

Efektivitas *Citicoline* sebagai Agen Neuroprotektif dalam Tata Laksana *Traumatic Brain Injury*

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Andi Weri Somba,¹ Bhirau Wilaksono²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Makassar, ²Universitas Negeri Makassar, Indonesia

ABSTRAK

Latar belakang: *Traumatic brain injury* (TBI) adalah salah satu kondisi yang diakibatkan trauma fisik pada kepala yang dapat menyebabkan kerusakan struktural otak serta mengganggu fungsi kognitif, motorik, dan emosional. *Citicoline* adalah senyawa alami yang berperan penting dalam metabolisme fosfolipid dan sintesis neurotransmitter di otak. Penelitian *evidence-based case report* (EBCR) ini bertujuan untuk memberikan bukti ilmiah mengenai manfaat potensial *citicoline* dalam meningkatkan hasil klinis pasien TBI. **Metode:** Penelusuran literatur menggunakan format PICO. Rumusan pertanyaan klinis disusun berdasarkan kasus. Pencarian artikel pada 6–7 Maret 2023 menggunakan *software* Publish or Perish (PoP) dengan target pencarian artikel 10 tahun terakhir (2013–2023) pada *database* Scopus, Pubmed, Google Scholar, dan pencarian manual pada *database* Cochrane, menggunakan kata kunci '*traumatic brain injury*' AND '*therapy*' AND '*citicoline*' AND '*neuroprotective*' AND '*treatment*' AND '*outcome*' beserta sinonim dan istilah terkait. **Hasil:** Didapat empat studi, dengan *level of evidence* 1a yang merupakan hasil meta-analisis atau tinjauan sistematis dari berbagai uji klinik acak dengan kontrol (*randomized controlled trials*), yang kemudian ditinjau secara kritis. Dua studi melaporkan tidak ada signifikansi penilaian klinis dan *Glasgow Coma Scale* (GCS); dua studi lain menunjukkan hasil signifikan pada tingkat kemandirian. **Simpulan:** Studi ini menunjukkan *citicoline* bermanfaat pada kemandirian penderita TBI, tetapi tidak menghasilkan perbedaan signifikan pada penilaian *Glasgow Coma Scale*.

Kata Kunci: *Citicoline*, *Glasgow Coma Scale*, *traumatic brain injury*.

ABSTRACT

Background: Traumatic brain injury (TBI) is a condition resulting from physical trauma to the head which can cause structural damage to the brain and interfere with cognitive, motor and emotional functions. Citicoline is a natural compound that plays an important role in phospholipid metabolism and neurotransmitter synthesis in the brain. This evidence-based case report (EBCR) study aims to provide scientific evidence of the potential benefits of citicoline in improving clinical outcomes in TBI patients. **Method:** Literature search using the PICO format. The formulation of clinical questions was arranged by case. Search for articles on March 6–7th 2023 using the Publish or Perish (PoP) software with the target of searching articles for the last 10 years (2013–2023) on the Scopus, Pubmed, Google Scholar databases, and manual searches on the Cochrane database, using the keyword '*traumatic brain*' injury' AND '*therapy*' AND '*citicoline*' AND '*neuroprotective*' AND '*treatment*' AND '*outcome*' along with synonyms and related terms. **Results:** Four studies were obtained, with the level of evidence 1a which resulted from a meta-analysis or systematic review of various randomized controlled trials, which were then critically reviewed. Two studies reported no significance of clinical assessment and the Glasgow Coma Scale (GCS); two other studies showed significant results at the level of independence. **Conclusion:** This study shows that citicoline is beneficial in the independence of TBI patients but does not produce a significant difference in the Glasgow Coma Scale assessment. **Andi Weri Somba, Bhirau Wilaksono. The Effectivity of Citicoline as Neuroprotective Agent in Traumatic Brain Injury Management.**

Keywords: Citicoline, Glasgow Coma Scale, traumatic brain injury.



Mermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Traumatic brain injury (TBI) adalah salah satu bentuk cedera serius pada otak disebabkan oleh kejadian traumatis pada kepala yang memiliki dampak signifikan pada kesehatan

dan kualitas hidup penderita.¹ Salah satu bentuk TBI adalah hematoma epidural (*epidural hemorrhage*/EDH). Pada beberapa kasus, EDH juga bisa disebabkan oleh kondisi non-traumatis, seperti infeksi atau

abses, koagulopati, tumor hemoragik, serta malformasi vaskular.^{2–4} EDH lebih sering terjadi pada pasien muda (10–30 tahun), jarang pada usia tua (50–60 tahun); didapatkan pada 2% dari semua cedera kepala hingga

Alamat Korespondensi email: bhirau@gmail.com



15% dari semua trauma kepala fatal akibat fraktur linier tengkorak, terutama di tulang temporal pars skuamosa yang menyebabkan robeknya arteri meningea media. Predileksi perdarahan epidural di daerah temporal atau temporoparietal (70%-80%). Kasus ditandai dengan akumulasi darah di antara duramater dan tulang tengkorak yang memiliki ciri khas cembung atau bikonveks pada gambaran *CT scan*.⁵ Secara klinis, kondisi ini ditandai dengan adanya interval lusid, yaitu periode kesadaran di antara dua episode penurunan kesadaran. Akumulasi darah akan berpuncak pada kerusakan neurologis yang terjadi pada 14% sampai 21% penderita. Sementara itu, 15% pasien diketahui tidak mengalami penurunan kesadaran sesaat setelah cedera kepala.^{2,6-8}

Pembesaran hematoma menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial yang mengakibatkan gangguan fungsi neurologis berupa gangguan fisik, kognitif, fungsi psikososial sementara ataupun permanen, hingga kematian.⁸ Tata laksana awal penting untuk menjaga kestabilan hemodinamik dan mencegah cedera jaringan otak sekunder melalui pencegahan komorbid seperti hipotensi dan hipoksia.^{9,10} Salah satu regimen terapi kasus EDH adalah neuroprotektor seperti *citicoline*. Namun, masih terdapat perbedaan pandangan penggunaannya dalam praktik. Oleh karena itu, akan dievaluasi melalui pendekatan *evidence-based case report* (EBCR), efektivitas *citicoline* sebagai agen neuroprotektif dalam tata laksana hematoma epidural.¹¹⁻¹⁶

Skenario Kasus

Seorang pasien berusia 16 tahun datang dengan keluhan utama nyeri kepala sejak 2 hari setelah terjatuh dari motor akibat kecelakaan lalu lintas dengan posisi kepala terbentur aspal, tidak ada muntah dan penurunan kesadaran. Pasien mendapat jahitan luka pada area dahi pada penanganan awal di IGD, kemudian pasien dipulangkan. Satu hari setelah kecelakaan pasien mengeluh nyeri kepala dan leher, pasien kembali ke IGD, dilakukan foto bagian leher dan didapatkan spasme otot. Setelah mendapatkan perawatan nyeri, pasien dipulangkan. Malam harinya, pasien mengeluh nyeri dengan intensitas memberat terutama bagian kepala depan dan menjalar ke seluruh bagian kepala, dirasakan saat beraktivitas dan tidak membaik dengan obat dari RS sebelumnya.

Pada pemeriksaan fisik, kesadaran kompos mentis, hemodinamik stabil, suhu afebris, nyeri dengan skor 4-5 *numeric pain rating scale* (NPRS) yang merupakan nyeri sedang. Pada pemeriksaan neurologis, didapatkan GCS 15, fungsi kortikal luhur normal, rangsang meningeal tidak ada, pemeriksaan nervus kranialis, motorik, sensorik, dan otonom normal. Pada *CT scan* kepala tanpa kontras didapatkan lesi hiperdens dengan densitas 62 HU berbentuk bikonveks pada regio frontal kanan dengan volume 4,23 mL. Diagnosisnya adalah hematoma epidural.

Pertanyaan klinis: Apakah *citicoline* dapat memberi efek neuroprotektif dan perbaikan klinis pada pasien *traumatic brain injury*?

METODE

Dilakukan penelusuran literatur menggunakan format PICO, yaitu *population/problem, intervention, comparison, and outcome*. Rumusan pertanyaan klinis disusun berdasarkan kasus. (Tabel 1)

Pencarian artikel menggunakan *software Publish or Perish* (PoP) dengan target pencarian artikel 10 tahun terakhir (2013-2023) pada *database* Scopus, Pubmed, Google Scholar, dan pencarian manual pada *database* Cochrane pada tanggal 6-7 Maret 2023, menggunakan kata kunci beserta sinonim dan istilah terkait. (Tabel 2)

Seleksi

Total 924 artikel yang didapatkan dari hasil pencarian. Seleksi berdasarkan judul dan abstrak dengan eliminasi publikasi ganda serta eliminasi selain yang ditulis dengan Bahasa Indonesia atau Bahasa Inggris. Artikel dibatasi hanya *systematic review* dan meta-analisis. Artikel tanpa *full text* akan dieliminasi dan yang tersisa *direview* berdasarkan The Oxford Center of Evidence-based Medicine (CEBM) oleh kedua penulis.¹⁷ (Bagan)

HASIL

Terdapat total 924 artikel yang didapat dari pencarian dari *database* Google Scholar, Scopus, PubMed, dan Cochrane. Didapatkan 4 artikel yang relevan. (Tabel 3)

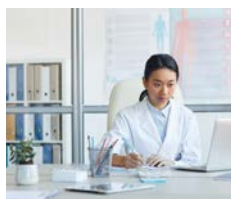
Semua studi menunjukkan *citicoline* memiliki efek beragam dikaitkan dengan tingkat kemandirian, namun tidak berpengaruh

Tabel 1. Pertanyaan klinis.

Population/Problem	Intervention	Comparison	Outcome
Pasien dengan hematoma epidural (EDH) et causa Traumatic Brain Injury	Citicoline	Standard therapy or placebo	Perbaikan klinis
Aspek klinis	Intervensi		
Desain studi	Systematic review dan meta-analisis		

Tabel 2. Hasil pencarian artikel.

Tools	Database	Kata Kunci	Jumlah Artikel yang Didapat
Publish or Perish (PoP)	Google scholar	'traumatic brain injury' AND 'therapy' AND 'citicoline' AND 'neuroprotective' AND 'treatment' AND 'outcome'	912
	Scopus	'traumatic brain injury' AND 'therapy' AND 'citicoline' AND 'neuroprotective' AND 'treatment' AND 'outcome'	4
	PubMed	'traumatic brain injury' AND 'therapy' AND 'citicoline' AND 'neuroprotective' AND 'treatment' AND 'outcome'	4
Manual	Cochrane	#1 traumatic brain injury. #2 therapy. #3 citicoline. #4 neuroprotective #5 treatment outcome. #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	4



signifikan terhadap penilaian *Glasgow Outcome Scale* (GOS). Empat *review* sistematis dan meta-analisis di-*review* menggunakan metode *Oxford CEBM critical appraisal*. Semua studi tersebut *valid*.

DISKUSI

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas penggunaan *citicoline* sebagai agen neuroprotektif dalam pengobatan *traumatic brain injury* (TBI). Pendekatan laporan kasus berbasis bukti (EBCR) digunakan berdasarkan hasil tinjauan *review* sistematis dan meta-analisis. Secades, *et al*, (2014) menunjukkan bahwa penggunaan *citicoline* secara signifikan

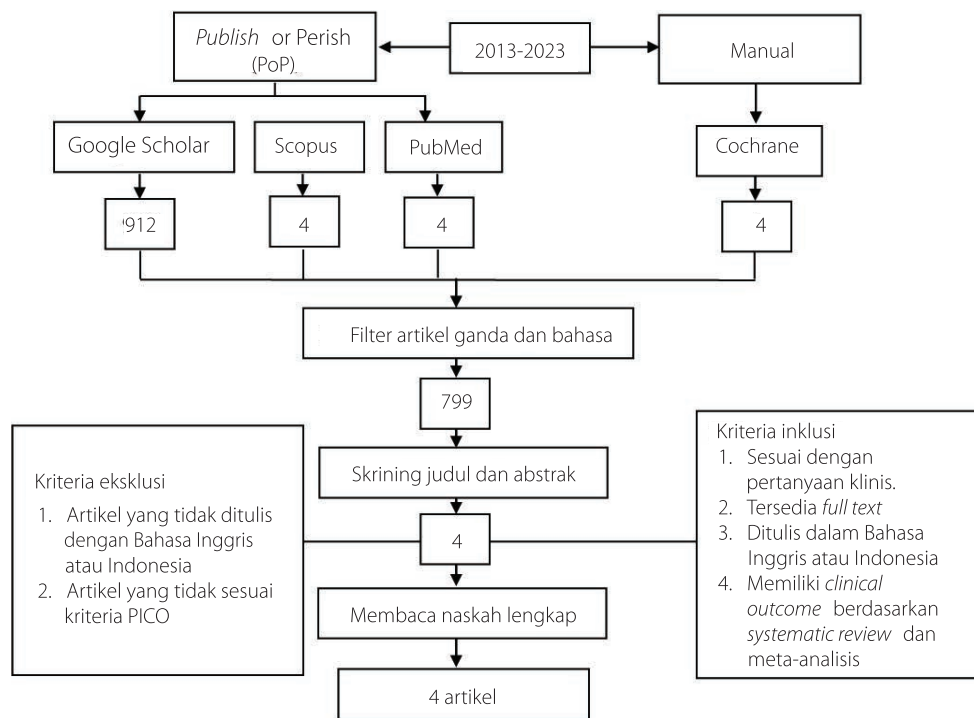
(OR) sebesar 1,815 (95% CI = 1,302-2,530). Meskipun ditandai heterogenitas ($I^2 = 54,6\%$; $p = 0,001$), hasil ini menunjukkan potensi positif *citicoline* sebagai agen pelindung saraf dalam mengobati cedera otak traumatis.

El Sayed (2016) menemukan bahwa *citicoline* tidak berpengaruh signifikan terhadap hasil klinis seperti nilai GOS (5 studi, 1355 pasien; OR = 0,96; 95% CI 0,830-1,129; $p = 0,676$) atau kinerja kognitif (4 studi; 1291 pasien OR = 1,35 ; 95% CI 0,58 –3,16). $p = 0,478$) dan kelangsungan hidup (1.037 pasien; OR = 1,38; 95% CI 0,855-2,239). Sebuah studi oleh Meshkini, *et al*, (2017) menunjukkan

($p = 0,76$; RR 1,03; 95% CI 0,86-1,24), tetapi memiliki hasil *neurobehavioral* yang lebih baik pada kelompok plasebo/kontrol. Akan tetapi, pada penelitian lanjutan di mana Secades, *et al*, (2023) menunjukkan bahwa *citicoline* tetap dapat dikaitkan dengan tingkat kemandirian lebih tinggi pada pasien TBI (*risk ratio* = 1,18; 95% CI = 1,05-1,33; $I^2 = 42,6\%$). Hasil ini menunjukkan bahwa *citicoline* tetap memiliki potensi besar sebagai agen neuroprotektif dalam penanganan TBI, meskipun dosis dan cara pemberian tidak memengaruhi hasil.

Berdasarkan temuan-temuan ini, dapat disimpulkan bahwa efektivitas *citicoline*

Bagan



Tabel 3. Rangkuman artikel.

Penulis	Subjek	Hasil
Secades (2014) ¹⁸	Dua belas studi dengan total 2.706 pasien	Penggunaan <i>citicoline</i> dikaitkan secara signifikan dalam tingkat kemandirian dengan OR 1,815 (95% CI = 1,302;2,530), tetapi heterogenitas signifikan $I^2 = 54,6\%$; $p = 0,001$
El Sayed, <i>et al</i> . (2016) ¹⁹	Lima studi dengan total 2.294 pasien	<i>Citicoline</i> tidak meningkatkan GOS (5 studi, 1355 pasien; OR 0,96; 95% CI 0,830 hingga 1,129; $p = 0,676$), kinerja kognitif (4 studi; 1291 pasien; OR 1,35; 95% CI 0,58 hingga 3,16; $p = 0,478$), dan <i>survival</i> (1037 pasien; OR = 1,38; 95% CI 0,855 hingga 2,239)
Meshkini, <i>et al</i> . (2017) ²⁰	Empat studi dengan total 1.196 pasien	Penggunaan <i>citicoline</i> tidak menghasilkan perubahan signifikan pada GOS ($p=0,76$; RR 1,03, 95% CI 0,86 menjadi 1,24; peserta = 1128; penelitian = 2; $I^2 = 71\%$). Hasil neuropsikologi signifikan lebih baik pada kelompok plasebo/kontrol dari 971 pasien pada tiga studi.
Secades, <i>et al</i> . (2023) ²¹	Sebelas studi dengan total 2.771 pasien	Penggunaan <i>citicoline</i> signifikan memengaruhi tingkat kemandirian (RR, 1,18; 95% CI = 1,05–1,33; $I^2 = 42,6\%$). Dosis <i>citicoline</i> atau rute administrasi tidak berpengaruh pada hasil.

meningkatkan kemandirian pasien cedera otak traumatik, dengan nilai *odds ratio*

hasil serupa di mana tidak ada perubahan signifikan dalam angka kesembuhan GOS

sebagai agen neuroprotektif dalam tata laksana *traumatic brain injury* (TBI) masih



menjadi perdebatan; masih diperlukan penelitian lanjutan untuk memahami secara lebih komprehensif efek *citicoline* pada penderita TBI, mengingat peran *citicoline* dalam pembentukan fosfatidilkolin sel-sel otak serta pembentukan *neurotransmitter acetylcholine* yang berperan penting dalam fungsi kognitif.²² Temuan yang bertentangan menunjukkan adanya variasi metodologi penelitian, populasi pasien, dosis *citicoline*, dan parameter hasil yang digunakan. Interpretasi temuan ini perlu mempertimbangkan beberapa faktor yang mungkin memengaruhi hasil penelitian, seperti perbedaan tingkat keparahan TBI, saat pemberian *citicoline*, serta karakteristik pasien seperti usia, kondisi kesehatan lainnya, dan faktor-faktor genetik yang dapat memengaruhi respons terhadap *citicoline*. Selain GOS terdapat alat ukur lain

yang bisa digunakan untuk menilai tingkat kemandirian pasien seperti *modified rankin scale* (mRS) dan *Barthel index* (BI). Semua alat ukur ini dapat memberikan gambaran objektif tentang tingkat kemandirian pasien TBI.^{23,24}

Penting diketahui bahwa penggunaan *citicoline* sebagai agen neuroprotektif pada cedera otak traumatis hanyalah salah satu aspek tata laksana keseluruhan pasien cedera otak traumatis. Pendekatan komprehensif sebagai tata laksana cedera otak traumatis meliputi perawatan yang tepat, pemulihan dan rehabilitasi fisik, nutrisi yang memadai, dan dukungan psikososial untuk pasien sangat penting.

Bukti ilmiah harus diperkuat melalui desain studi yang lebih baik, seperti uji klinis terkontrol acak (RCT) dengan populasi sampel

lebih besar dan dosis *citicoline* yang optimal.

SIMPULAN DAN REKOMENDASI

Meskipun hasilnya heterogen, penggunaan *citicoline* sebagai agen neuroprotektif dalam tata laksana TBI tetap menjadi bidang penelitian yang menjanjikan. Penelitian yang lebih baik diperlukan untuk lebih memahami efek *citicoline* pada pasien TBI, termasuk identifikasi sub-kelompok pasien yang mungkin lebih mendapat manfaat. Hal ini akan membantu pengembangan pedoman klinis dan memberikan manfaat optimal bagi pasien. Selain itu, penelitian eksperimental pada hewan atau model *in vitro* dapat membantu memahami mekanisme aksi *citicoline* dalam perlindungan otak dan membuka peluang untuk pengembangan terapi TBI yang lebih spesifik dan efektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic brain injury: An overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management. *Med Clin North Am.* 2020;104(2):213-38.
- Aromatario M, Torsello A, D'errico S, Bertozzi G, Sessa F, Cipolloni L, et al. Traumatic epidural and subdural hematoma: Epidemiology, outcome, and dating. *Medicina (Kaunas)* 2021;57(2):1-16.
- Fernández-Abinader JA, González-Colón K, Feliciano C, Mosquera-Soler AM. Traumatic brain injury profile of an elderly population in Puerto Rico. *PR Health Sci J.* 2017 Dec;36(4):237-9.
- Tamburrelli FC, Meluzio MC, Masci G, Perna A, Burrofato A, Proietti L. Etiopathogenesis of traumatic spinal epidural hematoma. *Neurospine.* 2018;15(1):101.
- Chicote Álvarez E, González Castro A, Ortiz Laso M, Alfonso AJ, Acha PE, Borregán JCR, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in the elderly over a 25 year period. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2018;65(10):546-51.
- Evaggelakos CI, Alexandri M, Tsellou M, Dona A, Spiliopoulou CA, Papadodima SA. Subdural and epidural hematoma occurrence in relation to the head impact site: An autopsy study. *J Forensic Leg Med.* 2022;85:102283.
- Dadashi E, Entezami P, De Tommasi C. Epidural hematoma from impact while zorbing. *Brain Inj.* 2021;35(12-13):1645-6.
- Khairat A, Waseem M. Epidural hematoma. *StatPearls* [Internet]. 2022. [cited 2023 March 03]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518982/>
- Khellaf A, Khan DZ, Helmy A. Recent advances in traumatic brain injury. *J Neurol.* 2019 Nov;266(11):2878-89.
- Lu J, Gary KW, Neimeier JP, Ward J, Lapane KL. Randomized controlled trials in adult traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2012;26(13-14):1523-48.
- Amcheslavsky VG. The use of citicoline (ceraxon) in the treatment of brain injuries. *Therapy* [Internet]. 2016. Available from: <https://gynecology.orscience.ru/2412-4036/article/view/277371>
- Álvarez-Sabín J, Román GC. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. *Brain Sci* [Internet]. 2013. Available from: <https://www.mdpi.com/57988>
- Abdel-Aziz N, Moustafa EM, Saada HN. The impact of citicoline on brain injury in rats subjected to head irradiation. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;28(8):9742-52.
- McGlade E, Agoston AM, DiMuzio J, Kizaki M, Nakazaki E, Kamiya T, et al. The effect of citicoline supplementation on motor speed and attention in adolescent males. *J Atten Disord.* 2019;23(2):121-34.
- Secades JJ. Role of citicoline in the management of traumatic brain injury. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2021. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/5/410>
- Shaffie N, Shabana M. Role of citicoline as a protective agent on toluene-induced toxicity in rats. *J Arab Soc Med Res.* 2019 Jan;14(1):14.
- Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM). OCEBM levels of evidence [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 23]. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>
- Secades JJ. Citicoline for the treatment of head injury: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Trauma Treat.* 2014;4:227.
- El Sayed I, Zaki A, Fayed AM, Shehata GM, Abdelmonem S. A meta-analysis of the effect of different neuroprotective drugs in management of patients with traumatic brain injury. *Neurosurg Rev.* 2018;41(2):427-38.
- Meshkini A, Meshkini M, Sadeghi-Bazargani H. Citicoline for traumatic brain injury: A systematic review & meta-analysis. *J Inj Violence Res.* 2017;9(1):41.
- Secades JJ, Trimmel H, Salazar B, González JA. Citicoline for the management of patients with traumatic brain injury in the acute phase: A systematic review and meta-analysis. *Life* 2023;13(2):369.
- Ridgway ND. The role of phosphatidylcholine and choline metabolites to cell proliferation and survival. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2013;48(1):20-38.
- Haggag H, Hodgson C. Clinimetrics: Modified rankin scale (mRS). *J Physiother.* 2022;68(4):281.
- Wang YC, Chang PF, Chen YM, Lee YC, Huang SL, Chen MH, et al. Comparison of responsiveness of the Barthel index and modified Barthel index in patients with stroke. *Disabil Rehabil.* 2023 Mar;45(6):1097-102.