



# Peran *Citicoline* pada Anak Pasca-Operasi Otak

## Laporan Kasus Berbasis Bukti

**Lina Purnamasari**

RSUD Dr. H. Soemarno Sosroatmodjo, Kapuas, Kalimantan Tengah, Indonesia

### ABSTRAK

*Citicoline* adalah salah satu obat yang memiliki manfaat neuroprotektor. Banyak penelitian pada dewasa menunjukkan manfaat klinis *citicoline* pada berbagai gangguan neurologis seperti demensia, trauma kepala, *stroke*, Parkinson, dan lain-lain. Akan tetapi, efektivitas *citicoline* pada anak belum banyak diteliti.

**Kata Kunci:** *Citicoline*, *citicoline* pada anak, gangguan neurologis, neuroprotektor.

### ABSTRACT

Citicoline is a drug that has many benefits as a neuroprotector. Many studies in adults show the clinical benefits of citicoline in various neurological disorders such as dementia, head trauma, stroke, Parkinson, etc. However, the effectiveness of citicoline in children has not been widely studied. Lina Purnamasari. The Role of Citicoline in Children after Brain Surgery: Evidence-based Case Report.

**Keywords:** Citicoline, citicoline in children, neurological disorders, neuroprotector.



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

### PENDAHULUAN

Salah satu agen neuroprotektor yang banyak digunakan untuk kasus penyakit neurologi adalah *citicoline*. *Citicoline* atau *cytidine-5'-diphosphocholine* (*CDP-choline*, *cytidine diphosphate choline*) adalah zat alami yang dikelompokkan dalam golongan vitamin B dan bersifat larut dalam air.<sup>1</sup> *Cytidine* dan *choline* adalah substrat yang diperlukan untuk sintesis *phosphatidylcholine* dan *CDP-choline* pada sel-sel saraf.<sup>2,3</sup>

Pada dewasa, *citicoline* bermanfaat untuk kasus *stroke*, cedera kepala, serta penyakit Parkinson dan Alzheimer.<sup>4</sup> Pada anak, belum banyak penelitian mengenai efektivitas *citicoline*, tetapi zat ini dinilai memiliki manfaat untuk gangguan neuro-psikiatri anak termasuk kasus cedera kepala, pasca-henti jantung, retardasi mental, autisme, atrofi otak, kernikterus, dan *cerebral palsy*.<sup>5-9</sup> Selain itu, *citicoline* juga bermanfaat mengurangi keparahan edema serebral iskemik pasca-operasi *removal* tumor otak.<sup>10</sup>

### ILUSTRASI KASUS

Anak perempuan berusia 2 tahun 11 bulan diantar ke IGD rumah sakit B dengan penurunan kesadaran. Pasien dirujuk dari rumah sakit A dengan diagnosis *ependimoma grade II ventrikel IV + post-ventriculoperitoneal (VP) shunt + pneumonia* perbaikan.

Sejak 4 bulan sebelum masuk rumah sakit pasien mengeluh jalan sempoyongan, pandangan kabur, dan bicara tidak responsif. Selanjutnya 3 bulan sebelum masuk rumah sakit pasien mengalami penurunan kesadaran dan sulit berkomunikasi. Pasien dibawa berobat ke rumah sakit A, pada *CT scan* kepala didapatkan tumor otak dan hidrosefalus. Segera dilakukan operasi *VP shunt* dan eksisi sebagian tumor. Kondisi membaik dan pasien boleh rawat jalan. Sejak 1 bulan terakhir pasien mengalami kejang berulang, penurunan kesadaran memberat, dan sulit komunikasi. Pasien dibawa ke RS A kembali, dilakukan operasi *tumor removal*. Kondisi pasca-operasi tidak membaik, lalu dirujuk ke RS B. Di RS B, pasien datang dalam kondisi kesadaran menurun, kejang, kaku pada ke-4 anggota

gerak, batuk, demam, dan sesak napas.

Riwayat penyakit dahulu tidak ada trauma kepala, kelainan bawaan, dan lainnya. Pasien anak pertama dari 2 bersaudara, lahir cukup bulan, spontan per vaginam dengan berat badan lahir 3.800 gram dan panjang lahir 50 cm, lahir langsung menangis. Riwayat keluarga yang mengalami keganasan, meninggal muda, penyakit kronis lain disangkal. Riwayat imunisasi pasien lengkap. Riwayat tumbuh kembang normal, sebelum sakit anak sudah bisa berjalan, berbicara, dan makan sendiri. Riwayat nutrisi inadecuak sejak 4 bulan terakhir.

Pada hari perawatan pertama di PICU didapatkan kesadaran sopor (*Glasgow Coma Scale/GCS E<sub>2</sub>V<sub>ET</sub>M<sub>2</sub>*) tanpa sedatif, frekuensi nadi 160 kali per menit, teratur, isi cukup, frekuensi napas 30 kali per menit, teratur, kedalaman cukup, suhu aksila 38,2°C, dan SpO<sub>2</sub> 99% dengan ventilator mekanik. Berat badan pasien 12 kg dan tinggi badan 90 cm dengan kesan klinis gizi baik. Pasien tampak sakit berat, postur deserebrasi, spastik

**Alamat Korespondensi** email: linapur0701@gmail.com



Tabel 1. Formulasi PICO.

Patient/Problem (P)	Intervention (I)	Comparison (C)	Outcome (O)
Anak (<18 tahun) pasca-operasi tumor otak	<i>Citicoline</i>	Tanpa <i>citicoline</i>	Perubahan GCS ( <i>Glasgow Coma Scale</i> ), kejadian mortalitas, kejang, lama rawat di PICU, lama rawat di RS
Tipe pertanyaan klinis	Terapi		
Desain penelitian	Meta-analisis, tinjauan sistematis dari uji coba terkontrol acak dan uji klinis, uji coba terkontrol acak, uji klinis		

Tabel 2. Strategi pencarian literatur.

Database	Strategi Pencarian	Temuan
Pubmed	(( <i>citicoline</i> [Title/Abstract]) AND ( <i>brain surgery</i> [Title/Abstract] OR <i>brain injury</i> [Title/Abstract] OR <i>brain edema</i> [Title/Abstract])) AND ( <i>children</i> [Title/Abstract] OR <i>pediatric</i> [Title/Abstract] OR <i>paediatric</i> [Title/Abstract])	0
Cochrane	( <i>citicoline</i> ) AND ( <i>brain surgery</i> OR <i>brain injury</i> OR <i>brain edema</i> ) AND ( <i>children</i> OR <i>pediatric</i> OR <i>paediatric</i> )	1
Scopus	( <i>citicoline</i> ) AND ( <i>brain surgery</i> OR <i>brain injury</i> OR <i>brain edema</i> ) AND ( <i>children</i> OR <i>pediatric</i> OR <i>paediatric</i> )	0
EBSCO Host	( <i>citicoline</i> ) AND ( <i>brain surgery</i> OR <i>brain injury</i> OR <i>brain edema</i> ) AND ( <i>children</i> OR <i>pediatric</i> OR <i>paediatric</i> )	0

ke-4 ekstremitas, refleks patologis positif, peningkatan refleks fisiologis, pupil anisokor 3 mm/2 mm, masih didapatkan refleks pupil, terpasang ETT, terdapat ronki basah kasar pada kedua lapangan paru. Pemeriksaan jantung, abdomen, dan akral dalam batas normal.

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan hemoglobin 16,1 g/dL, leukosit 15.600/uL, trombosit 494.000/uL, hitung jenis neutrofil 79,1% dan limfosit 15,9%. Hasil CT scan kepala di RS B didapatkan massa *cerebellum* kanan 54 x 50 x 50 mm yang mendesak pons, disertai hidrosefalus yang menekan korteks cerebri bilateral. Terpasang VP shunts sisi sinistra. Hasil biopsi didapatkan endimoma anaplastik at *fossa posterior cerebellum* (WHO grade III).

Diagnosis endimoma *grade* III regio *fossa posterior, post VP shunt*. Rekraniotomi atas indikasi hidrosefalus obstruktif, gagal napas, pneumonia, dan sepsis. Pasien dirawat di PICU, terpasang ETT ventilator, cairan dan nutrisi adekuat. Terapi antibiotik intravena sesuai hasil kultur darah dan sputum, antikejang *phenytoin* 2x25 mg (4 mg/kgBB/hari), *paracetamol* jika demam, multivitamin, dan *citicoline* intravena 1x125 mg (10 mg/kgBB/hari) selama 2 bulan. Kondisi pasien membaik dengan perbaikan kesadaran (GCS E3V2M4), tanda-tanda vital stabil dan tanpa alat bantu napas. Selanjutnya dipindahkan ke bangsal dan dilakukan kemoterapi. Pasien dapat rawat jalan setelah total 2 bulan 10 hari perawatan. Apakah *citicoline* dapat membantu penyembuhan pasien ini?

latar belakang yang telah diuraikan adalah: "Bagaimana peran *citicoline* pada anak pasca-operasi otak?". Pencarian literatur untuk menjawab pertanyaan klinis tersebut menggunakan metode PICO pada Tabel 1.

**METODE**

**Strategi Pencarian**

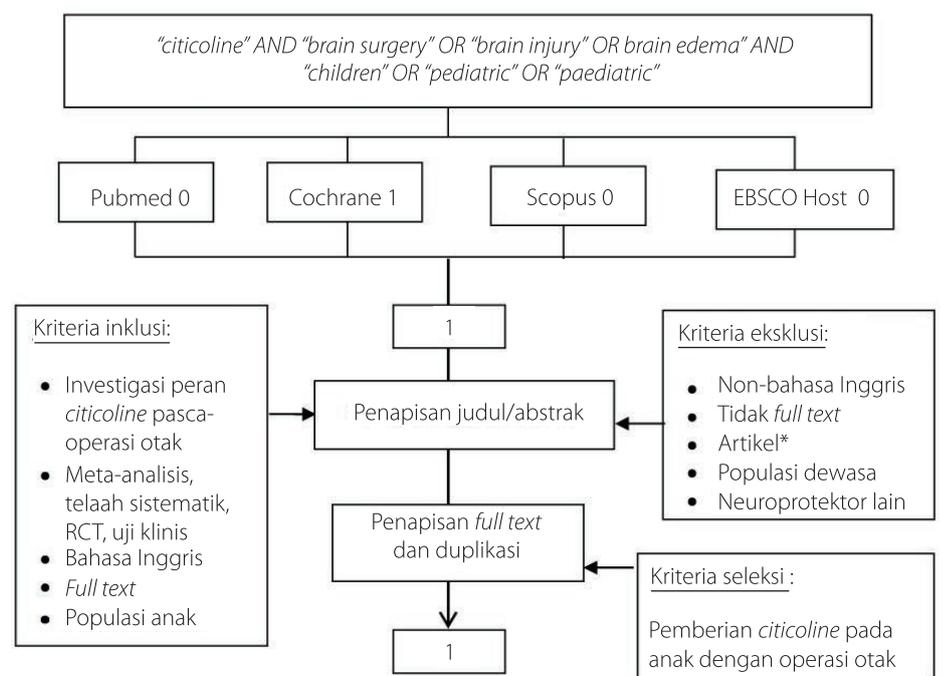
Metode penelusuran bukti dilakukan secara online pada 22 April 2023 melalui beberapa basis data, yaitu Pubmed, Cochrane, Scopus, dan EBSCO Host. Kata kunci yang digunakan

adalah *citicoline* AND (*brain surgery* OR *brain injury* OR *brain edema*) AND (*children* OR *pediatric* OR *paediatric*) (Tabel 2).

**Eligibilitas**

Kriteria inklusi:

- Investigasi peran *citicoline* pasca-operasi otak
- Desain penelitian: meta-analisis, kajian sistematis, uji coba terkontrol acak, uji klinik
- Bahasa pengantar bahasa Inggris



Gambar 1. Alur seleksi.

RCT: *randomized controlled trial*

\*laporan kasus, kasus serial, tinjauan naratif, komentar/sudut pandang, atau penelitian observasional

**RUMUSAN MASALAH**

Pertanyaan klinis dari ilustrasi kasus dan

## ANALISIS

- Tersedia naskah lengkap
- Populasi anak

### Kriteria eksklusi:

- Bahasa selain bahasa Inggris
- Naskah lengkap tidak tersedia
- Artikel berupa laporan kasus, kasus serial, tinjauan naratif, komentar/sudut pandang, atau penelitian observasional
- Populasi dewasa
- Konsumsi neuroprotektor selain *citicoline*

## HASIL PENELITIAN

### Alur Seleksi

Artikel yang sudah dipilih menjalani seleksi dengan alur pada Gambar 1.

### KARAKTERISTIK PENELITIAN

Satu penelitian<sup>8</sup> ditemukan pada penelusuran literatur, selanjutnya dilakukan telaah kritis. Penelitian tersebut berupa uji coba terkontrol acak (*randomized controlled trial*). Karakteristik penelitian dijabarkan pada Tabel 3. *Levels of Evidence* (LoE) ditentukan berdasarkan klasifikasi *Oxford centre for evidence-based medicine*.<sup>11</sup>

### TELAHAH KRITIS

Penelitian yang telah diseleksi untuk EBCR ini ditelaah kritis menggunakan *critical appraisal checklist* dari *Oxford Centre of Evidence-Based Medicine*<sup>11</sup> sebagai berikut:

1. Validitas (*Validity*)
2. Hasil Studi (*Importance*)
3. Penerapan (*Applicability*)

### DISKUSI

*Citicoline* atau *cytidine diphosphate choline* merupakan mononukleotida yang terdiri dari ribosa, pirofosfat, sitosin, dan kolin.<sup>1</sup> Zat ini pertama kali diperkenalkan oleh Kennedy, *et al*, pada tahun 1955, lalu dikembangkan di Jepang untuk pasien *stroke*.<sup>4</sup> Dalam tubuh manusia, *citicoline* akan terhidrolisis menjadi *cytidine* dan *choline*, lalu digunakan untuk sintesis *phosphatidylcholine* dan *CDP-choline* di sel-sel saraf (neuron). Ekskresi *CDP-choline* melalui urin, feses, dan napas (karbon dioksida).<sup>3,4</sup>

Berbagai mekanisme kerja *citicoline*, antara lain: (1) Meningkatkan kadar SIRT-1 (*silent information regulator-1*), yaitu suatu regulator homeostasis dan penuaan neuron, (2) Meningkatkan kadar dopamin, norepinefrin, asetilkolin, dan serotonin dalam sistem saraf

pusat yang memiliki efek neuroprotektif, (3) Meningkatkan metabolisme otak, aktivitas *glutathione reductase* dan sintesis *glutathione* yang merupakan antioksidan endogen terpenting di otak, (4) Menurunkan kadar glutamat, *neurotransmitter* pada reseptor *N-methyl-d-aspartate* (NMDA) yang berperan ataskerusakanotakselamaiskemia,(5)Berperan sebagai perantara sintesis fosfatidilkolin, yang merupakan komponen membran sel saraf, sehingga dapat merangsang perbaikan dan regenerasi membran sel-sel saraf yang rusak, (6) Mempertahankan kadar *sphingomyelin* dan *cardiolipin* yang merupakan konstituen dari membran mitokondria dalam, (7) Mengembalikan aktivitas ATPase mitokondria dan membran Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, (8) Menghambat fosfolipase A<sub>2</sub>, peroksidasi lipid, dan *reactive oxygen species* (ROS), sehingga mengurangi inflamasi (misalnya

karena iskemia), menghambat kerusakan saraf, dan memiliki efek anti-apoptosis, serta (9) Menghambat pengendapan beta-amiloid yang merupakan protein neurotoksik.<sup>1,2</sup>

Zat ini berbentuk tablet atau suntikan, diberikan secara oral, intramuskular, dan intravena. *Citicoline* relatif aman, hanya sedikit efek samping seperti intoleransi pencernaan setelah pemberian oral.<sup>3</sup> Dosis terapeutik *citicoline* manusia adalah 500-2.000 mg/hari (7-28 mg/kgBB).<sup>3</sup> Sebuah *review* menyebutkan manfaat klinis *citicoline* dengan dosis, durasi, dan penyakit sebagai berikut: dosis 1.000 mg/hari selama 15 hari, diikuti 500 mg/hari bermanfaat pada penyakit Parkinson; dosis 1.000 mg/hari selama 15 hari bermanfaat untuk mata, khususnya kasus ambliopia dan glaukoma; dosis 2.000 mg/hari selama 6 minggu bermanfaat meningkatkan fungsi

Tabel 3. Karakteristik penelitian.

Peneliti	Salamah, <i>et al.</i> (2020) <sup>8</sup>
Desain	Uji coba terkontrol acak ( <i>randomized controlled trial</i> )
Periode	April 2019 - May 2020
Lokasi	RS Universitas Tanta, Mesir
Tujuan	Untuk menentukan efek neuroprotektif <i>citicoline</i> pada otak anak setelah serangan jantung di rumah sakit.
Partisipan	Anak-anak di bawah usia 18 tahun dengan serangan jantung di RS, terlepas dari penyebabnya, yang berhasil diresusitasi, baik di unit gawat darurat, bangsal, maupun unit perawatan intensif, dengan nilai GCS di bawah 9. Sebanyak 80 pasien anak masuk ke dalam penelitian: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 40 pasien di kelompok intervensi (<i>citicoline</i>)</li> <li>■ 40 pasien di kelompok kontrol</li> </ul>
Intervensi	Kelompok <i>citicoline</i> : 40 anak pasca-serangan jantung menerima <i>citicoline</i> 10 mg/kgBB/12 jam IV selama 6 minggu ditambah tindakan suportif lainnya di PICU. <i>Citicoline</i> dimulai segera setelah pasien masuk dan stabilisasi tanda vital dalam 12 jam setelah serangan jantung.
Kontrol	Kelompok kontrol: 40 anak dikelola hanya dengan tindakan suportif.
Luaran	Luaran primer: <i>modified Rankin Scale</i> (mRS) yang dimodifikasi untuk anak untuk mengukur tingkat disabilitas neurologis Luaran sekunder: GCS, durasi rawat PICU, durasi rawat RS, angka kematian, frekuensi, jenis dan durasi kejang
Level of Evidence	<i>Level of evidence</i> : 1b

Tabel 4. Telaah validitas.

Pertanyaan	Salamah, <i>et al.</i> (2020)
Apakah pemberian terapi untuk pasien dilakukan secara <i>random/acak</i> ?	Ya
Apakah kelompok memiliki karakteristik serupa pada awal percobaan?	Ya
Selain intervensi eksperimental, apakah kelompok diperlakukan sama?	Ya
Apakah semua pasien yang mengikuti uji coba diperhitungkan dengan benar pada kesimpulannya?	Ya



kognitif.<sup>4</sup> Sebagian besar *citicoline* digunakan sebagai bagian dari terapi atau kombinasi pada penyakit neuro-psikiatri anak. Penggunaan kombinasi terapi dengan berbagai agen seperti *piracetam* intramuskular, *pyritinol* oral, *cerebrolysin* intramuskular, dan *nandrolone decanoate* intramuskular dilaporkan bermanfaat untuk cedera kepala, retardasi mental, autisme, atrofi otak, kern ikteri, dan *cerebral palsy*.<sup>5-9</sup>

Pada ilustrasi kasus, anak perempuan usia 2 tahun 11 bulan dengan penurunan kesadaran, diagnosis post-rekraniotomi atas indikasi endimoma *grade III* regio fossa posterior dan pasca-VP *shunt* atas indikasi hidrosefalus obstruktif. Ependimoma merupakan tumor otak primer yang berasal dari sel endimial (sel penghasil cairan serebrospinal) yang melapisi ventrikel otak hingga medulla spinalis.<sup>12</sup> Insiden endimoma sekitar 9% dari seluruh tumor otak pada anak.<sup>12</sup> Komplikasi tumor berupa hidrosefalus obstruktif, peningkatan tekanan intrakranial, nekrosis/kerusakan jaringan otak, perdarahan, edema peritumoral, dan iskemia.<sup>13</sup> Selain itu, komplikasi pasca-operasi otak dapat berupa edema otak, peradangan saraf, kematian sel, dan perdarahan, yang terjadi dalam beberapa jam dan dapat berlanjut hingga menyebabkan defisit neurologis dan komplikasi jangka panjang.<sup>14</sup>

Pada kasus ini *citicoline* diberikan segera setelah operasi otak dengan dosis 1x125 mg/hari (10 mg/kgBB/hari) intravena selama 2 bulan. Kondisi pasien membaik dengan peningkatan kesadaran dari awal GCS 4x (E<sub>2</sub>V<sub>ETT</sub>M<sub>2</sub>) menjadi GCS 9 (E<sub>3</sub>V<sub>2</sub>M<sub>4</sub>). Pasien masih memiliki defisit neurologis menetap setelah operasi. Prognosis kasus ini buruk karena hasil biopsi anaplastik endimoma, usia muda, dan lokasi fossa posterior.<sup>12</sup> Pada pasien ini telah dilakukan terapi utama operasi pengangkatan tumor dilanjutkan dengan kemoterapi paliatif untuk memperbaiki kualitas hidup pasien. Pemberian *citicoline* pada kasus ini bertujuan untuk mengurangi keparahan edema serebral iskemik dan mencegah kerusakan sel-sel saraf lebih lanjut.

Manfaat klinis *citicoline* tersebut serupa dengan penelitian Salamah, *et al*, (2020) yang menunjukkan *citicoline* bermanfaat pada anak dengan skala GCS di bawah 9

Tabel 5. Telaah hasil studi (*importance*).

Pertanyaan	Salamah, <i>et al.</i> (2020)
Seberapa besar efek pengobatan <i>citicoline</i> dibandingkan dengan kelompok kontrol?	Peningkatan mRS (1,6 ± 0,7 vs 3,3 ± 1,2; p <0,0001). Peningkatan GCS (13,4 ± 1,7 vs 12,1 ± 1,4; p = 0,01). Mortalitas lebih rendah (2 vs 10; p = 0,03). Frekuensi dan durasi kejang lebih rendah (p = 0,03) Durasi perawatan PICU (36,9 ± 6,5 vs 43,2 ± 7,7; p = 0,008). Rawat inap RS lebih rendah (68,1 ± 15,4 vs 77,3 ± 13,7; p = 0,001). Tidak ada efek samping yang dilaporkan.
Seberapa tepat perkiraan efek pengobatan?	Hasil signifikan secara statistik pada tingkat p<0,05.

Tabel 6. Telaah penerapan (*applicability*).

Pertanyaan	Salamah, <i>et al.</i> (2020)
Apakah hasilnya dapat diterapkan pada pasien setempat atau dalam konteks saya?	Ya
Apakah semua hasil yang penting secara klinis dipertimbangkan?	Ya
Apakah manfaatnya sepadan dengan kerugian dan biayanya?	Ya

setelah serangan jantung. Hipotesisnya bahwa *citicoline* dapat melindungi otak dari cedera hipoksia-iskemia setelah serangan jantung melalui perlindungan dan regenerasi membran sel-sel saraf. Dosis *citicoline* pada penelitian tersebut 10 mg/kgBB/12 jam IV selama 6 minggu. Hasilnya, terdapat perbaikan signifikan tingkat kesadaran (GCS) dan skala disabilitas neurologis (mRS), serta penurunan frekuensi, durasi kejang, mortalitas, durasi rawat PICU, dan lama rawat inap di RS pada kelompok *citicoline* dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kadar *neuron-specific enolase* (NSE) serum menurun signifikan pada kelompok *citicoline*. NSE adalah enzim yang hanya ditemukan pada neuron dan sel neuroendokrin, merupakan penanda kerusakan otak iskemik-hipoksia. Selain itu, tidak ada efek samping yang dilaporkan.<sup>8</sup>

Beberapa literatur lain juga mendukung adanya efek neuroprotektif *citicoline* pada kasus hipoksia-iskemia dan dapat memperbaiki fungsi kognitif.<sup>14</sup> Penelitian Trimmel, *et al*, (2018) pada 67 pasien trauma otak dewasa, dengan dosis *citicoline* 3.000 mg/24 jam (120 mg/jam) infus kontinu sampai dengan maksimal 21 hari. Hasilnya, *survival* ICU, *survival* rumah sakit, dan *outcome* setelah 6 bulan lebih baik pada kelompok *citicoline* dibandingkan kontrol, menunjukkan *citicoline* berkontribusi pada penurunan kematian per kecelakaan dan kematian jangka panjang.<sup>15</sup> Penelitian Sufanova, *et al*, (2019) pada 53

pasien meningioma dewasa diberi *citicoline* intravena 2x1 gram per hari selama 7–21 hari. Pemberian *citicoline* sebelum operasi dan pasca-operasi pengangkatan meningioma efektif mengurangi keparahan dan prevalensi edema serebral iskemik dibandingkan kelompok kontrol.<sup>10</sup>

*Citicoline* berperan sebagai neuroprotektor yang dapat merangsang perbaikan dan regenerasi membran sel-sel saraf, meningkatkan kadar *neurotransmitter* mengurangi proses peradangan, menghambat kerusakan saraf, dan berdampak positif pada fungsi kognitif.<sup>1,2</sup> Masih sedikit penelitian pada anak yang menunjukkan manfaat *citicoline* pada kasus cedera kepala dan pasca-operasi otak.<sup>10,15</sup> Pada kasus ini, terdapat perbaikan klinis pasca-operasi otak dengan *citicoline* intravena selama 2 bulan.

**SIMPULAN DAN REKOMENDASI**

*Citicoline* adalah agen neuroprotektor yang memiliki banyak manfaat untuk pengobatan berbagai penyakit neurologis pada pasien dewasa. Beberapa penelitian menunjukkan manfaat *citicoline* untuk kasus cedera kepala dan pasca-operasi otak pada anak. Hal itu sesuai dengan kasus ini yaitu didapatkan perbaikan klinis setelah terapi *citicoline*. Hasil ini masih perlu didukung data penelitian dengan sampel yang lebih banyak.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Al Mosawi AJ. The use of citicoline in pediatric neurology and pediatric psychiatry. *Austin Pediatr.* 2019;6(1):1071-2.
2. Jasielski P, Piędel F, Piwek M, Rocka A, Petit V, Rejda K. Application of citicoline in neurological disorders: A systematic review. *Nutrients* 2020;12(10): 1-20.
3. Iulia C, Ruxandra T, Costin LB, Liliana-Mary V. Citicoline - a neuroprotector with proven effects on glaucomatous disease. *Rom J Ophthalmol.* 2017 Jul-Sep;61(3):152-8.
4. Qureshi SS, Gupta JK and Mishra P. Citicoline: A potential breakthrough in cerebrovascular disorder. *Austin J Pharmacol Ther.* 2016;4(1):1-4.
5. Al-Mosawi AJ. A novel therapeutic approach for kernicterus (ed). Germany: LAP Lambert Academic Publishing; 2018.
6. Al-Mosawi AJ. New therapies for the treatment of spastic cerebral palsy. *Med J Clin Trials Case Stud.* 2019;3:000209.
7. Al-Mosawi AJ. The use of cerebrolysin and citicoline in autism and Asperger syndrome. *J Bio Innov.* 2019;8:99-108.
8. Salamah A, Mehrez M, Faheem A, El Amrousy D. Efficacy of citicoline as a neuroprotector in children with post cardiac arrest: A randomized controlled clinical trial. *Eur J Pediatr.* 2021;180(4):1249-55.
9. Secades JJ. Role of citicoline in the management of traumatic brain injury. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Apr 26;14(5):410.
10. Sufianova GZ, Shapkin AG, Sufianov AA, Khlestkina MS, Sufianov RA, Mashkin AM. Comparative evaluation of pre- and postoperative administration of citicoline: Clinical outcomes and the volume of ischemic brain damage after meningioma removal. *Sechenov Med J.* 2019;10(4):12-20.
11. Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford centre for evidence-based medicine: Levels of evidence (March 2009) [Internet] 2022. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
12. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood ependymoma treatment (PDQ®): Health professional version. 2022 Aug 5. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65935/>
13. Leng X, Tan X, Zhang C, Lin H, Qiu S. Magnetic resonance imaging findings of extraventricular anaplastic ependymoma: A report of 11 cases. *Oncol Lett.* 2016;12(3):2048-54.
14. Travis ZD, Sherchan P, Hayes WK, Zhang JH. Surgically-induced brain injury: Where are we now? *Chinese Neurosurg J.* 2019;5(1):1-11.
15. Trimmel H, Majdan M, Wodak A, Herzer G, Csomor D, Brazinova A. Citicoline in severe traumatic brain injury: Indications for improved outcome: A retrospective matched pair analysis from 14 Austrian trauma centers. *Wien Klin Wochenschr.* 2018;130(1-2):37-44.