



Pengaruh *Citicoline* terhadap Tingkat Keparahan dan Status Fungsional Pasien *Stroke* Iskemik

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Yosefin Joenadi,¹ Dedi Joenadi²

¹Puskesmas Tanah Grogot, Kab. Paser, ²Bagian Neurologi, RSUD Panglima Sebaya, Kab. Paser, Kalimantan Timur, Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: *Stroke* merupakan penyebab mortalitas, morbiditas, dan disabilitas jangka panjang. Neuroprotektor, salah satunya *citicoline*, merupakan pilihan terapi pasien yang tidak mungkin diberi rTPA. Laporan kasus berbasis bukti ini bertujuan untuk melihat hubungan *citicoline* dengan tingkat keparahan dan status fungsional *stroke* iskemik. **Metode:** Penelusuran menggunakan *database* Scopus. Dari 191 studi yang diperoleh, terpilih 3 artikel untuk telaah kritis, yaitu Ghosh, *et al*, (2015), Martynov, *et al*, (2013), dan Mehta, *et al*, (2019). **Hasil:** Terdapat perbedaan signifikan status fungsional yang diukur dengan indeks Barthel dan *modified Rankin Scale* (mRS), dan keparahan *stroke* diukur dengan NIHSS. Pada pasien kami terjadi perbaikan indeks Barthel dan skor NIHSS yang bermakna pada hari ke-16. **Simpulan:** *Citicoline* berpengaruh signifikan terhadap status fungsional dan derajat keparahan *stroke* iskemik.

Kata Kunci: *Citicoline*, derajat keparahan, status fungsional, *stroke* iskemik.

ABSTRACT

Background: Stroke is a cause of long-term mortality, morbidity, and disability. Neuroprotectors, such as citicoline, are a choice for patients not eligible for rTPA. This evidence-based case report aims to look at the association of citicoline with the severity and functional status of ischemic stroke. **Method:** The search is based on the database Scopus. A total of 191 studies were reviewed, and 3 articles were chosen for critical review: Ghosh, *et al*, (2015), Martynov, *et al*, (2013), and Mehta, *et al*, (2019). **Results:** Significant differences in functional status measured by the Barthel index and modified Rankin Scale (mRS) and severity measured by the NIHSS. **Conclusion:** Citicoline has a significant effect on the functional status and severity of an ischemic stroke. **Yosefin Joenadi, Dedi Joenadi. Effect of Citicoline on the Severity and Functional Status of Ischemic Stroke Patients.**

Keywords: Citicoline, severity, functional status, ischemic stroke.



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

PENDAHULUAN

Ilustrasi Kasus

Seorang laki-laki usia 45 tahun, datang ke IGD dengan keluhan lemah separuh badan secara tiba-tiba sejak 3 jam saat sedang menonton televisi sepulang kerja. Pasien juga mengeluh nyeri kepala, tidak muntah. Pasien menderita hipertensi dan mengonsumsi *amlodipine* 10 mg dan *captopril* 12,5 mg, namun tidak diminum sejak 3 hari sebelum kejadian. Tidak ada riwayat penyakit serupa di keluarga. Pasien merokok 12 batang sehari sejak 10 tahun.

Dari pemeriksaan fisik didapatkan GCS 456, tekanan darah 170/120, nadi 80x/menit, suhu 36,5°C, laju napas 20x/menit. Didapatkan

gangguan lapang pandang kiri, paresis nervus VII, XII sinistra, kekuatan motorik ekstremitas kiri atas dan bawah 4, sedangkan ekstremitas kanan normal. Hasil laboratorium seperti gula darah sewaktu (GDS), kolesterol total, trigliserida, asam urat, ureum, kreatinin, SGOT, dan SGPT dalam batas normal. Didapatkan leukositosis 13.360. EKG dalam batas normal. Foto *thorax* menunjukkan infiltrat suprahilar kanan kesan tuberkulosis (TB) paru aktif. Hasil *CT scan early infarct cerebri* bilateral, dominan kanan. Saat masuk, derajat keparahan skor *National Institutes of health stroke scale/NIHSS* 9 (*stroke* sedang).¹ Skor indeks Barthel 50 (ketergantungan sedang).²

Pasien mendapat terapi *citicoline* intravena 500 mg per 12 jam, *omeprazole* injeksi/24 jam, *amlodipine* 10 mg per oral, dan *clopidogrel* 75 mg/24 jam per oral. Pada hari ke-4 perawatan skor NIHSS 2 dan indeks Barthel 95 (mandiri). Pasien diberi *citicoline* oral 2x500 mg; evaluasi ulang pada hari ke-16 dengan hasil NIHSS 0 dan indeks Barthel 100 (mandiri). Pasien juga dapat kembali melakukan aktivitas sehari-harinya seperti semula dengan skor mRS 0.

Studi ini menilai peran *citicoline* terhadap derajat keparahan dan perbaikan status fungsional pada *stroke* iskemik.

Alamat Korespondensi email: yosefinjoenadi19@gmail.com



Tabel 1. Formulasi PICO.

Patient (P)	Intervention (I)	Comparison (C)	Outcome (O)
Pasien <i>stroke</i> iskemik yang tidak diterapi dengan rTPA	<i>Citicoline</i> baik intravena maupun oral	Plasebo	Perubahan tingkat keparahan <i>stroke</i> dan perbaikan status fungsional
Tipe Pertanyaan Klinis	Terapi		
Desain Studi	<i>Randomized control trial</i> serta kajian sistematis dan meta-analisis dari <i>randomized control trial</i>		

Tabel 2. Strategi pencarian literatur.

Basis Data	Strategi Penelusuran dan Kata Kunci	Temuan
Scopus	TITLE-ABS-KEY ((" <i>Citicoline</i> " OR " <i>CDP-choline</i> " OR " <i>cytidine-5-diphosphocoline</i> " OR " <i>diphosphocoline</i> ") AND (" <i>stroke</i> ")) AND PUBYEAR > 2012 AND PUBYEAR < 2024	191

Latar Belakang

Stroke adalah penyebab terbesar mortalitas, mordibitas, dan disabilitas jangka panjang.³⁻⁵ Setiap tahun, sekitar 22 juta orang di seluruh dunia menderita *stroke*.⁵ Hampir seperempat pasien meninggal dalam satu tahun kejadian, dan sepertiga di antaranya mengalami hambatan dalam aktivitas sehari-hari dan membutuhkan bantuan medis dan sosial.⁴ *Stroke* diklasifikasikan atas *stroke* iskemik, perdarahan intraserebral, perdarahan subaraknoid, dan trombosis sinus vena serebri. *Stroke* iskemik adalah tipe yang tersering, mencakup 75%-85% dari semua tipe *stroke*.⁴

Patofisiologi *stroke* iskemik adalah sumbatan arteri menyebabkan hambatan aliran darah; dalam beberapa menit dan pertama setelah kejadian, terjadi cedera iskemik,⁴ terbentuk daerah "inti iskemia" dan "penumbra".^{4,5} Zona penumbra didefinisikan sebagai daerah dengan jaringan yang tidak berfungsi, namun masih viabel dan dapat dikembalikan apabila aliran darah diperbaiki.⁶ Penumbra adalah target terapi utama pada *stroke* iskemik.^{4,6}

Strategi terapi *stroke* iskemik dengan mengembalikan aliran darah melalui ekstraksi trombus dengan trombektomi.^{4,6} Strategi terapi lain yaitu trombolisis intravena dengan *recombinant tissue plasminogen activator* (rTPA) yang menghancurkan bekuan darah.⁶ Penerapan rTPA masih jarang karena hanya dapat dilaksanakan di fasilitas kesehatan tertentu.⁵ Neuroproteksi adalah terapi yang dapat diaplikasikan pada hampir semua penderita *stroke* iskemik.⁴ Tujuan neuroproteksi adalah melindungi zona penumbra dan meminimalisir infark.⁶

Citicoline adalah bentuk eksogen dari *cytidine-5-diphosphocholine*, penting untuk pembentukan *phosphatidylcholine* dan biosintesis membran fosfolipid. *Citicoline* memperbaiki aktivitas ATPase di mitokondria dan membran Na⁺/K⁺/ase, menghambat fosfolipase A2, dan mempercepat reabsorpsi edema serebri.⁷

Laporan kasus berbasis bukti ini dibuat untuk meninjau efektivitas *citicoline* pada keparahan dan perbaikan status fungsional penderita *stroke* iskemik. Tingkat keparahan *stroke* diukur dengan skor NIHSS, sedangkan perbaikan status fungsional diukur dengan indeks Barthel dan *modified Rankin Scale* (mRS).^{6,8}

RUMUSAN MASALAH

Metode Penelusuran Bukti

Penelusuran bukti dilakukan pada 31 Mei 2023 melalui basis data Scopus. Kata kunci yang digunakan adalah *citicoline*, *stroke* iskemik, beserta terminologi dan sinonim yang berkaitan (Tabel 2).

Kriteria Kelayakan

Kriteria inklusi:

1. Peran *citicoline* terhadap tingkat keparahan *stroke* iskemik dan perbaikan status fungsional
2. Desain studi berupa *randomized control trial* serta kajian sistematis dan meta-analisis dari *randomized control trial*

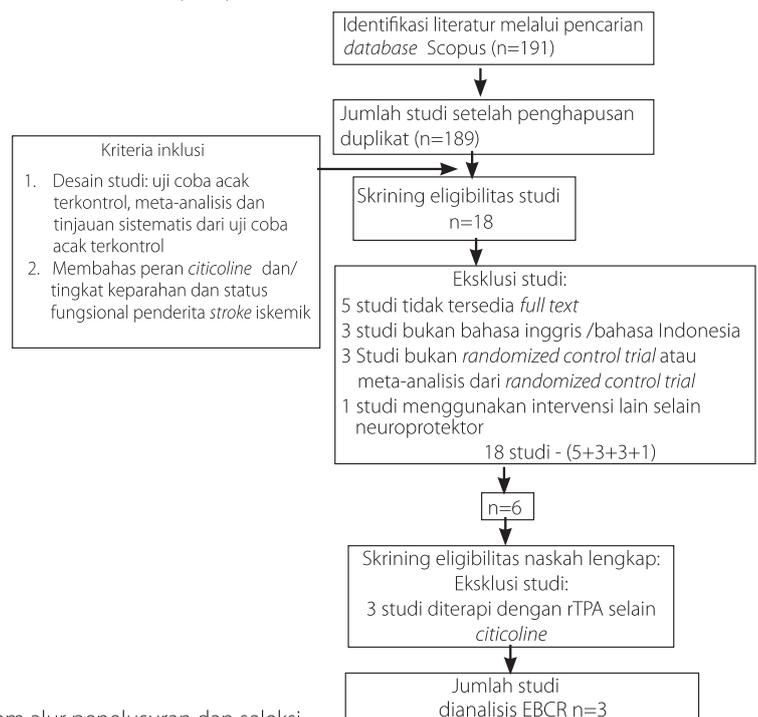
Kriteria eksklusi:

1. Bahasa selain Bahasa Inggris dan Indonesia
2. Luaran selain tingkat keparahan *stroke* dan perbaikan status fungsional
3. Naskah lengkap tidak tersedia
4. Pasien telah diterapi dengan rTPA
5. Penggunaan *citicoline* oral

HASIL PENELITIAN

Alur Seleksi Studi

Dari 191 studi yang ditemukan dari penelusuran *database*, pada akhirnya, terseleksi 3 studi untuk telaah kritis laporan kasus berbasis bukti (Gambar).



Gambar. Diagram alur penelusuran dan seleksi

ANALISIS



Tabel 3. Karakteristik studi.

Penulis (Tahun)	Desain Studi	Subjek	Intervensi	Perbandingan	Hasil	Tingkat Bukti
Ghosh, <i>et al</i> , 2015. ¹¹	Uji klinis	100 pasien, baik <i>stroke</i> hemoragik maupun iskemik dengan usia rata-rata 64,02 tahun pada kelompok kasus, dan 60,04 tahun pada kelompok kontrol	<i>Citicoline</i> 2x1.000 mg selama 5 hari, dilanjutkan <i>citicoline</i> 2x500 mg per oral selama 5 hari berikutnya	Tanpa <i>Citicoline</i>	Derajat fungsional dengan indeks Barthel	2B
Martynov, <i>et al</i> , 2013. ¹²	Uji klinis	141 pasien <i>stroke</i> iskemik dengan usia rata-rata 64,5 ± 12,3 tahun	<i>Citicoline</i> intravena 1.000 mg selama 1 minggu dilanjutkan 1.000 mg per oral	Tanpa <i>Citicoline</i>	Tingkat keparahan <i>stroke</i> dan derajat fungsional dengan indeks Barthel	1B
Mehta, <i>et al</i> , 2019. ⁹	Uji klinis	100 pasien <i>stroke</i> iskemik akut dengan skor NIHSS >4, skor mRS 0 atau 1 sebelum <i>stroke</i> dibagi menjadi 5 kelompok dengan 1 kelompok kontrol	Kelompok pertama mendapat <i>citicoline</i> 500 mg dua kali sehari, baik oral maupun perenteral. Kelompok lain mendapat <i>edaravone</i> , <i>minocycline</i> , <i>cerebrolisin</i> .	Plasebo	Tingkat keparahan <i>stroke</i> dan derajat fungsional dengan indeks Barthel	2B

Tabel 4. Penilaian validitas studi.

Pertanyaan	Ghost, <i>et al</i> .	Martynov, <i>et al</i> .	Mehta, <i>et al</i> .
Apakah pemberian tata laksana untuk pasien dilakukan secara acak?	Ya	Tidak jelas	Tidak
Apakah setiap kelompok memiliki karakteristik yang sama pada awal uji coba?	Ya	Ya	Ya
Selain perbedaan tata laksana, apakah setiap kelompok diberi perlakuan yang sama?	Ya	Ya	Ya
Apakah semua pasien yang masuk dalam uji coba diikutsertakan dalam pengobatan?	Ya	Ya	Ya
Apakah pengukuran dilakukan secara objektif atau apakah baik pasien dan dokter "buta" terhadap terapi yang diberikan?	Tidak jelas	Tidak jelas	Tidak

Tabel 5. Telaah kepentingan.

Pertanyaan	Ghosh, <i>et al</i> .	Martynov, <i>et al</i> .	Mehta, <i>et al</i> .
Seberapa besar efek terapi?	Skor indeks Barthel (IB) lebih tinggi pada pasien <i>stroke</i> iskemik yang mendapat <i>citicoline</i> dengan rata-rata pada bulan pertama 38,54±14,57 vs 38,54±29,9 (p=0,003) dan pada bulan ketiga 62,04±39,22 vs 43,57±29,64 (p= 0,03).	Pada hari ke-21 terdapat perbedaan signifikan skor <i>Scandinavian stroke scale</i> (SSS) pasien <i>stroke</i> iskemik pada kelompok terapi memiliki skor lebih tinggi daripada kelompok kontrol (49,2 ± 10,4 vs 44,7±9,8, p=0,017). Skor IB pasien yang mendapat <i>citicoline</i> lebih tinggi daripada kelompok kontrol pada hari ke-21 (89,9±18,5 vs 82,3±18,7, p=0,039). Secara signifikan lebih banyak jumlah pasien <70 tahun dengan pemulihan lebih baik diukur dengan skor mRS pada kelompok yang <i>citicoline</i> dibandingkan kontrol. Pada usia >70 tahun juga menunjukkan perbaikan.	Skor NIHSS <i>citicoline</i> vs kontrol pada hari ke-11 yaitu 8,90±4,21 vs 10,20±4,70 (p<0,001) dan pada hari ke-90 3,53±2,22 vs 5,82±2,90 (p<0,001). Indeks Barthel <i>citicoline</i> vs kontrol hari ke-11 yaitu 6,0±17,13 vs 54,25±21,10 (p<0,001) dan pada hari ke-90 yaitu 86,0 ± 8,19 vs 7,82 ± 10,83 (p<0,001).
Seberapa presisi perkiraan efek terapi?	Tidak tersedia	Tidak tersedia	Tidak tersedia

Tabel 6. Telaah penerapan.

Pertanyaan	Ghosh, <i>et al</i> .	Martynov, <i>et al</i> .	Mehta, <i>et al</i> .
Apakah pasien saya sangat berbeda, sehingga hasil penelitian tidak dapat diterapkan?	Tidak	Tidak	Tidak
Apakah terapi dapat diterapkan pada kasus saya?	Ya	Ya	Ya
Apakah manfaat terapi melebihi risiko pada penanganan pasien saya?	Ya	Ya	Ya



Telaah Kritis

Telaah kritis studi yang terinklusi dalam laporan kasus berbasis bukti ini menggunakan panduan *Centre for Evidence Based Medicine* (CEBM) University of Oxford.⁹ Telaah kritis mengevaluasi validitas, hasil, dan aplikasi.

DISKUSI

Terapi *stroke* iskemik meliputi trombolitik intravena, pengaturan kadar gula darah, temperatur, kontrol tekanan darah, pengurangan tekanan intrakranial, serta neuroproteksi.¹² Terapi sedini mungkin dengan trombolitik rTPA (*recombinant tissue plasminogen activator*) merupakan baku emas, namun penerapannya masih sangat terbatas.^{5,7,13} Sebanyak 80%-85% pasien *stroke* iskemik tidak memenuhi kriteria revaskularisasi.⁷ Oleh karena itu, terapi neuroproteksi sangat diperlukan.¹²

Ketiga studi menunjukkan perbaikan status fungsional yang diukur dengan indeks Barthel pada pasien *stroke* iskemik yang mendapat terapi *citicoline*. Observasi selama 11-90 hari. Pada hari ke-11 telah terjadi peningkatan indeks Barthel, yaitu $64,0 \pm 17,13$ vs $54,25 \pm 21,10$ ($p < 0,001$), dan pada hari ke-90 nilainya, yaitu $86,0 \pm 8,19$ vs $74,82 \pm 10,83$ ($p < 0,001$).¹² Pada penelitian Ghosh, *et al*, juga terjadi perbaikan indeks Barthel pada bulan ke-3, yaitu $-62,04 \pm 39,22$ vs $43,57 \pm 29,64$ ($p = 0,03$).¹⁰

Citicoline juga mengurangi keparahan *stroke* iskemik tanpa pemberian rTPA. Mehta,

et al, menilai bahwa keparahan *stroke* menggunakan skor NIHSS pada hari ke-11 dan 90 terdapat perbaikan signifikan.¹² Martynov, *et al*, juga menilai keparahan *stroke* pada hari ke-21 menggunakan *Scandinavian Stroke Scale*, hasilnya serupa, yaitu perbaikan tingkat keparahan *stroke*.¹¹

Pada pasien kami juga terjadi perbaikan skor NIHSS dengan skor 0, pada status fungsionalnya juga terjadi perbaikan sangat berarti, dengan skor indeks Barthel 100 (mandiri). Selain itu, *mRankin Scale* dengan skor 0.

"*Time is brain*" karena 2 juta neuron mengalami kematian setiap menit setelah *stroke* iskemik.¹⁴ Pasien ini datang ke IGD dalam 3 jam setelah *onset*. *Citicoline* yang diberikan dalam 24 jam pertama memperbaiki fungsi neurologis dan meningkatkan probabilitas pemulihan sepenuhnya setelah 3 bulan pada pasien *stroke* sedang hingga berat.¹⁵ Pada kebanyakan kasus, jaringan iskemik perifokal masih viabel pada jam-jam awal *stroke* iskemik.¹¹ Kedatangan pasien dalam 24 jam pertama setelah kejadian merupakan salah satu faktor yang memperbaiki prognosis.

Pada *stroke* terjadi kerusakan neuron dan sel glia yang mengandung fosfolipid. Saat iskemia terjadi degradasi *phosphatidylcholine* yang merupakan struktur komponen membran, membentuk asam lemak bebas dan radikal bebas. Proses ini mengaktifasi peroksidasi lemak dan stres oksidatif, serta *uncoupling*

fosforilase oksidatif di mitokondria. Prekursor *choline* eksogen dapat memperbaiki sintesis dan perbaikan neuron serta sel glia.¹¹

Citicoline adalah salah satu prekursor *choline* eksogen.¹¹ Pada manusia, *citicoline* akan didegradasi menjadi *cytidine* dan *choline* melalui hidrolisis dan defosforilasi.^{11,16} *Cytidine* dan *choline* merupakan substrat untuk sintesis *phosphatidylcholine* pada membran sel.¹⁶ *Citicoline* dapat mengurangi pelepasan glutamat pada tingkat awal kaskade iskemik dan memodulasi sintesis asetilkolin, dopamin, dan noradrenalin di otak.^{11,16} Meningkatnya dopamin dan noradrenalin di otak, termasuk *formatio reticularis*, dapat berperan terhadap perbaikan orientasi dan kesadaran. Stimulasi sintesis asetilkolin memicu perbaikan konsentrasi, atensi, dan memori.¹¹

Pada masa pemulihan *stroke*, *citicoline* juga menstimulasi pembentukan hubungan baru antar saraf.¹² Pemberian *citicoline* dalam jangka waktu cukup panjang diiringi dengan pertumbuhan dan penambahan cabang sel dendritik dari sel piramid.¹¹

SIMPULAN

Citicoline dapat memperbaiki status fungsional dan mengurangi derajat keparahan secara signifikan pada pasien *stroke* yang tidak diterapi dengan rTPA. *Citicoline* dapat memperbaiki status fungsional dan derajat keparahan *stroke* iskemik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kogan E, Twyman K, Heap J, Milentijevic D, Lin JH, Alberts M. Assessing stroke severity using electronic health record data: A machine learning approach. *BMC Med Informatics and Decision Making*. 2020;20(1):8.
2. Strini V, Piazzetta N, Gallo A, Schiavolin R. Barthel Index: Creation and validation of two cut-offs using the BRASS Index. *Acta Biomed*. 2020;91(2-3):19-26.
3. Wang Y, Du W, Yang X, Yan J, Sun W, Bai J, et al. Diagnosis and differential diagnosis flow diagram of Chinese post-stroke aphasia types and treatment of post-stroke aphasia. *Aging Med*. 2021;4(4):325-36.
4. Martynov MY, Gusev EI. Current knowledge on the neuroprotective and neuroregenerative properties of citicoline in acute ischemic stroke. *J Experimental Pharmacol*. 2015;7:17-28.
5. Álvarez-Sabín J, Román GC. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. *Brain Sci*. 2013;3(3):1395-414.
6. 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 of Systematic Rev*. 2020;2020(8).
7. Overgaard K. The effects of citicoline on acute ischemic stroke: A review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(7):1764-9.
8. Shrestha S, Poudel RS, Khatiwada D, Thapa L. Stroke subtype, age, and baseline NIHSS score predict ischemic stroke outcomes at 3 months: A preliminary study from Central Nepal. *J Multidiscip Healthc*. 2015;8:443-8.
9. University of Oxford. Critical appraisal tools [Internet]. 2023 [cited 2023 June 25] Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/>



critical-appraisal-tools

10. Ghosh S, Das SK, Nath T, Ghosh KC, Bhattacharyya R, Mondal GP. The effect of citicoline on stroke: A comparative study from the Eastern part of India. *Neurology India*. 2015;63(5):697-701.
11. Martynov MY, Boiko AN, Kamchatnov PR, Kabanov AA, Yasamanova AN, Shchukin IA, et al. Neuroprotective therapy with citicoline (Ceraxon) in patients with ischemic stroke. *Neurosci Behavioral Physiol*. 2013;43(6):706-11.
12. Mehta A, Mahale R, Buddaraju K, Javali M, Acharya P, Srinivasa R. Efficacy of neuroprotective drugs in acute ischemic stroke: Is it helpful? *J Neurosci in Rural Pract*. 2019;10(4):576-81.
13. Moraney, R., Poupore, N., Shugart, R., Tate, M., Snell, A., Brown, K., et al. Thrombolytic therapy in ischemic stroke patients with pre-stroke depression in the Telestroke vs non-telestroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2020; 29(9):104890.
14. Agarwal A, Vishnu VY, Sharma J, Bhatia R, Garg A, Dwivedi S, et al. Citicoline in acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2022;17(5 May).
15. Shi PY, Zhou XC, Yin XX, Xu LL, Zhang XM, Bai HY. Early application of citicoline in the treatment of acute stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Huazhong Univ Sci Technol - Med Sci*. 2016;36(2):270-7.
16. Premi E, Cantoni V, Benussi A, Gilberti N, Vergani V, Delrio I, et al. Citicoline treatment in acute ischemic stroke: A randomized, single-blind TMS study. *Front Neurol*. 2022;13:915362.