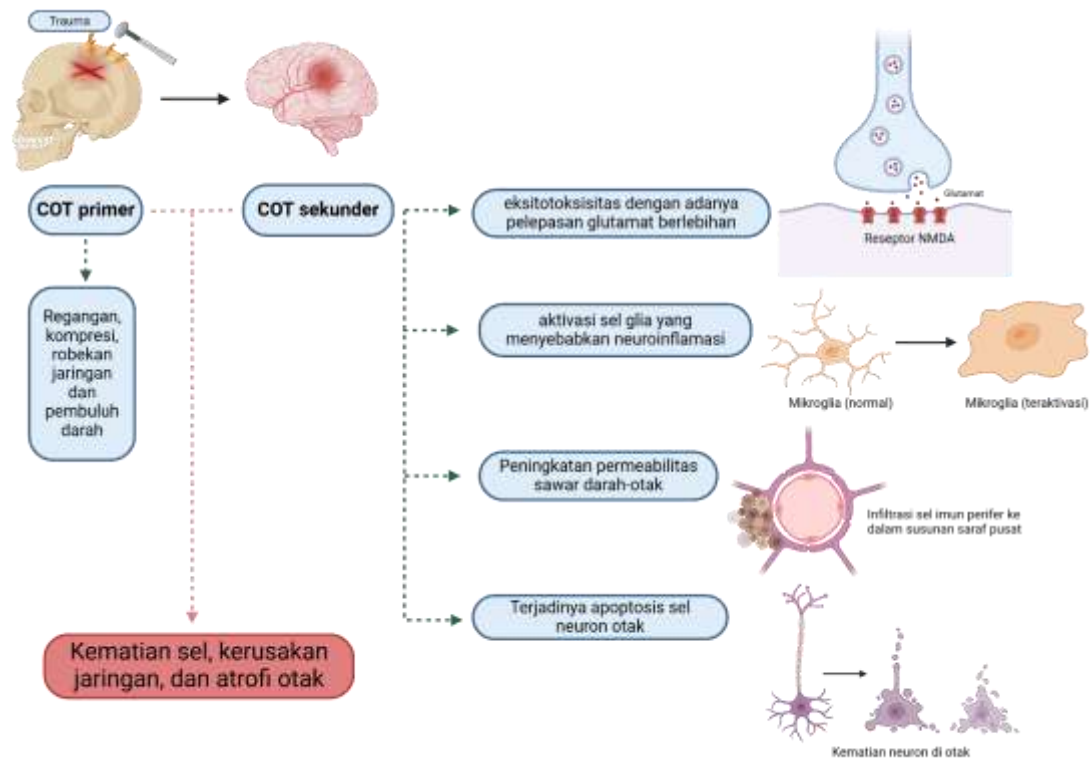
METODE

Material

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah *review* literatur yang mendukung hipotesis bahwa *Cannabis sativa* L. memiliki potensi dalam pengobatan COT. Referensi yang digunakan berasal dari Pubmed dan Google. Kata kunci yang digunakan untuk proses pencarian adalah "*phytocannabinoids*", "*cannabidiol*", "*tetrahydrocannabinol*", "*traumatic brain injury*", dan "*neuroprotection*". Referensi yang digunakan meliputi berbagai desain penelitian, misalnya uji klinis, studi eksperimental, studi preklinis, dan meta-analisis. Referensi yang digunakan untuk *literature review* ini berasal dari tahun 1967 sampai tahun 2024 baik dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris. Kriteria inklusi dalam pemilihan artikel adalah artikel yang membahas kandungan senyawa tanaman ganja dan kaitannya dengan COT atau gangguan neurologi terkait, studi preklinis atau klinis yang menyelidiki mekanisme atau efek terapi fitokannabinoid mayor, artikel yang memiliki abstrak dan/atau teks lengkap baik bahasa Inggris atau bahasa Indonesia, dan publikasi dalam jurnal *peer-reviewed*. Ekstraksi data dilakukan secara manual dari artikel yang memenuhi kriteria inklusi.

Mekanisme dan Patofisiologi COT

Berdasarkan mekanismenya, COT dapat dibedakan menjadi COT primer dan COT sekunder. COT primer adalah kerusakan struktural langsung pada jaringan saraf dan pembuluh darah yang berasal dari peristiwa benturan itu sendiri [10]. Selama benturan, terjadi gelombang kejut berupa kompresi dan ekspansi otak yang menciptakan gaya mekanis yang substansial di dalam tengkorak. Gelombang kejut ini menyebabkan kontusio langsung pada area benturan dan menghasilkan perobekan akson secara luas yang dikenal sebagai cedera aksonal difus [11]. COT sekunder adalah kerusakan tambahan pada sistem tubuh yang disebabkan oleh mekanisme yang diinduksi oleh COT primer. Cedera ini ditandai dengan rangkaian perubahan seluler, molekuler, dan biokimia yang meluas, termasuk terjadinya pelepasan ion dan neurotransmitter yang tidak terkontrol, disregulasi sel glia, hiperaktivitas neuron yang mengakibatkan eksitotoksisitas, peningkatan permeabilitas sawar darah otak, neuroinflamasi yang luas, dan peningkatan apoptosis [12].



Gambar 1. Patofisiologi Cedera Otak Traumatik (COT).

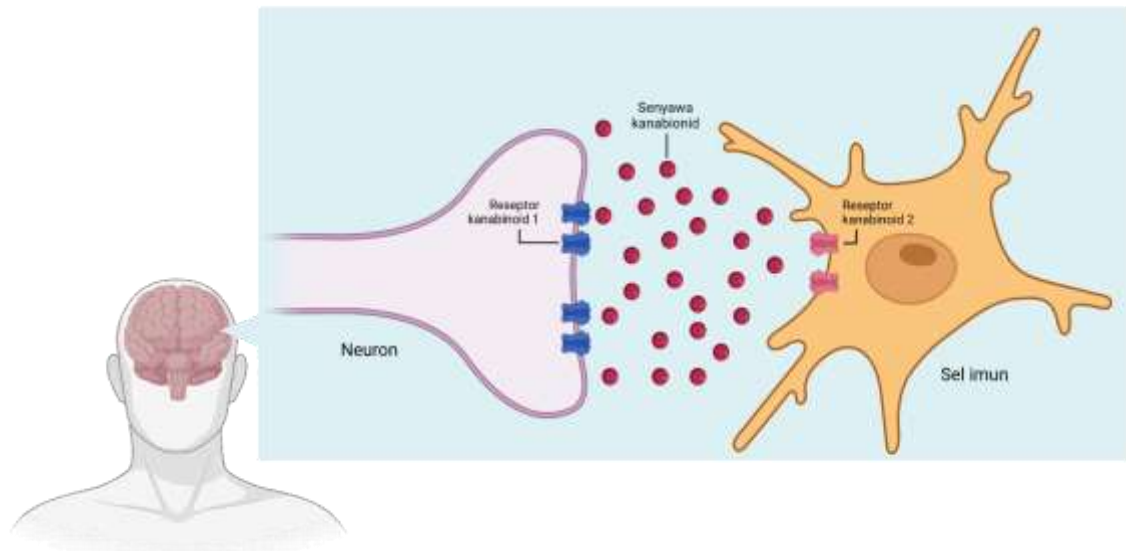
Pada Gambar 1: COT dapat dibagi menjadi 2 yaitu COT primer dan COT sekunder. COT primer terjadi pada saat awal trauma yang disebabkan oleh kekuatan mekanis, sedangkan COT sekunder merupakan akibat tidak langsung dari trauma dapat terjadi secara cepat atau lambat yang disebabkan oleh aktivasi seluler atau molekuler yang melibatkan berbagai macam mekanisme seperti eksitotoksisitas, aktivasi sel glia, peningkatan spesies oksigen reaktif, sampai terjadinya apoptosis sel neuron otak. Perubahan patologis ini sangat berdampak pada prognosis pasien.

Hubungan Sistem Endokanabinoid dengan COT

Dalam beberapa tahun terakhir, sistem endokanabinoid (SE) telah menjadi subjek yang menarik dalam bidang neurobiologi dan neurofarmakologi, terutama karena distribusinya yang dominan di sistem saraf pusat. SE telah muncul sebagai target terapeutik baru dalam berbagai gangguan neurologis seperti COT. SE memiliki beberapa komponen, yaitu reseptor kanabinoid (reseptor kanabinoid 1 dan 2; RKB1 dan RKB2), kanabinoid endogen seperti senyawa anandamide (AEA) dan 2-Arakidonoilgliserol (2-AG), yang merupakan kanabinoid alami yang dapat berikatan dengan reseptor kanabinoid. Enzim-enzim seperti *fatty acid amide hydrolase* (FAAH) dan monoasilgliserol lipase (MAGL) bertanggung jawab atas sintesis dan degradasi endokanabinoid [13].

RKB1 dan RKB2 merupakan reseptor kanabinoid yang paling banyak dipelajari. Keduanya adalah reseptor yang terhubung protein G, yang terutama berpasangan dengan protein G inhibitori [14]. RKB1 berlokasi di susunan saraf pusat, secara spesifik berada di area otak: basal ganglia, korteks frontalis, cerebelum, dan hipokampus [15]. Pada neuron, RKB1 banyak diekspresikan di terminal akson presinaptik [16]. Selain itu RKB1 juga ditemukan di astrosit [17]. Aktivasi RKB1 menghambat aktivitas adenilat siklase dan menurunkan kadar cAMP, selain itu juga mengaktifkan konduktansi kanal K⁺, menurunkan jenis saluran N-type dan P/Q-type yang terinduksi tegangan [18]. Jadi, konsekuensi stimulasi RKB1 adalah menurunnya pelepasan neurotransmitter dan memengaruhi jalur noisepatif, memori, aktivitas psikis, dan kontrol motorik [19].

RKB2 terutama diekspresikan pada sel-sel yang berasal dari sistem kekebalan tubuh [20], termasuk mikroglia [21], meskipun mereka juga dapat diekspresikan pada astrosit, oligodendrosit, sel progenitor neuron, dan sel-sel yang terlibat dalam integritas sawar darah-otak [22,23], terutama pada kondisi patologis [24]. Aktivasi RKB2 penting untuk mengurangi makrofag tipe M_1 yang bersifat inflamasi dan menggeser polarisasi menuju makrofag anti-inflamasi tipe M_2 [25]. Di otak, aktivasi RKB2 di mikroglia umumnya bersifat anti-inflamasi [26]. Pada studi sebelumnya dengan model mencit COT menunjukkan bahwa antagonis RKB1 dan RKB2 mencegah aktivasi mekanisme neuroprotektif sebagai respons terhadap edema otak, cedera aksonal difus, dan aktivasi mikroglia [27-29].



Gambar 2. Sistem endokanabinoid dengan reseptornya.

Pada Gambar 2: RKB1 dan RKB2 merupakan reseptor kanabinoid yang paling banyak dipelajari. RKB1 banyak diekspresikan di terminal akson presinaptik sedangkan RKB2 terutama diekspresikan pada sel-sel yang berasal dari sistem kekebalan tubuh SE memainkan peran vital dalam neuroproteksi, neuroinflamasi, dan neuroplastisitas di dalam sistem saraf pusat. Senyawa kanabinoid yang terkandung di dalam ganja, secara spesifik melalui peningkatan protein RKB1 membantu mencegah eksitotoksitas yang disebabkan oleh pengeluaran glutamat berlebih karena COT [30].

Selain itu, aktivasi RKB1 dapat memodulasi stres oksidatif dengan meningkatkan kapasitas antioksidan sehingga menurunkan kerusakan neuron karena spesies oksigen reaktif dan apoptosis [30,31]. Penghambatan ini akan melindungi neuron dari kerusakan yang berhubungan dengan kondisi COT. SE juga berperan krusial pada proses neuroinflamasi. Di dalam otak, aktivasi RKB2 telah terbukti menurunkan sitokin pro-inflamasi, menurunkan aktivasi mikroglia, menurunkan aktivasi COX2, dan menurunkan aktivasi caspase-3 [32].

SE berkaitan erat dengan neuroplastisitas, yang mengacu pada kemampuan otak untuk beradaptasi dan menyusun ulang dirinya. LTP (*long term potentiation*) adalah salah satu dari dua jenis plastisitas sinaptik yang umum. Karena neuron presinaptik dan postsinaptik terpicu berulang kali dan bekerja secara sinkron, LTP menggambarkan penguatan terus-menerus dari koneksi sinaptik sehingga LTP sangat berperan dalam pembelajaran dan memori [33]. LTP sendiri dapat dipengaruhi oleh reseptor kanabinoid. Percobaan dengan senyawa endokanabinoid akan mengaktifkan proses LTP melalui RKB1 hipokampus tikus [34]. Hal ini kemungkinan akan berperan pada proses perbaikan pathogenesis COT.

Fitokannabinoid Mayor

Tanaman cannabis dikenal memiliki profil kimia yang sangat kompleks. Berbagai studi telah melaporkan lebih dari 550 senyawa yang berbeda. Tanaman ini mengandung lebih dari 140 senyawa kanabinoid, 120 terpen, 50 hidrokarbon, 46 senyawa fenolik atau polifenolik, 34 gula, 25 keton dan aldehid bersama dengan berbagai jenis asam organik, asam lemak, asam amino, ester, lakton, fitosterol, alkaloid, vitamin, dan amina biogenik (Wishart et al., 2024). Ada dua komponen dari senyawa-senyawa ini membentuk mayoritas fitokannabinoid dan telah dipelajari secara intensif dalam beberapa tahun terakhir yaitu delta-9-tetrahidrokannabinol (THC) dan kanabidiol (CBD). Senyawa lain seperti kanabinol (KBN), asam kanabigerolat (KBGA), kanabigerol (KBG), asam kanabidiolat (KBDA), kanabikromen (KBK), asam kanabielsoitik A, kanabisisiklol (KBL), asam Δ^9 -tetrahidrokannabinolik (ATHHK) dan Δ^9 -tetrahidrokannabivarin (THKV) membentuk minoritas fitokannabinoid yang ditemukan pada tanaman *Cannabis sativa* [35].

THC adalah molekul paling psikoaktif yang ditemukan dalam tanaman ganja. THC bersifat agonis parsial terhadap RKB1 dan RKB2 serta menunjukkan beberapa sifat fisiologis yang mirip dengan endokannabinoid [36]. Aktivitas psikoaktifnya ditentukan oleh aktivasi RKB1 di susunan saraf pusat, yang mengarah pada penghambatan adenilat siklase dan penurunan kadar cAMP [37].

KBD adalah komponen non-psikotropik yang diisolasi dari tanaman ganja, terutama dari spesies cannabis dengan tipe serat, dan digunakan untuk mengobati berbagai patologi seperti penyakit neurologis dan kanker. Afinitas senyawa ini rendah dibandingkan dengan THC untuk kedua reseptor RKB1 dan RKB2 [36]. KBD memberikan efek inhibisi pada metabolisme THC dengan menghambat konversinya oleh sitokrom P-450 sehingga menjadi molekul yang lebih psikoaktif. Selain itu, KBD berperan sebagai penyeimbang untuk mengatur efek negatif THC yang dihasilkan oleh konsumsi dosis tinggi [38].

Efek Neuroprotektif Fitokannabinoid Mayor yang Terlibat pada Patofisiologi COT

Dalam beberapa tahun terakhir, efek neuroprotektif fitokannabinoid, terutama dalam konteks COT, telah mendapatkan perhatian yang signifikan karena potensi manfaat terapeutiknya. COT adalah kondisi kompleks yang ditandai dengan kaskade cedera sekunder yang dapat menyebabkan defisit neurologis jangka panjang, termasuk gangguan kognitif, gangguan suasana hati, dan disfungsi motorik. Strategi pengobatan COT saat ini lebih terfokus pada manajemen gejala, akan tetapi penelitian terkait mekanisme aksi farmakologis fitokannabinoid sudah mulai banyak diteliti, yang dihubungkan dengan mekanisme trauma yang mendasari.

Banyak penelitian telah dilakukan terhadap salah satu komponen kanabinoid terbesar, KBD dari tanaman ganja terhadap COT. KBD terbukti mengurangi defisit neurologis, kandungan air dalam otak yang menyebabkan edema otak, gangguan sawar darah-otak berdasarkan model *Feeney's weight drop* yang menginduksi COT. Selain itu KBD mengurangi reaktivitas astrosit (dengan menurunkan ekspresi *glial fibrillary acidic protein-positive cells* (GFAP) dan sitokin proinflamasi (TNF α dan IL-1 β) [39]. Percobaan dengan model *fluid percussion injury* untuk induksi COT juga membuktikan bahwa KBD memperbaiki fungsi motorik, memori, dan kognitif. Sebagai tambahan, pemberian KBD menginduksi pengembalian polarisasi aquaporin-4 (AQP4) dan menghambat neuroinflamasi [40]. COT menyebabkan perubahan ekspresi dan lokalisasi AQP4 sehingga mengurangi pembuangan limbah glimfatik [41,42]. Lebih jauh, KBD dapat meningkatkan pembuangan limbah intrakranial, melalui regulasi sistem limfatik intrakranial yang berperan sangat penting untuk mengurangi risiko inflamasi setelah cedera otak traumatis [40].

Secara mekanisme, KBD mengaktifkan RKB1 dan RKB2 secara tidak langsung dengan bertindak sebagai substrat kompetitif untuk enzim FAAH yang bertanggung jawab atas hidrolisis primer anandamide, suatu endokannabinoid [43]. Selain itu, KBD mungkin juga memiliki beberapa aksi langsung pada reseptor kanabinoid itu sendiri. Penelitian *in vitro*

menunjukkan bahwa KBD memiliki afinitas pengikatan yang rendah untuk RKB1 dan dapat berperan sebagai modulator alosterik positif yang lemah pada RKB2 [44]. Model pengujian preklinis menunjukkan bahwa KBD dapat menormalkan ketidakseimbangan sinyal glutamatergik dan GABAergik setelah COT. KBD yang diberikan sebelum COT mengurangi peningkatan pelepasan glutamat kortikal [45]. KBD juga dapat meningkatkan neurogenesis melalui beberapa mekanisme, seperti peningkatan signal RKB1 [46] atau reseptor PPAR γ [47] untuk meregulasi proliferasi dan diferensiasi sel punca [48] di lapisan sel granula hipokampus. Salah satu mekanisme perlindungan yang dihipotesiskan dari KBD melibatkan aktivasi pergeseran polarisasi mikroglia dari keadaan pro-inflamasi (M₁) yang bersifat merusak menjadi anti-inflamasi (M₂) [25,49].

Salah satu aspek mekanisme neuroprotektif KBD mungkin juga berasal dari kemampuan antioksidannya yang kuat dan kemampuan untuk meredam pembentukan spesies oksigen reaktif [50, 51]. KBD juga telah terbukti meningkatkan sintesis BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) di korteks prefrontal dan hipokampus pada mencit [52], dua daerah yang terlibat dalam gangguan kognitif, memori, dan suasana hati setelah COT [53,54]. BDNF berperan penting sebagai neuroproteksi dan neurogenesis setelah cedera otak traumatis [55,56].

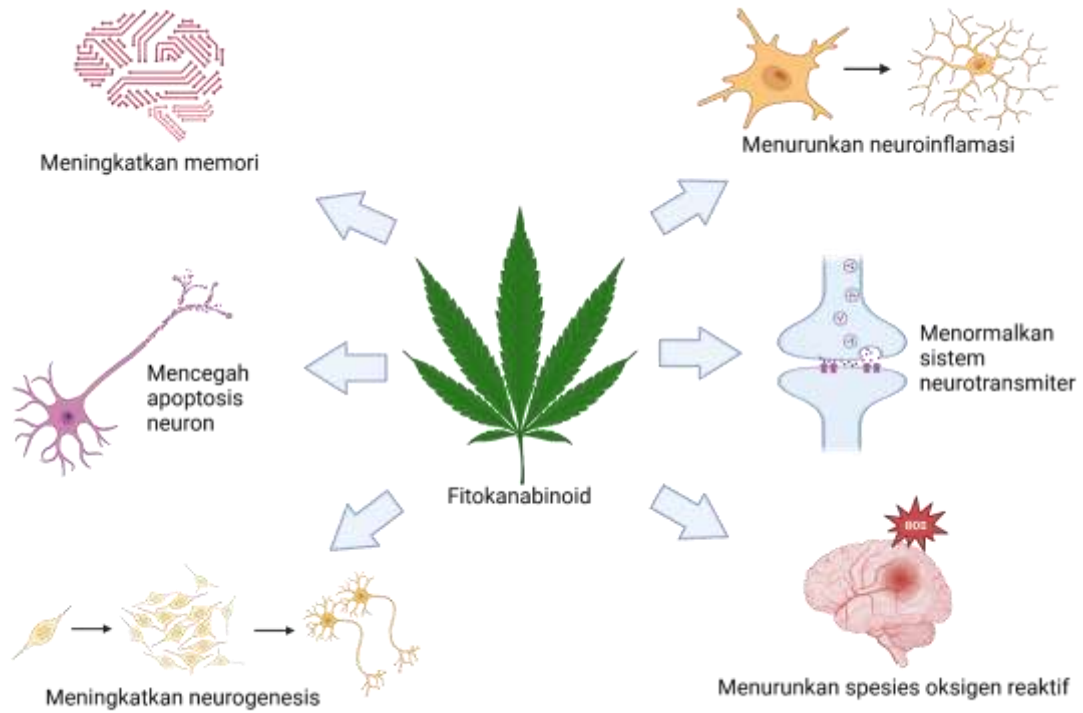
Senyawa fitokanabinoid terbanyak berikutnya THC. Pada percobaan COT berulang terhadap hewan coba, THC memberikan efek neuroprotektif dengan perbaikan penurunan kecemasan dan depresi. Pada percobaan ini COT menunjukkan adanya pemendekan telomer [57]. Pemendekan telomer berhubungan dengan proses neurodegeneratif, neuroinflamasi, dan penurunan fungsi kognitif [58]. THC juga tidak meningkatkan aktivasi mikroglia di area hipokampus dan nukleus akumbens, menandakan proses neuroinflamasi tidak terjadi di area tersebut [57]. Percobaan lain dengan COT tipe moderat menggunakan alat *pneumatic* menunjukkan perbaikan fungsi daya ingat dan pergerakan setelah pemberian THC dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini dibuktikan dengan percobaan dengan Y-maze untuk menilai daya ingat dan rotarod untuk menilai pergerakan motorik umum [59]. Pemberian THC juga menunjukkan peningkatan G-CSF dan diikuti dengan peningkatan dua faktor neurotropik BDNF dan GDNF yang berperan penting pada perbaikan jaringan otak yang bersifat neuroproteksi [60,61].

Pada percobaan terkait neurotoksisitas pada mencit yang diinduksi MDMA (3,4-metilendioksimetamfetamin) membuktikan bahwa THC menghambat aktivasi sel glia (mikroglia dan astrosit) melalui aktivasi RKB1 dan RKB2. Selain itu pemberian THC menghambat efek neurotoksik yang menyebabkan degenerasi aksonal dopamin. THC juga mencegah penurunan level tirosin hidroksilase (TH) di striatum melalui aktivasi RKB1. TH berperan pada proses sintesis dopamin dan membantu mengimbangi kekurangan dopamin yang disebabkan COT [62,63]. Hasil akhir COT dapat menyebabkan penurunan fungsi kognitif.

Dalam berbagai model percobaan defisit kognitif yang diinduksi oleh pentobarbital, MDMA, dan paparan karbon monoksida, THC terbukti memberikan perlindungan terhadap penurunan fungsi kognitif tersebut. Dosis ultra-rendah THC (0,002 mg/kg, yaitu 3–4 kali lipat lebih rendah dari dosis yang menghasilkan efek akut pada tikus) terbukti dapat memodifikasi aktivitas *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) di hipokampus, korteks frontalis, dan serebelum tikus yang bertahan lama (hingga 7 minggu). Perubahan aktivitas ERK ini sejalan dengan perubahan pada enzim pengaktifnya (MEK). Selain itu, pemberian THC satu kali dengan dosis rendah meningkatkan kadar pCREB (*phosphorylated cAMP response element-binding protein*) di hipokampus dan kadar BDNF di korteks frontalis [64]. Peran pCREB pada COT sangat signifikan karena keterlibatannya dalam berbagai proses seluler untuk kelangsungan hidup neuron, neuroplastisitas, dan pemulihan setelah cedera [65].

Pada percobaan dengan mencit berusia tua yang sehat, pemberian THC dalam dosis mikro menunjukkan perbaikan signifikan terhadap fungsi kognitif yang bertahan lama, disertai dengan perubahan morfologi dan biokimia yang mencolok di otak. Analisis ekspresi gen hipokampus menunjukkan bahwa sampel yang diambil 5 hari setelah perlakuan menunjukkan

ekspresi gen yang berbeda terkait proses neurogenesis dan perkembangan otak. Pada 5 minggu setelah perlakuan, profil ekspresi gen bergeser menuju diferensiasi dan kelangsungan hidup neuron [66]. Berdasarkan bukti tersebut menunjukkan pemberian THC kemungkinan juga dapat memberikan perlindungan fungsi kognitif yang sama setelah COT.



Gambar 3. Mekanisme fitokanabinoid mayor, KBD dan THC pada berbagai pengujian preklinik setelah induksi Cedera Otak Traumatik (COT).

Pada Gambar 3: ringkasan aksi kandungan fitokanabinoid mayor, KBD dan THC pada berbagai pengujian preklinik setelah induksi COT. Aksi ini termasuk efek menyeimbangkan sistem neurotransmitter termasuk terjadi peningkatan BDNF, meningkatkan proses neurogenesis, menurunkan aktivasi sel glia sehingga menurunkan neuroinflamasi, menurunkan stres oksidatif, mencegah terjadinya apoptosis, dan berpengaruh pada perbaikan daya ingat, menurunkan kecemasan dan depresi.

Tantangan Uji Klinis COT Terhadap Fitokanabinoid

Peningkatan pengujian dari uji preklinik menjadi uji klinik merupakan suatu tantangan tersendiri terutama dalam konteks pengembangan terapi fitokanabinoid terhadap COT. Studi preklinik menggunakan model hewan coba sering kali tidak sepenuhnya menggambarkan kondisi COT pada manusia. Perbedaan dalam fisiologi, genetika, dan faktor lingkungan dapat memengaruhi bagaimana hasil diterjemahkan ke subjek manusia, yang mengarah pada perbedaan dalam hasil efektivitas dan keamanan. Studi preklinik biasanya juga melibatkan ukuran sampel yang kecil, yang dapat membatasi generalisasi temuan. Sebaliknya, uji klinis memerlukan populasi yang lebih besar dan lebih beragam untuk menilai efek obat pada berbagai demografi dan kondisi kesehatan [67]. Efek jangka panjang pengobatan sering kali tidak sepenuhnya dipahami sehingga diperlukan pengujian dengan jangka waktu yang lebih lama pada manusia. Studi preklinik tidak akan memadai dalam menangkap efek jangka panjang dan potensi efek samping yang terjadi [68].

Masalah berikutnya adalah terkait status legal hukum dan pembatasan penelitian terhadap fitokanabinoid, yang bervariasi secara signifikan di berbagai daerah yurisdiksi.

Sebagai contoh di Amerika Serikat, sejak bulan Februari 2024, sebagian besar negara bagian melegalkan penggunaan ganja untuk pengobatan, sedangkan sebagian besar negara bagian lainnya melegalkan penggunaan ganja untuk pengobatan dan non-pengobatan, akan tetapi ada tiga negara bagian yang tidak mempunyai program penggunaan ganja [69]. Di Indonesia sendiri ganja dikelompokkan sebagai narkotika golongan 1 dan bagi siapa yang mengedarkan akan dikenai sanksi hukuman penjara seumur hidup atau pidana mati, serta denda yang sangat besar [70]. Sedangkan untuk kepentingan pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, termasuk kebutuhan laboratorium, penyaluran narkotika golongan 1 hanya dapat dilakukan oleh PBF milik negara yang memiliki izin khusus [71]. Hal ini menunjukkan peredaran ganja di Indonesia masih terlarang dan tentu saja dalam hal riset masih sangat terbatas. Aturan hukum yang kompleks dan pembatasan penggunaan ganja untuk penelitian menjadi tantangan signifikan yang mempengaruhi penyelidikan ilmiah maupun aplikasi klinis.

Pengembangan Penelitian di Masa Depan

Dalam konteks menyelidiki potensi terapeutik fitokanabinoid untuk COT, beberapa aspek farmakokinetik dan farmakodinamik memerlukan penyelidikan lebih lanjut, terutama terkait dengan efek jangka panjang dan dosis yang optimal. Meskipun beberapa studi menunjukkan bahwa fitokanabinoid dapat memberikan efek menguntungkan jangka pendek dari gejala-gejala yang terkait dengan COT, seperti kecemasan dan depresi, pemahaman tentang efektivitas dan keamanannya dalam jangka panjang masih terbatas. Penelitian diperlukan untuk mengevaluasi bagaimana penggunaan fitokanabinoid yang berlangsung lama memengaruhi proses pemulihan dan apakah senyawa tersebut dapat mencegah atau mengurangi kondisi kronis yang sering muncul setelah COT, seperti ensefalopati traumatik kronis atau penyakit neurodegeneratif yang akan muncul akibat efek COT jangka panjang. Selain itu, studi preklinik sering menggunakan dosis fitokanabinoid yang bervariasi, yang membuatnya sulit untuk menetapkan rejimen dosis yang terstandarisasi untuk aplikasi klinis. Menentukan dosis optimal yang memaksimalkan manfaat terapeutik sambil meminimalkan efek samping sangatlah penting.

Sedangkan pada uji klinis, studi longitudinal harus menilai hasil kognitif pada pasien COT yang menggunakan fitokanabinoid dalam jangka waktu lama. Penilaian kognitif jangka panjang setelah COT sangatlah penting untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Menyelidiki efek psikologis jangka panjang akibat penggunaan fitokanabinoid pada pasien COT juga tidak kalah penting. Faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, predisposisi genetik, dan kondisi yang sudah ada sebelumnya dapat mempengaruhi respon individu terhadap pengobatan fitokanabinoid.

SIMPULAN

Senyawa fitokanabinoid memainkan peran penting dalam pengobatan COT. Fitokanabinoid mayor yaitu CBD dan THC menawarkan potensi terapeutik yang signifikan dalam mengurangi kerusakan saraf, inflamasi, dan meningkatkan pemulihan fungsi neurologis setelah COT. Pemahaman lebih lanjut mengenai mekanisme aksi farmakologis fitokanabinoid dan kontribusinya dalam terapi COT dapat membuka jalan bagi pengembangan pengobatan baru yang lebih efektif untuk COT.

PUSTAKA ACUAN

1. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Punchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2019;130(4):1080-97.
2. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *The Lancet Neurology*. 2017;16(12):987-1048.
3. Corrigan JD, Selassie AW, Orman JA. The epidemiology of traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2010;25(2):72-80.

4. Whiteneck GG, Cuthbert JP, Corrigan JD, Bogner JA. Risk of Negative Outcomes After Traumatic Brain Injury: A Statewide Population-Based Survey. *J Head Trauma Rehabil.* 2016;31(1):E43-54.
5. Howe EI, Andelic N, Fure SCR, Røe C, Sjøberg HL, Hellstrøm T, et al. Cost-effectiveness analysis of combined cognitive and vocational rehabilitation in patients with mild-to-moderate TBI: results from a randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res.* 2022;22(1):185.
6. Ng SY, Lee AYW. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 2019;13.
7. Mechoulam R, Gaoni Y. Recent Advances in the Chemistry of Hashish. In: Ashurst PR, Bohlmann F, Farkas L, Gaoni Y, Kling H, Mechoulam R, et al., editors. *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products / Progrès dans la Chimie des Substances Organiques Naturelles.* Vienna: Springer Vienna; 1967. p. 175-213.
8. Martins SS, Levy NS, Bruzelius E, Segura LE. Cannabis legalization in the U.S. Where do we go from here? *Trends Psychiatry Psychother.* 2022;44(suppl 1):e20220001.
9. Al-Khazaleh AK, Zhou X, Bhuyan DJ, Munch GW, Al-Dalabeeh EA, Jaye K, et al. The Neurotherapeutic Arsenal in Cannabis sativa: Insights into Anti-Neuroinflammatory and Neuroprotective Activity and Potential Entourage Effects. *Molecules.* 2024;29(2).
10. Kaur P, Sharma S. Recent Advances in Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Curr Neuroparmacol.* 2018;16(8):1224-38.
11. Sulhan S, Lyon KA, Shapiro LA, Huang JH. Neuroinflammation and blood–brain barrier disruption following traumatic brain injury: Pathophysiology and potential therapeutic targets. *Journal of Neuroscience Research.* 2020;98(1):19-28.
12. de Macedo Filho L, Figueredo LF, Villegas-Gomez GA, Arthur M, Pedraza-Ciro MC, Martins H, et al. Pathophysiology-Based Management of Secondary Injuries and Insults in TBI. *Biomedicines.* 2024;12(3):520.
13. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2006;58(3):389-462.
14. Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP, Patel S, Perchuk A, Meozzi PA, et al. Discovery of the presence and functional expression of cannabinoid CB2 receptors in brain. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1074:514-36.
15. Huestis MA, Boyd SJ, Heishman SJ, Preston KL, Bonnet D, Le Fur G, et al. Single and multiple doses of rimonabant antagonize acute effects of smoked cannabis in male cannabis users. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;194(4):505-15.
16. Alger BE, Kim J. Supply and demand for endocannabinoids. *Trends in Neurosciences.* 2011;34(6):304-15.
17. Navarrete M, Araque A. Endocannabinoids Mediate Neuron-Astrocyte Communication. *Neuron.* 2008;57(6):883-93.
18. Kendall DA, Yudowski GA. Cannabinoid Receptors in the Central Nervous System: Their Signaling and Roles in Disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 2017;10.
19. Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology.* 2020;16(1):9-29.
20. Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carrière D, Carayon P, et al. Expression of Central and Peripheral Cannabinoid Receptors in Human Immune Tissues and Leukocyte Subpopulations. *European Journal of Biochemistry.* 1995;232(1):54-61.
21. Stella N. Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes, and astrocytomas. *Glia.* 2010;58(9):1017-30.
22. Spiller KJ, Bi G-h, He Y, Galaj E, Gardner EL, Xi Z-X. Cannabinoid CB1 and CB2 receptor mechanisms underlie cannabis reward and aversion in rats. *British Journal of Pharmacology.* 2019;176(9):1268-81.

23. Navarro G, Morales P, Rodríguez-Cueto C, Fernández-Ruiz J, Jagerovic N, Franco R. Targeting Cannabinoid CB2 Receptors in the Central Nervous System. *Medicinal Chemistry Approaches with Focus on Neurodegenerative Disorders*. *Front Neurosci*. 2016;10:406.
24. Atwood BK, Mackie K. CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. *British Journal of Pharmacology*. 2010;160(3):467-79.
25. Braun M, Khan ZT, Khan MB, Kumar M, Ward A, Achyut BR, et al. Selective activation of cannabinoid receptor-2 reduces neuroinflammation after traumatic brain injury via alternative macrophage polarization. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2018;68:224-37.
26. Tanaka M, Sackett S, Zhang Y. Endocannabinoid Modulation of Microglial Phenotypes in Neuropathology. *Frontiers in Neurology*. 2020;11.
27. Katz PS, Sulzer JK, Impastato RA, Teng SX, Rogers EK, Molina PE. Endocannabinoid Degradation Inhibition Improves Neurobehavioral Function, Blood–Brain Barrier Integrity, and Neuroinflammation following Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*. 2014;32(5):297-306.
28. Witkamp R, Meijerink J. The endocannabinoid system: an emerging key player in inflammation. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2014;17(2):130-8.
29. Mackie K. Cannabinoid Receptors: Where They are and What They do. *Journal of Neuroendocrinology*. 2008;20(s1):10-4.
30. Martínez-Torres AM, Morán J. CB1 Receptor Activation Provides Neuroprotection in an Animal Model of Glutamate-Induced Excitotoxicity Through a Reduction of NOX-2 Activity and Oxidative Stress. *CNS Neurosci Ther*. 2024;30(11):e70099.
31. Fengqing S, Yu T, Fang X, Jiang L, Huang Z, Zuo Y, et al. GW27-e1192 CB1 receptor attenuate neurons apoptosis to improve the outcome of Win55, 212-2 inducing hypothermia after cardiopulmonary resuscitation in rats. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(16_Supplement):C188-C.
32. Rakotoarivelo V, Mayer TZ, Simard M, Flamand N, Di Marzo V. The Impact of the CB2 Cannabinoid Receptor in Inflammatory Diseases: An Update. *Molecules*. 2024;29(14):3381.
33. Zotey V, Andhale A, Shegekar T, Juganavar A. Adaptive Neuroplasticity in Brain Injury Recovery: Strategies and Insights. *Cureus*. 2023;15(9):e45873.
34. Kędziora M, Boccella S, Marabese I, Mlost J, Infantino R, Maione S, et al. Inhibition of anandamide breakdown reduces pain and restores LTP and monoamine levels in the rat hippocampus via the CB1 receptor following osteoarthritis. *Neuropharmacology*. 2023;222:109304.
35. Cifelli P, Ruffolo G, De Felice E, Alfano V, van Vliet EA, Aronica E, et al. Phytocannabinoids in Neurological Diseases: Could They Restore a Physiological GABAergic Transmission? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):723.
36. Laezza C, Pagano C, Navarra G, Pastorino O, Proto MC, Fiore D, et al. The Endocannabinoid System: A Target for Cancer Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3).
37. Maurya N, Velmurugan BK. Therapeutic applications of cannabinoids. *Chem Biol Interact*. 2018;293:77-88.
38. Niesink RJ, van Laar MW. Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC? *Front Psychiatry*. 2013;4:130.
39. Jiang H, Li H, Cao Y, Zhang R, Zhou L, Zhou Y, et al. Effects of cannabinoid (CBD) on blood brain barrier permeability after brain injury in rats. *Brain Research*. 2021;1768:147586.
40. Dong S, Zhao H, Nie M, Sha Z, Feng J, Liu M, et al. Cannabidiol Alleviates Neurological Deficits After Traumatic Brain Injury by Improving Intracranial Lymphatic Drainage. *Journal of Neurotrauma*. 2024;41(15-16):e2009-e25.
41. Ren Z, Iliff JJ, Yang L, Yang J, Chen X, Chen MJ, et al. 'Hit & Run' model of closed-skull traumatic brain injury (TBI) reveals complex patterns of post-traumatic AQP4 dysregulation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(6):834-45.

42. Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, Zeppenfeld DM, Soltero M, Yang L, et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J Neurosci*. 2014;34(49):16180-93.
43. Elmes MW, Kaczocha M, Berger WT, Leung K, Ralph BP, Wang L, et al. Fatty Acid-binding Proteins (FABPs) Are Intracellular Carriers for Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD)*. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(14):8711-21.
44. Martínez-Pinilla E, Varani K, Reyes-Resina I, Angelats E, Vincenzi F, Ferreiro-Vera C, et al. Binding and Signaling Studies Disclose a Potential Allosteric Site for Cannabidiol in Cannabinoid CB2 Receptors. *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8.
45. Santiago-Castañeda C, Huerta de la Cruz S, Martínez-Aguirre C, Orozco-Suárez SA, Rocha L. Cannabidiol Reduces Short- and Long-Term High Glutamate Release after Severe Traumatic Brain Injury and Improves Functional Recovery. *Pharmaceutics*. 2022;14(8):1609.
46. Wolf SA, Bick-Sander A, Fabel K, Leal-Galicia P, Tauber S, Ramirez-Rodriguez G, et al. Cannabinoid receptor CB1 mediates baseline and activity-induced survival of new neurons in adult hippocampal neurogenesis. *Cell Communication and Signaling*. 2010;8(1):12.
47. Esposito G, Scuderi C, Valenza M, Togna GI, Latina V, De Filippis D, et al. Cannabidiol Reduces A β -Induced Neuroinflammation and Promotes Hippocampal Neurogenesis through PPAR γ Involvement. *PLOS ONE*. 2011;6(12):e28668.
48. Yi J-H, Park S-W, Brooks N, Lang BT, Vemuganti R. PPAR γ agonist rosiglitazone is neuroprotective after traumatic brain injury via anti-inflammatory and anti-oxidative mechanisms. *Brain Research*. 2008;1244:164-72.
49. Yeisley DJ, Arabiyat AS, Hahn MS. Cannabidiol-Driven Alterations to Inflammatory Protein Landscape of Lipopolysaccharide-Activated Macrophages In Vitro May Be Mediated by Autophagy and Oxidative Stress. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2021;6(3):253-63.
50. Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants*. 2020;9(1):21.
51. Soares RZ, Vuolo F, Dall'Igna DM, Michels M, Crippa JA, Hallak JE, et al. Evaluation of the role of the cannabidiol system in an animal model of ischemia/reperfusion kidney injury. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(4):383-9.
52. Sales AJ, Fogaça MV, Sartim AG, Pereira VS, Wegener G, Guimarães FS, et al. Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex. *Molecular Neurobiology*. 2019;56(2):1070-81.
53. van der Horn HJ, Liemburg EJ, Aleman A, Spikman JM, van der Naalt J. Brain Networks Subservicing Emotion Regulation and Adaptation after Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*. 2016;33(1):1-9.
54. Jorge RE, Acion L, Starkstein SE, Magnotta V. Hippocampal Volume and Mood Disorders After Traumatic Brain Injury. *Biological Psychiatry*. 2007;62(4):332-8.
55. Treble-Barna A, Petersen BA, Stec Z, Conley YP, Fink EL, Kochanek PM. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Pediatric Acquired Brain Injury and Recovery. *Biomolecules*. 2024;14(2):191.
56. Gustafsson D, Klang A, Thams S, Rostami E. The Role of BDNF in Experimental and Clinical Traumatic Brain Injury. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7).
57. Bhatt D, Hazari A, Yamakawa GR, Salberg S, Sgro M, Shultz SR, et al. Investigating the cumulative effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and repetitive mild traumatic brain injury on adolescent rats. *Brain Commun*. 2020;2(1):fcaa042.
58. Wang Y, Kuca K, You L, Nepovimova E, Heger Z, Valko M, et al. The role of cellular senescence in neurodegenerative diseases. *Arch Toxicol*. 2024;98(8):2393-408.
59. Song S, Kong X, Wang B, Sanchez-Ramos J. Administration of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Following Controlled Cortical Impact Restores Hippocampal-Dependent Working Memory and Locomotor Function. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2022;7(4):424-35.

60. Rostami E, Krueger F, Plantman S, Davidsson J, Agoston D, Grafman J, et al. Alteration in BDNF and its receptors, full-length and truncated TrkB and p75(NTR) following penetrating traumatic brain injury. *Brain Res*. 2014;1542:195-205.
61. Song S, Kong X, Wang B, Sanchez-Ramos J. Recovery from Traumatic Brain Injury Following Treatment with Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Is Associated with Increased Expression of Granulocyte-Colony Stimulating Factor and Other Neurotrophic Factors. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2022;7(4):415-23.
62. Touriño C, Zimmer A, Valverde O. THC Prevents MDMA Neurotoxicity in Mice. *PLoS One*. 2010;5(2):e9143.
63. Bales JW, Kline AE, Wagner AK, Dixon CE. Targeting Dopamine in Acute Traumatic Brain Injury. *Open Drug Discov J*. 2010;2:119-28.
64. Fishbein M, Gov S, Assaf F, Gafni M, Keren O, Sarne Y. Long-term behavioral and biochemical effects of an ultra-low dose of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC): neuroprotection and ERK signaling. *Exp Brain Res*. 2012;221(4):437-48.
65. Wurzelmann M, Romeika J, Sun D. Therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and a small molecular mimics of BDNF for traumatic brain injury. *Neural Regeneration Research*. 2017;12(1):7-12.
66. Shapira G, Israel-Elgali I, Grad M, Avnat E, Rachmany L, Sarne Y, et al. Hippocampal differential expression underlying the neuroprotective effect of delta-9-tetrahydrocannabinol microdose on old mice. *Frontiers in Neuroscience*. 2023;17.
67. Mahalmani V, Sinha S, Prakash A, Medhi B. Translational research: Bridging the gap between preclinical and clinical research. *Indian J Pharmacol*. 2022;54(6):393-6.
68. Seyhan AA. Lost in translation: the valley of death across preclinical and clinical divide – identification of problems and overcoming obstacles. *Translational Medicine Communications*. 2019;4(1):18.
69. CDC. <https://www.cdc.gov/cannabis/about/state-medical-cannabis-laws.html> 2024
70. Harimusti M, Mokorimban MAT, Gerungan CA. Sanksi pidana bagi pengedar narkoba golongan I menurut undang-undang nomer 35 tahun 2009 tentang narkoba. *Lex Privatum*. 2023;XI(5).
71. Anonim. Peraturan menteri kesehatan republik indonesia nomor 5 tahun 2023 tentang narkoba, psikotropika, dan prekursor farmasi. 2023.