



Efek Terapi *Citicoline* terhadap Pemulihan Kognitif dan Motorik Pasien *Stroke* Iskemik Akut dengan Polimorfisme ApoE4 rs429358 dan rs7412

Faizal Muhammad,¹ Afifah Syifaul Ummah,² Farida Aisyah,² Rivan Danuaji,¹ Subandi,¹ Diah Kurnia Mirawati¹

Laporan Kasus Berbasis Bukti

¹Departemen Neurologi, Rumah Sakit Umum Daerah Moewardi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret

²Program Studi Profesi Dokter, Rumah Sakit UNS, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

ABSTRAK

Citicoline memiliki efek neuroprotektan terutama pada *stroke* ringan hingga sedang. Adanya alel $\epsilon 4$ pada gen ApoE dikaitkan dengan fenotip berat *stroke* iskemik akut (SIA), di samping risiko neurodegeneratif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek *citicoline* terhadap pemulihan kognitif dan motorik pada SIA berat secara biomolekuler, yaitu SIA dengan polimorfisme ApoE4 rs429358 dan rs7412. Perempuan berusia 64 tahun didiagnosis SIA onset 6 jam dengan skor NIHSS 25, MMSE 21. Tingkat keparahan SIA pasien adalah sangat berat yang secara biomolekuler dibuktikan dengan PCR-RFLP (*polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism*) ApoE4 memberikan hasil 482 bp pada rs429358 (*codon* 112) dan 249 bp 167 bp pada rs7412 (*codon* 158) pada visualisasi elektroforesis. Pasien mendapat terapi *citicoline* 3x500 mg intravena selama 4 hari dilanjutkan dengan 1.000 mg intravena selama kontrol poliklinik 5 hari berturut-turut. Hari ke-9 pasien mengalami perbaikan fungsi kognitif MMSE skor 29 dan kekuatan motorik superior (4/5) inferior (5/5). *Citicoline* merupakan agen neuroprotektan yang bermanfaat untuk pemulihan fungsi kognitif dan motorik pada SIA berat secara biomolekuler (ApoE4, C/C, Arg112/Arg158) karena dapat menyelamatkan area penumbra dari infark.

Kata Kunci: *Citicoline*, kognitif, motorik, *stroke* iskemik, polimorfisme.

ABSTRACT

Citicoline has a neuroprotectant effect, especially in mild-to-moderate stroke. The presence of the $\epsilon 4$ allele in the ApoE gene is associated with a severe acute ischemic stroke (AIS) phenotype, in addition to neurodegenerative risk. This study aims to determine the effect of *citicoline* on cognitive and motoric recovery in severe AIS biomolecularly, such as ApoE4 rs429358 and rs7412 polymorphisms. A 64-year-old woman was diagnosed with AIS with a 6-hour onset and with a NIHSS score of 25 and MMSE score of 21. The patient's AIS was biomolecularly severe as proven by PCR-RFLP (*polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism*) ApoE4 which yielded 482 bp at rs429358 (*codon* 112) and 249 bp 167 bp at rs7412 (*codon* 158) on electrophoretic visualization. The patient received 3x500 mg intravenous *citicoline* for 4 days followed by another 1000 mg of *citicoline* intravenous during polyclinic control for 5 consecutive days. On the 9th day, the patient experienced improvement in cognitive function with an MMSE score of 29 and superior (4/5) and inferior (5/5) motoric strength. *Citicoline* is a neuroprotectant agent that is beneficial for the recovery of cognitive and motoric function in biomolecularly severe SIA (ApoE4, C/C, Arg112/Arg158) because it can save the penumbra area from infarction. **Faizal Muhammad, Afifah Syifaul Ummah, Farida Aisyah, Rivan Danuaji, Subandi, Diah Kurnia Mirawati. The Effects of Citicoline on Cognitive and Motor Recovery in Acute Ischemic Stroke with ApoE4 rs429358 and rs7412 Polymorphism.**

Keywords: *Citicoline*, cognitive, motoric, ischemic stroke, polymorphism.



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

PENDAHULUAN

Stroke iskemik akut (SIA) merupakan defisit neurologis akibat hipoperfusi dan infark fokal akut serebral, spinal, ataupun retinal.¹ SIA

menyumbang morbiditas ketiga terbanyak dan mortalitas kedua terbanyak di dunia.² *Stroke* berkontribusi pada 15,4% mortalitas di Indonesia dengan prevalensi 0,022% di

perkotaan dan 0,0017% di pedesaan.³ Sebanyak 2.120.362 penduduk berusia 15 tahun ke atas (10,9%) di Indonesia mengalami kecacatan permanen minor hingga mayor

Alamat Korespondensi email: faizal9m@student.uns.ac.id



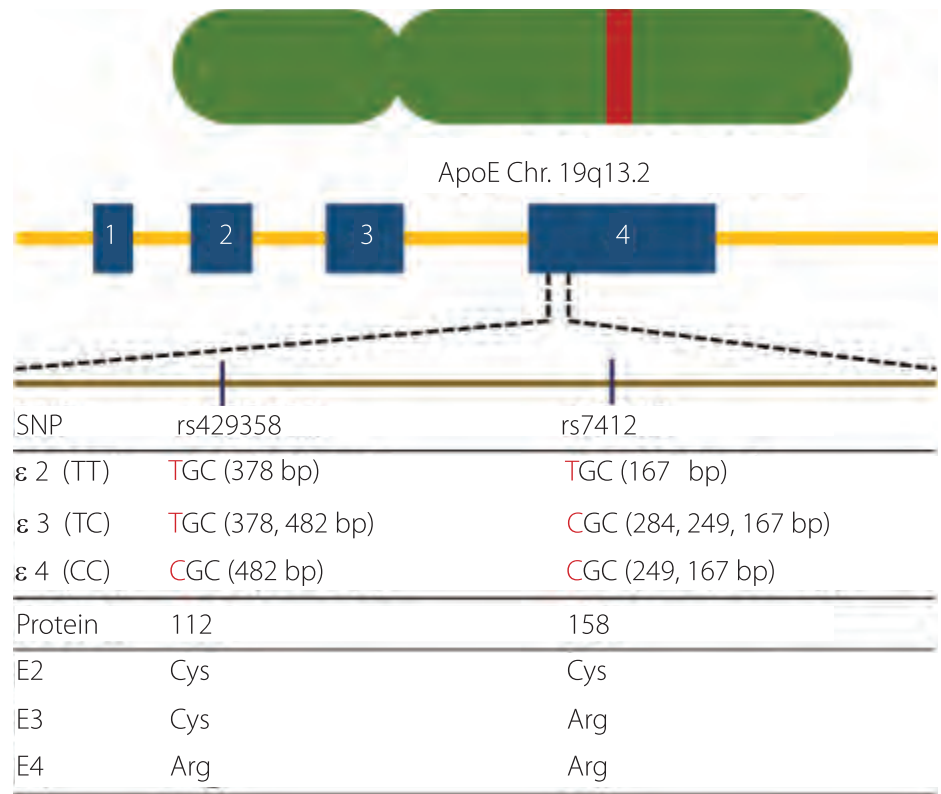
akibat *stroke* pada tahun 2018; dengan sebaran 42,9% SIA, 18,5% perdarahan intraserebral, dan 1,4% perdarahan subaraknoid.⁴ Studi melaporkan beban medis SIA di tahun 2016 sebesar Rp 1,27 triliun dengan tren peningkatan 10,4% tiap tahunnya. Lebih dari 80% paket tarif INA-CBGs Rp 1.107.055.700 didominasi oleh pengobatan fibrinolitik, trombektomi, dan total biaya rawat inap (ranap) bangsal ataupun *intensive care unit* (ICU).⁴

Fibrinolitik, *antiplatelet*, dan trombektomi adalah rekomendasi terapi reperfusi setelah diagnosis SIA ditegakkan oleh *CT scan* dalam *onset* 3 jam. Tata laksana lain yang juga direkomendasikan meliputi *antiplatelet*, *statin*, antihipertensi, antipiretik, dan obat hipoglikemik oral.⁵ *Citicoline* adalah nama generik dari *cytidine-50-diphosphocholine* (*CDP-choline*) identik dengan prekursor intraseluler alami fosfolipid fosfatidilkolin.⁶ Studi *systematic review* dan *meta-analysis* menunjukkan *citicoline* meningkatkan fungsi kognitif, dengan beda rerata standar dari 0,56 (95% CI: 0,37–0,75) hingga 1,57 (95% CI: 0,77–2,37). *Citicoline* 3x500 mg intravena (IV) selama 6 minggu juga menunjukkan efikasi 10%-12% penurunan absolut morbiditas jangka panjang - OR 1,33 (95% CI: 1,10-1,62) dibandingkan 1x100 mg *sugar pill* plasebo, untuk pemulihan motorik lengkap pasien SIA ringan hingga sedang (skor NIHSS 5-14). Namun, belum terdapat bukti klinis pengaruh *citicoline* terhadap pemulihan kognitif dan motorik pada pasien SIA berat menurut tingkat biomolekuler.⁷

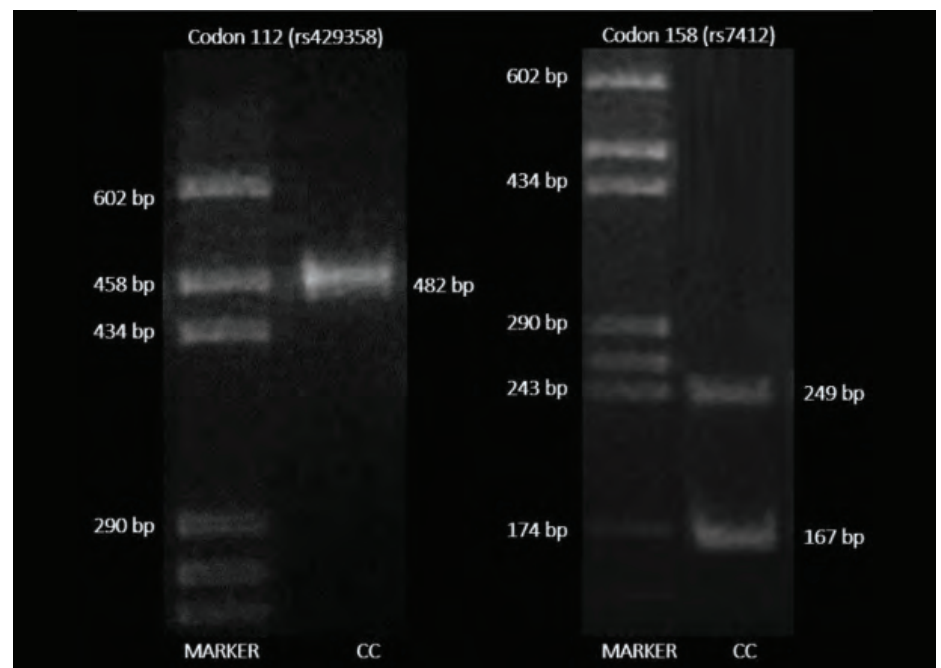
Studi berbagai ras etnis dunia melaporkan variasi asosiasi polimorfisme gen ApoE pada SIA. Variasi pada *restriction site* (rs) 429358 dan rs7412 berupa alel E4 (ApoE4) memberikan fenotip SIA terberat disertai peningkatan tren transformasi hemoragik dengan OR 2,744 (95% CI: 1,43–5,10).⁸ Penelitian ini bertujuan mengetahui efek terapi *citicoline* terhadap pemulihan kognitif dan motorik pada SIA berat secara biomolekuler, yaitu pasien SIA dengan polimorfisme ApoE4 rs429358 dan rs7412.

KASUS

Perempuan berusia 64 tahun dengan kelemahan tubuh sisi kanan dan penurunan kesadaran sejak 6 jam sebelum masuk rumah sakit. Pasien memiliki riwayat hipertensi dan diabetes kronis. Pada pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran apatis dengan GCS E3V4M5, tekanan darah 152/91 mmHg, nadi



Gambar 1. Diagram skematik *genotyping* ApoE manusia. ApoE terletak di kromosom 19 dengan polimorfisme pada dua nukleotida tunggal (rs429358 dan rs7412) dan menghasilkan tiga alel berbeda (ε2, ε3 dan ε4). Amplifikasi alel APOE ε2, ε3 dan ε4 dengan metode PCR-RFLP menghasilkan identitas alel sesuai produk pita menurut ukuran *base pair* (bp). Gen ApoE4 mentranslasi asam amino *arginine* yang memberikan fenotip SIA tingkat keparahan terberat.¹⁰



Gambar 2. Hasil uji polimorfisme ApoE4 rs429358 dan rs7412 pada kasus ini. Hasil PCR-RFLP gen ApoE pada elektroforesis terletak pada ukuran 482 bp untuk rs429358 dan 249, 167 bp untuk rs7412. Pasien memiliki polimorfisme genotip ApoE4, yang memberikan fenotip tingkat keparahan sangat berat untuk SIA.



92 x/menit, laju napas 20 x/menit, suhu 37,2°C, paresis N.VII (+/-), deviasi lidah (+), Babinski (+/-), motorik superior (5/2) dan inferior (5/2). Skor NIHSS 25 (defisit neurologis sangat berat). Pemeriksaan penunjang menunjukkan gula darah sewaktu 189 mg/dL, leukosit 14.370 uL, kreatinin 2,66 mg/dL, K⁺ 2,30 mmol/L, Na⁺ 130,46 mmol/L, Ca²⁺ 0,99 mmol/L. Isolasi PBMC hingga DNA dari leukosit darah vena segera dilakukan untuk keperluan identifikasi

polimorfisme ApoE4 rs429358 dan rs7412 dengan metode PCR-RFLP (*polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism*) pada hari ke-9. Pemeriksaan *thorax AP* normal dan *non-contrast CT scan* menunjukkan iskemi *crus posterius* kapsula interna sinistra, *corticomedullar lobus frontal* sinistra, dan atrofi ringan lobus parietotemporal sinistra.

Pasien didiagnosis SIA dan memperoleh terapi

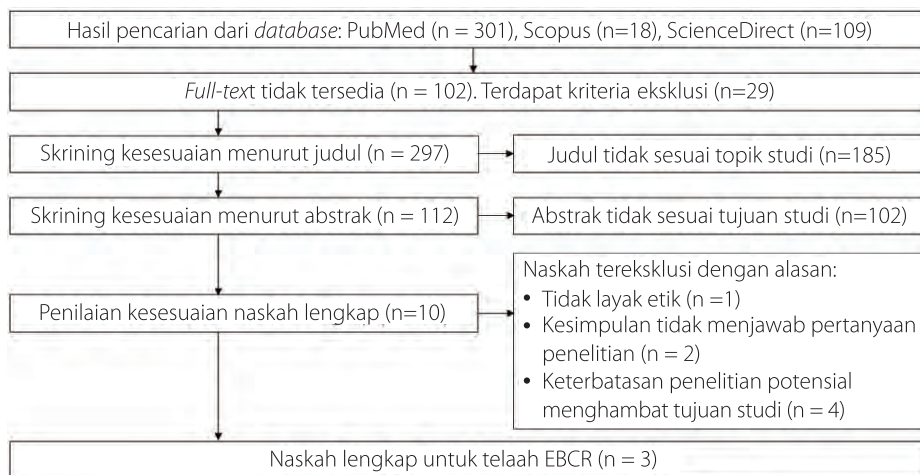
infus ringer laktat 20 tpm dan *paracetamol* 3x500 mg, O₂ nasal kanul 3 lpm, *aspirin* 80 mg 1x4, *clopidogrel* 75 mg 1x4, *amlodipine* 10 mg 1x1. Nilai *mini mental state examination* (MMSE) 21 setelah kondisi umum stabil dan kesadaran kompos mentis. Pasien memperoleh program terapi *aspirin* 1x80 mg, *clopidogrel* 1x75 mg, dan injeksi *citicoline* 3x500 mg intravena. Pasien berespons baik terhadap terapi. Pasien dipulangkan setelah 4 hari rawat inap bangsal biasa dengan obat pulang per oral, dijadwalkan kontrol rawat jalan pada hari ke-5 hingga ke-9 dengan injeksi *citicoline* 1x1.000 mg intravena setiap kontrol.

Tabel 1. Formulasi pasien/*problem* (P), *intervention* (I), *comparison* (C), *outcome* (O).

P	I	C	O
Pasien SIA tingkat keparahan sangat berat secara biomolekuler, yaitu polimorfisme genotip ApoE4 rs429358 dan rs7412 dengan terapi standar sesuai rekomendasi umum tata laksana <i>stroke</i> .	<i>Citicoline</i> 3x500 mg IV saat rawat bangsal selama 4 hari. <i>Citicoline</i> 1x100 mg IV tiap kontrol poliklinik selama 5 hari.	----	Pemulihan fungsi kognitif berdasarkan MMSE dan motorik berdasarkan pemeriksaan fisik.
Tipe Pertanyaan Klinis	Terapi SIA tingkat keparahan sangat berat secara biomolekuler (pasien polimorfisme jenis ApoE4).		
Desain Studi	<i>Evidence-based case report</i> (EBCR)		

Tabel 2. Metode penelusuran literatur.

Database	Strategi Penelusuran dan Kata kunci	Temuan
PubMed	(((((((((<i>stroke</i> [MeSH Terms]) AND (<i>citicoline</i> [MeSH Terms])) AND (<i>polymorphism</i> [MeSH Terms])) AND (<i>ApoE</i> [MeSH Terms])))) OR (<i>cerebrovascular accident</i> [MeSH Terms])) AND (<i>citicoline</i> [MeSH Terms])) OR (<i>acute stroke</i> [MeSH Terms])) AND (<i>ApoE</i> [MeSH Terms])) NOT (<i>intracerebral hemorrhage</i> [MeSH Terms])) NOT (<i>intracranial subarachnoid hemorrhage</i> [MeSH Terms]))	301
Scopus	("Stroke" AND "citicoline" AND "polymorphism" AND "apoe" OR "cerebrovascular accident" AND "citicoline" AND "apoe")	18
ScienceDirect	("Stroke" AND "citicoline" AND "apoe polymorphism" AND "apoe gene" OR "cerebrovascular accident" AND "citicoline" AND "apoe4") NOT ("intracerebral hemorrhage" OR "subarachnoid hemorrhage")	109



Gambar 3. Alur seleksi pemilihan studi untuk diskusi EBCR.

Evaluasi hari-9 berfokus pada penilaian kognitif, fungsi motorik, dan polimorfisme gen ApoE. Fungsi kekuatan motorik superior (4/5) inferior (5/5), fungsi kognitif MMSE skor 29. Identifikasi polimorfisme dilakukan pada kromosom 19q13.2 yang terdiri dari empat ekson dan tiga intron.⁹ Exon 4 ApoE memiliki dua situs polimorfik, yaitu di *codon* 112 dan 158, sehingga menghasilkan tiga isoform: ApoE2 (T/T, Cys112/Cys158), ApoE3 (T/C, Cys112/Arg158), ApoE4 (C/C, Arg112/Arg158). Situs ApoE4 pada *codon* 112 (rs429358) adalah 482 bp dan *codon* 158 (rs7412) adalah 249 bp dan 167 bp pada visualisasi elektroforesis (**Gambar 1**). Urutan primer *forward*: 5'-TCGGAAGCTGGAGGAACAACACT-3' dan *reverse*: 5'-CCTGCTCCTTCACCTCGT-3'. Campuran PCR mengandung 150 ng dari setiap primer dan 50-80 ng DNA dengan adanya 2,5 mM Mg, 2,5 mM dNTPs, dan 1 U TaqTM DNA polimerase. Kondisi siklus adalah denaturasi awal 10 menit (94°C) diikuti 35 siklus (94°C 30 detik; 68°C 30 detik; 72°C 30 detik) dengan ekstensi 10 menit (72°C). Produk PCR didestruksi selama 3 jam (37°C) menggunakan 1 U enzim restriksi (AflIII dan HaeII). Produk yang dicerna dipisahkan pada gel poliakrilamida 6% dalam *buffer* 1x Tris-borat-EDTA dengan HaeIII DNA marker. *Blue light emitting diode UV transilluminator* (λ = 470 nm) menunjukkan polimorfisme rs429358 dan rs7412 pasien SIA ini adalah ApoE4 (C/C, Arg112/Arg158), SIA derajat berat secara biomolekuler (**Gambar 2**).

RUMUSAN MASALAH METODE

Pencarian literatur menggunakan *database* PubMed, Scopus, dan ScienceDirect dari 1 hingga 15 Mei 2023. Logika Boolean "AND", "OR", dan kata kunci MeSH meliputi *stroke*, *citicoline*, ApoE, *polymorphism*, ataupun terminologi



Tabel 3. Karakteristik studi.

Penulis (Tahun); Desain	Tujuan Penelitian	Hasil	Simpulan
Qiao, <i>et al.</i> (2022): ⁸ <i>Systematic Review</i> dan <i>Meta-Analysis</i> (Tingkat bukti: 1)	Mengetahui potensi hubungan antara gen ApoE dan AIS	55 penelitian dengan jumlah 12.207 kasus SIA dan 27,742 kontrol. Hubungan antara ApoE4 mutasi dan SIA dikonfirmasi (ε4 vs ε3 alel: OR = 1:374, 95% CI, 1,214-1,556; ε2/ε4 vs. ε3/ε3: OR = 1:233, 95% CI, 1,056-1,440; ε3/ε4 vs. ε3/ε3: OR = 1:340, 95% CI, 1,165-1,542; ε4/ε4 vs. ε3/ε3: OR = 1:833, 95% CI, 1,542-2,179, dan <i>carrier</i> APOE ε4 vs <i>non-carrier</i> ε4: OR = 1:377; 95% CI, 1,203- 1,576).	Polimorfisme gen ApoE jenis ε4 secara signifikan terkait dengan risiko SIA dengan tingkat keparahan sangat berat.
Secades, <i>et al.</i> (2016): ⁷ <i>Systematic Review</i> dan <i>Meta-Analysis</i> (Tingkat bukti: 1)	Mengetahui efikasi terapi <i>citicoline</i> dalam 14 hari sejak onset awal SIA	Pemberian <i>citicoline</i> berkaitan dengan tingkat independensi kognitif dan motorik yang signifikan lebih tinggi, terlepas dari metode evaluasi post terapi yang digunakan (OR 1,56, 95% CI = 1,12-2,16 di bawah efek acak; OR 1,20, 95% CI = 1,06-1,36 dengan efek tetap). Hasil lebih lanjut, subkelompok tanpa rtPA (OR 1,63, 95% CI = 1,18-2,24 dengan efek acak; ATAU 1,42, 95% CI = 1,22-1,66 dengan efek tetap).	Studi menunjukkan efikasi <i>citicoline</i> pada SIA. Tetapi, apabila <i>citicoline</i> diberikan post-rtPA terjadi efek delusi sehingga efek terapi menjadi terbatas.
Agarwal, <i>et al.</i> (2022): ¹¹ <i>Randomized controlled trial</i> (Tingkat bukti: 1)	Pemberian <i>citicoline</i> tepat setelah reperfusi SIA apakah dapat memperbaiki hasil klinis dan radiologis di bulan ketiga.	Volume infark turun dari minggu 1 ke minggu 6 sebesar 2,6 cm ³ pada plasebo dibandingkan 4,2 cm ³ pada <i>citicoline</i> (p=0,483). OR untuk mencapai NIHSS 0–2, mRS 0–2 dan indeks Barthel ≥95 dengan <i>citicoline</i> masing-masing sebesar 0,96(95%CI 0,39–2,40), 0,92(95%CI 0,40–2,05) dan 0,87 (95%CI 0,22–2,98).	<i>Citicoline</i> melindungi area penumbra dari iskemi menuju infark permanen apabila digunakan tepat setelah reperfusi. Namun, tidak ditemukan perbedaan signifikan antara <i>citicoline</i> atau plasebo terkait pemulihan motorik tepat setelah reperfusi.

Tabel 4. Telaah kritis menurut Oxford Centre of Evidence-Based Medicine.

Pertanyaan	Qiao, <i>et al.</i> (2022)	Secades, <i>et al.</i> (2016)	Agarwal, <i>et al.</i> (2022)
Telaah Validitas			
Pemberian terapi dilakukan secara acak?	Ya	Ya	Ya
Karakteristik awal setiap kelompok adalah sama?	Ya	Ya	Ya
Setiap kelompok memperoleh intervensi yang sama?	N/A	Ya	Ya
Semua pasien intervensi diperhitungkan dan dianalisis dalam kelompok yang diacak?	Ya	Ya	Ya
Pasien ataupun dokter adalah <i>blind</i> terhadap intervensi yang diterima atau dilakukan?	N/A	Ya	Ya
Telaah Kepentingan			
Signifikansi efek terapi	ApoE4 berhubungan signifikan dengan SIA sangat berat, sehingga menjadi tantangan terapi.	<i>Citicoline</i> bermanfaat pada SIA yang tidak memperoleh rtPA.	<i>Citicoline</i> berpotensi melindungi area penumbra dari jejas infark.
Presisi perkiraan efek terapi	N/A	Tidak ada	Tidak ada
Telaah Penerapan			
Pasien kasus ini berbeda dengan pasien studi, sehingga hasil tidak dapat diterapkan?	Tidak	Tidak	Tidak
Terapi dapat dilaksanakan pada kondisi penulis	Ya	Ya	Ya
Apakah keuntungan terapi melebihi potensi kerugian pada pasien penulis?	N/A	Ya	Ya

serupa digunakan untuk memperoleh judul, abstrak, dan artikel yang sesuai tujuan penelitian (Tabel 2). Kriteria inklusi meliputi: (1) Studi *case-report*, *case series*, *cohort*, *case-control*, *cross-sectional*, *randomized controlled trial* (RCT), ataupun *review*; (2) Uji klinis

citicoline pada pasien SIA dewasa; (3) Publikasi 10 tahun terakhir dan terindeks minimal di PubMed. Selain itu, daftar referensi dari studi terpilih juga diselidiki untuk mengenali hasil terkait. Kriteria eksklusi: (1) Artikel lengkap tidak tersedia; (2) Pasien SIA dengan komorbid

seperti *stroke* perdarahan, *stroke* rekuren, infeksi lokal/sistemik, gagal ginjal, paru, atau penyakit metabolik lainnya; (3) Pasien dengan penyakit neurodegeneratif kronis.



HASIL PENELITIAN

Hasil 428 artikel di awal penelitian dievaluasi menurut kriteria inklusi-eksklusi, telaah judul-abstrak dengan tujuan penelitian, dan keterbatasan penelitian (**Gambar 3**). Hanya tiga artikel utama yang dikaji lebih lanjut dengan evaluasi *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Level of Evidence* (**Tabel 3**).

DISKUSI

ApoE adalah protein 299 asam amino yang dikodekan oleh gen ApoE dari tiga polimorfisme: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, dan $\epsilon 4$.⁹ Polimorfisme gen ApoE berhubungan dengan risiko stroke dan neurodegeneratif telah banyak diteliti.¹² ApoE $\epsilon 4$ dikaitkan dengan peningkatan risiko SIA berat, sedangkan ApoE $\epsilon 2$ dikaitkan dengan penurunan risiko SIA ataupun penyakit Alzheimer.^{13,14} Protein produk translasi gen ApoE4 secara aktif mengikat *very low-density lipoprotein* (VLDL) yang lebih besar dan kaya trigliserida.⁹ Studi juga menunjukkan bahwa potensi antioksidan ApoE adalah $\epsilon 2 > \epsilon 3 > \epsilon 4$, sehingga ApoE4 dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif dan bersifat neurotoksik.¹⁰

"Time is brain" karena hampir 2 juta neuron

mati setiap menit setelah SIA. Terpisah dari reperfusi, tujuan utama studi ini adalah menyelamatkan penumbra iskemik dengan neuroprotektan.¹⁵ *Citicoline* adalah salah satu neuroprotektan, secara luas digunakan dalam tata laksana SIA tanpa kemanjuran yang jelas terbukti.⁶ *Citicoline* pada SIA memberikan hasil terapeutik dengan dosis 500-2.000 mg/hari,^{6,7,11,15} dengan hasil perbaikan skor NIHSS >7 . *Citicoline/CDP-choline* adalah senyawa larut dalam air dengan bioavailabilitas $>90\%$. *CDP-choline* dihidrolisis, diserap sebagai *cytidine* dan *choline*, serta disintesis kembali di otak oleh *cytidine triphosphatephosphocholine* (CTP)-*cytidyltransferase*. *Cytidine* plasma diubah di otak menjadi uridin fosfat, yang pada gilirannya akan diubah menjadi *cytidine triphosphate* pada tingkat neuronal; kadar plasma memuncak secara bifasik, pada 1 jam setelah konsumsi diikuti oleh puncak kedua pada 24 jam setelah pemberian.¹⁶ Dalam hal keamanan, ada sedikit laporan sakit kepala *self-limited*, dan parestesia. Tidak pernah tercatat adanya kelainan EKG dan EEG yang signifikan setelah pemberian *citicoline*. Pada 2.817 pasien usia 60-80 tahun hanya 5,01% pasien yang mengalami efek samping, sebagian besar intoleransi pencernaan.¹⁷

Sesuai hasil seluruh telaah studi dengan tingkat bukti 1, kasus ini mendemonstrasikan efikasi terapeutik *citicoline* secara adekuat, berupa perbaikan fungsi kognitif dan motorik. Penelitian ini memiliki keterbatasan karena tidak ada komorbiditas, padahal secara umum SIA memiliki komorbid penyakit lain. Saran penelitian lebih lanjut berupa studi RCT intervensi *citicoline* pada pasien SIA berat (NIHSS skor ≥ 25) yang seragam secara biomolekuler, yaitu dengan polimorfisme ApoE4.

SIMPULAN

Citicoline 3x500 mg intravena selama 4 hari, dilanjutkan dengan 1.000 mg intravena selama 5 hari memberikan perbaikan kekuatan motorik superior (4/5) inferior (5/5) dan fungsi kognitif skor MMSE 29 pada pasien fenotip SIA berat dengan polimorfisme ApoE4 (C/C, Arg112/Arg158) pada rs429358 dan rs7412. *Citicoline* memberikan efek terapeutik bersamaan dengan terapi SIA sesuai standar rekomendasi, kasus ini tidak memperoleh rTPA karena *onset* >6 jam.

DAFTAR PUSTAKA

- Murphy SJ, Werring DJ. Stroke: Causes and clinical features. *Medicine (Baltimore)* 2020;48(9):561–6.
- Béjot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172(1):59–68.
- Danuaji R, Suroto S, Purwanto B, Indarto D, Muhammad F, Mirawati DK, et al. Association between carotid intima media thickness and acute ischemic stroke at an Indonesian tertiary referral hospital. *J Taibah Univ Med Sci.* 2023;18(4):771–7.
- Venkatasubramanian N, Yudiarto FL, Tugasworo D. Stroke burden and stroke services in Indonesia. *Cerebrovasc Dis Extra* 2022;12(1):53–7.
- Qiu S, Xu Y. Guidelines for acute ischemic stroke treatment. *Neurosci Bull.* 2020;36(10):1229–32.
- Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: Facts, doubts and unresolved issues. *CNS Drugs* 2014;28(3):185–93.
- Secades JJ, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Martínez-Vila E, Ríos J, et al. Citicoline for acute ischemic stroke: A systematic review and formal meta-analysis of randomized, double-blind, and placebo-controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(8):1984–96.
- Qiao SY, Shang K, Chu YH, Yu HH, Chen X, Qin C, et al. Apolipoprotein E $\epsilon 4$ polymorphism as a risk factor for ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Dis Markers* 2022;2022:1–30.
- Zhong L, Xie YZ, Cao TT, Wang Z, Wang T, Li X, et al. A rapid and cost-effective method for genotyping apolipoprotein E gene polymorphism. *Mol Neurodegener.* 2016;11(1):2.
- Rajan KB, Aggarwal NT, Schneider JA, Wilson RS, Everson-Rose SA, Evans DA. Role of APOE $\epsilon 4$ allele and incident stroke on cognitive decline and mortality. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2016;30(4):318–23.
- Agarwal A, Vishnu VY, Sharma J, Bhatia R, Garg A, Dwivedi S, et al. Citicoline in acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. In: De Rosa S, editor. *PLoS One* 2022;17(5):e0269224.
- Kloske CM, Gearon MD, Weekman EM, Rogers C, Patel E, Bachstetter A, et al. Association between APOE genotype and microglial cell morphology. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2023;82(7):620–30.
- Zhao L, Su G, Chen L, Yan Q, Wang X, Yuan W, et al. Apolipoprotein E polymorphisms are associated with ischemic stroke susceptibility in a Northwest China Han population. *Biosci Rep.* 2017;37(6):BSR20171088. doi: 10.1042/BSR20171088.
- Li Y, Chang J, Chen X, Liu J, Zhao L. Advances in the study of APOE and innate immunity in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis.* 2023;93(4):1195–210.
- Martinov M, Gusev E. Current knowledge on the neuroprotective and neuroregenerative properties of citicoline in acute ischemic stroke. *J Exp Pharmacol.* 2015;7:17–28. doi: 10.2147/JEPS63544. eCollection 2015.
- Martí-Carvajal AJ, Valli C, Martí-Amarista CE, Solà I, Martí-Fàbregas J, Bonfill Cosp X. Citicoline for treating people with acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD013066. doi: 10.1002/14651858.CD013066.pub2.
- Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, Putignano S, De Sarro G, Bruni AC. The role of citicoline in cognitive impairment: Pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. *Clin Interv Aging* 2015;10:1421.