



Manfaat *Citicoline* pada Tata Laksana *Stroke* Iskemik

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Endy Juli Anto,¹ Jekson Martiar Siahaan,¹ Putri Chairani Eyanor²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia, Medan

²Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Latar belakang: *Stroke* merupakan penyakit paling umum ketiga setelah penyakit jantung dan kanker serta penyebab utama kecacatan di seluruh dunia. Jenis *stroke* yang paling umum, yaitu sekitar 85%-87% kasus, adalah *stroke* iskemik (SI). Tujuan laporan ini adalah untuk mengkaji manfaat *citicoline* pada pasien SI. **Kasus:** Laki-laki berusia 63 tahun masuk dengan diagnosis SI dan gangguan elektrolit. Tata laksana umum adalah posisi *semi-fowler*, oksigen, dan menjaga asupan cairan serta nutrisi. Tata laksana khusus adalah infus RL 20 tetes/menit, *candesartan* 1x16 mg, *clopidogrel* 1x75 mg, *omeprazole* 40 mg/24 jam intravena (IV), *citicoline* 500 mg/12 jam IV. Hasil perawatan menunjukkan perbaikan klinis. **Metode:** Pencarian artikel di PubMed, Cochrane, dan Google Scholar pada Februari-April 2022 untuk mendapat studi yang relevan. Hasilnya dievaluasi menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Teks lengkap diperoleh dan ditinjau secara kritis dengan kedokteran berbasis bukti. Hasilnya dibatasi pada tinjauan sistematis dan meta-analisis. **Hasil:** Lima studi dianggap *valid*, penting, dan dapat diterapkan. Namun, kualitas studi bervariasi. **Simpulan:** Seluruh studi menunjukkan bahwa *citicoline* memiliki potensi meningkatkan hasil klinis pasien SI.

Kata Kunci: *Citicoline*, gangguan elektrolit, *stroke* iskemik

ABSTRACT

Background: Stroke is the third most common disease after heart disease and cancer and the main cause of disability worldwide. The most common type of stroke, which accounts for around 85%-87% of cases, is ischemic stroke (IS). This report is to examine the benefits of citicoline for IS patients. **Case:** A 63-year-old male was admitted with a diagnosis of IS and electrolyte disturbances. General treatment is semi-Fowler's position, oxygen, and maintaining fluid and nutritional intake. Specific management is RL infusion 20 gtt/minute, *candesartan* 1x16 mg, *clopidogrel* 1x75 mg, *omeprazole* 40 mg/24 h intravenous (IV), and *citicoline* 500 mg/12 h IV. The patient showed clinical improvement. **Method:** Articles in PubMed, Cochrane, and Google Scholar in February-April 2022 were searched to find relevant studies to be evaluated with inclusion and exclusion criteria. The full text was obtained and critically reviewed with the evidence-based medicine guidelines. The results are limited to systematic reviews and meta-analyses. **Results:** Five studies were deemed valid, important, and applicable. However, the quality of these studies varies. **Conclusion:** All studies show that citicoline use could potentially improve clinical outcomes in IS patients. **Endy Juli Anto, Jekson Martiar Siahaan, Putri Chairani Eyanor. Citicoline Use in the Management of an Ischemic Stroke.**

Keywords: Citicoline, electrolyte imbalance, ischemic stroke



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

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyebab kedua kematian di seluruh dunia dan sejak tahun 1990 jumlah kematian akibat *stroke* iskemik (SI) telah meningkat sebesar 26,5% dengan peningkatan tingkat kecacatan.¹ Hasil terapi sering bergantung pada kecepatan evaluasi dan tata laksana karena "waktu adalah otak" (*time is brain*).² Pada *stroke* iskemik (SI) akut, ada 2 pilihan terapi farmakologis, yaitu:

rekanalisasi cepat arteri dan perlindungan parenkim otak terhadap kerusakan iskemik.³ Terapi yang pertama adalah terapi trombolitik dengan *alteplase* atau *teneceplase* dalam 4,5 jam setelah *stroke*,⁴ sedangkan efektivitas perlindungan parenkim otak masih kontroversial.⁵

Citicoline merupakan salah satu obat neuroprotektif,⁶ merupakan bentuk eksogen

dari *cytidine-5'-diphosphatecholine*, perantara penting pembentukan *phosphatidylcholine* dan *sphingomyelin* yang diperlukan untuk biosintesis membran sel.⁷ Selama iskemia, membran sel ini terurai menjadi radikal bebas dan asam lemak.⁷⁻¹⁰

Citicoline telah dipelajari secara ekstensif pada uji klinik lebih dari 1.100 pasien dengan berbagai gangguan neurologis, termasuk

Alamat Korespondensi email: dr.endyjulianto86@gmail.com

ANALISIS



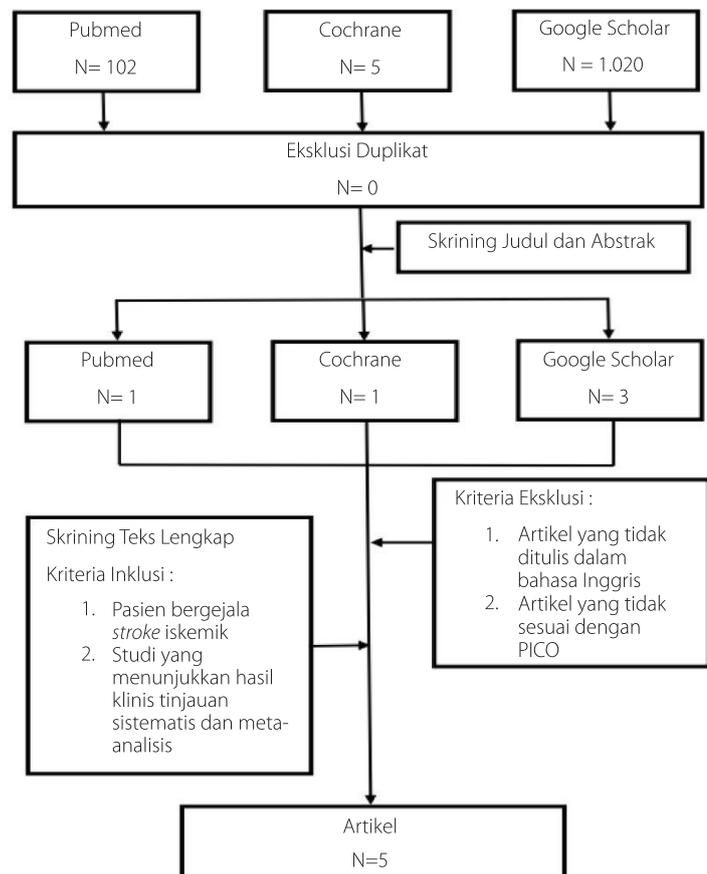
stroke akut dan ditemukan memiliki profil keamanan yang mirip dengan plasebo,¹⁰ namun tidak menunjukkan kemanjuran dan hanya berhasil positif pada analisis *post-hoc* pada beberapa penelitian.¹¹⁻¹³

Salah satu mekanisme neuroprotektif *citicoline* adalah peningkatan level Sirtuin-1 (*silence information regulator 1/SIRT1*).¹⁴ SIRT1 diketahui mengatur homeostasis metabolik dan penuaan neuron, juga memiliki efek neuroprotektif dan efek positif pada penyakit neurodegeneratif seperti Parkinson dan Alzheimer.¹⁵⁻¹⁷ *Citicoline* mengatur dan meningkatkan aktivitas SIRT1 di otak tikus, kultur sel saraf, dan sel mononuklear darah tepi.¹⁸ Mekanisme lain melibatkan efek pada tingkat *neurotransmitter* di sinapsis. *Citicoline* meningkatkan kadar dopamin dan norepinefrin di sistem saraf pusat, yang membantu melindungi neuron selama hipoksia.¹⁹ Kolin, salah satu produk pemecahan *citicoline*, bertindak sebagai substrat untuk sintesis asetilkolin. *Neurotransmitter* ini juga memiliki efek neuroprotektif.^{20,21} *Citicoline* meningkatkan kadar serotonin, yang juga diduga meningkatkan efek neuroprotektifnya.²² *Neurotransmitter* ini terutama bertanggung jawab atas kerusakan otak selama iskemia melalui aksi reseptor *N-methyl-d-aspartate* (NMDA).²³ *Citicoline* merupakan perantara dalam proses sintesis fosfatidilkolin; dengan demikian, *citicoline* memiliki sifat neuroprotektif, karena peningkatan ketersediaan fosfatidilkolin dapat merangsang perbaikan dan regenerasi membran sel saraf. Selain itu, fosfolipid juga dapat dihidrolisis untuk mengembalikan kadar kolin.²⁴

Dalam penelitian terbukti bahwa *citicoline* bermanfaat dalam proses regenerasi neuron, dapat meningkatkan kadar *neurotransmitter*, dan berdampak positif pada fungsi kognitif.²⁴

Tabel 1. Pertanyaan klinis.

Population (P)	Intervention (I)	Comparison (C)	Outcome (O)
Pasien gejala SI dewasa	<i>Citicoline</i>	Terapi standar atau plasebo	Perbaikan klinis
Aspek klinis	Intervensi		
Desain studi	Tinjauan sistematis dan meta-analisis		



Gambar. Proses pencarian dan pemilihan studi.

Berdasarkan latar belakang tersebut, akan dibahas peran *citicoline* pada SI dengan metode berbasis bukti.

KASUS

Anamnesis

Pasien laki-laki usia 63 tahun masuk instalasi

gawat darurat (IGD) dengan keluhan lengan dan tungkai kanan tidak dapat digerakkan sejak 5 hari. Keluhan dirasakan mendadak saat pasien bangun tidur di pagi hari. Pasien juga mengeluh lemas, sulit berbicara, dan pelo bersamaan dengan sulit menelan. Pasien berbicara tidak jelas, tetapi pasien paham akan

Tabel 2. Hasil pencarian 5 tahun terakhir (2019-2023).

Basis Data	Kata Kunci dalam Penelusuran	Hasil
PubMed	("Citicoline"[All Fields] OR "Citicoline"[MeSH Terms] OR "ischemic stroke"[All Fields] OR "ischemic stroke"[MeSH Terms] OR "Nonhemorrhagic Stroke"[All Fields] OR "Nonhemorrhagic Stroke"[Supplementary Concept] OR ""[All Fields] OR "Nonhemorrhagic Cerebral Infarction"[MeSH Terms] OR "Nonhemorrhagic Cerebral Infarction"[All Fields] OR "Nonhemorrhagic Cerebral Infarction"[MeSH Terms] AND OR "ischemic stroke"[All Fields] AND ("Citicoline"[MeSH Terms] OR "Citicoline"[All Fields] OR "Citicoline"[All Fields] OR "Citicolines"[All Fields])	103
Cochrane	#1 Ischemic stroke therapy #3 treatment outcome #2 Citicoline #1 AND #2 AND #3	5
Google Scholar	Stroke Ischemic AND therapy AND citicoline AND treatment AND outcome	1020



pembicaraan kepadanya. Keluhan lain seperti nyeri kepala, mual, muntah, gangguan buang air besar, dan gangguan buang air kecil, serta pingsan disangkal. Pasien sudah dirawat di rumah sakit, dilakukan *CT scan* kepala. Riwayat pengobatan *piracetam* 2x800 mg dan *aspilet* 1x80 mg. Pasien memiliki riwayat hipertensi sejak 10 tahun namun tidak rutin minum obat. Penyakit diabetes melitus dan riwayat trauma sebelumnya disangkal. Pasien memiliki kebiasaan merokok selama 15 tahun dan berhenti sekitar 5 tahun yang lalu.

Pemeriksaan Fisik

Keadaan umum tampak sakit sedang, kompos mentis, *Glasgow Coma Scale* (GCS) E4V5M6=15. Tekanan darah 170/100 mmHg, nadi 88x/menit reguler, laju pernapasan 22 x/menit, dan suhu 37,2 °C. Batas dan bunyi jantung normal. Wajah asimetris tertarik ke kiri, sisi kanan sedikit lebih rendah, meringis dan mengembungkan pipi tidak bisa dilakukan (kondisi pasien lemas). Ditemukan suara bindeng/nasal (+), disfagia, posisi uvula deviasi ke sinistra dan palatum mole sisi kanan

lebih rendah. Kekuatan otot ekstremitas superior dekstra/sinistra 2/5, inferior dekstra/sinistra 2/5. Refleks Babinski (-/-), Chaddock (-/-), Schaeffer (-/-), dan Gonda (-/-). Rangsang meningeal (-). Nilai *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) 9. Skor Siriraj -5 (*stroke non-hemoragik/SNH*) dan nilai algoritma Gajah Mada kesan *SNH*. Elektrokardiogram (EKG) dalam batas normal. Kadar hemoglobin 9,5 g/dL, leukosit 6,39x10³ /μL, eritrosit 3,1 juta/μL, trombosit 209x10³ /μL, gula darah sewaktu (GDS) 105 mg/dL, SGOT 22 U/L, SGPT 15 U/L, albumin 3,0 g/dL, natrium (Na) 115 mmol/L, kalium (K) 3,3 mmol/L, dan klorida (Cl) 82 mmol/L.

Hasil *CT scan* kepala potongan axial tanpa kontras intravena, didapatkan lesi hipodens periventrikel lateralis kiri dan di parietal kiri. Disimpulkan infark serebri periventrikel lateralis kiri dan parietal kiri sesuai *stroke non-hemoragik (SNH)*, atrofi cerebri senilis.

Diagnosis hemiparesis dekstra dan paresis nervus VII, IX, dan X *et causa stroke non-*

hemoragik (SNH) dengan gangguan elektrolit (*electrolyte imbalance*).

Tata Laksana

Tata laksana umum berupa tirah baring dan pemantauan tanda vital. Tata laksana khusus antara lain infus ringer laktat (RL) 20 tetes/menit, *candesartan* 1x16 mg per-oral (PO), *clopidogrel* 1x75 mg PO, *omeprazole* 40 mg IV/24 jam, *piracetam* 1x1.600 mg PO, injeksi *citicoline* 500 mg/12 jam IV. Pada hari rawat ke-4, pasien dapat berbicara perlahan serta menggerakkan otot ekstremitas superior dan inferior dekstra dengan skor kekuatan otot 3. Tekanan darah 140/90 mmHg, nadi 86 x/menit reguler, laju napas 20 x/menit, dan suhu 36,9°C. Pada hari ke-5, pasien diizinkan pulang. Terapi rawat jalan *candesartan* 1x16 mg, *clopidogrel* 1x75 mg, dan *citicoline* 2x500 mg.

METODE/STRATEGI PENELITIAN BUKTI

Pertanyaan klinis: Apakah *citicoline* mampu memberikan perbaikan klinis pasien *stroke iskemik*?

Tabel 3. Ringkasan studi.

Penulis	Subjek	Hasil
Martí-Carvajal AJ, Valli C, Martí-Amarista CE, Solà I, Martí-Fàbregas J, Bonfill Cosp X. 2020.28	Mengidentifikasi 10 RCT termasuk 4.281 peserta; 6 uji coba dilakukan di beberapa pusat dan 2 internasional.	Tak satu pun analisis gabungan menemukan perbedaan antara <i>citicoline</i> dan kelompok pembanding mengenai semua penyebab kematian, kecacatan atau ketergantungan, pemulihan fungsional, gangguan neurologis atau efek samping parah. Kualitas bukti untuk efek intervensi rendah karena keterbatasan desain dan pelaksanaan uji coba atau jumlah kejadian sangat rendah dan kecilnya ukuran sampel.
Sagaro GG, Amenta F. 2023.29	Sebanyak 1.460 studi ditinjau; 15 studi dengan 8.357 subjek memenuhi kriteria kelayakan dan dimasukkan dalam analisis. Data dikumpulkan, dan <i>odds ratio</i> (OR) dilaporkan untuk hasil biner. Menggunakan perbedaan rata-rata (MD), mengevaluasi hasil yang berkelanjutan.	Analisis terhadap kumpulan data pasien menunjukkan bahwa <i>citicoline</i> tidak efektif dalam meningkatkan fungsi neurologis, pemulihan fungsional, dan kemandirian, atau peningkatan aktivitas hidup sehari-hari pasien <i>stroke</i> akut. Ada juga sejumlah studi RCT yang mendukung temuan ini; penulis menyimpulkan bahwa <i>citicoline</i> tidak meningkatkan hasil klinis pasien <i>stroke</i> akut.
Jasielski P, Piędel F, Piwek M, Rocka A, Petit V, Rejda K. 2020.24	Artikel ini memiliki format tinjauan sistemik. Setelah mengeksklusikan laporan yang tidak memenuhi syarat, 47 artikel yang tersisa ditinjau.	Tinjauan sistematis ini menunjukkan bahwa <i>citicoline</i> memiliki berbagai kegunaan dalam kondisi neurologis. <i>Citicoline</i> mungkin terbukti menjadi tambahan yang berpotensi bermanfaat dalam pengobatan <i>stroke</i> .
Premi E, Cantoni V, Benussi A, Gilberti N, Vergani V, Delrio I, et al, 2020.30	Sebanyak 30 peserta (usia rata-rata [SD]: 68,1 [9,6] tahun; 11 wanita [37%]) menyelesaikan penelitian.	Perawatan 8 minggu dengan <i>citicoline</i> setelah SI akut dapat mengembalikan rangsangan intrakortikal, yang sebagian tergantung transmisi kolinergik. Studi ini memperluas pengetahuan terkini tentang penerapan <i>citicoline</i> pada SI akut.
Agarwal A, Vishnu VY, Sharma J, Bhatia R, Garg A, Dwivedi S, et al, 2022.5	Peserta SI akut yang menjalani terapi rekalisasi dan secara acak diberi <i>citicoline</i> atau plasebo (1:1).	Tidak ditemukan perbedaan signifikan hasil primer atau sekunder antara kelompok <i>citicoline</i> dan plasebo.



Tabel 4. Penilaian kritis tinjauan sistematis dan meta-analisis.

	Martí-Carvajal AJ, Valli C, Martí-Amarista CE, Solà I, Martí-Fàbregas J, Bonfill Cosp X. 2020. ²⁸	Sagaro GG, Amenta F. 2023. ²⁹	Jasielski P, Piędel F, Piwek M, Rocka A, Petit V, Rejdak K. 2020. ²⁴	Premi E, Cantoni V, Benussi A, Gilberti N, Vergani V, Delrio I, et al, 2020 ³⁰	Agarwal A, Vishnu VY, Sharma J, Bhatia R, Garg A, Dwivedi S, et al, 2022. ⁵
Validity					
<i>Is PICO appropriate?</i>	Ya: P: Pasien SI dewasa bergejala; I: <i>Citicoline</i> ditambahkan ke terapi standar; C: Terapi standar; O: Kematian, rawat inap, perbaikan klinis	Ya: P: Pasien SI; I: <i>Citicoline</i> ; C: Terapi standar atau plasebo; O: Fungsi neurologis, pemulihan fungsional, dan kemandirian, atau peningkatan aktivitas hidup	Ya: P: Pasien SI; I: <i>Citicoline</i> ; C: Terapi standar atau plasebo; O: Perbaikan klinis gangguan neurologis termasuk SI	Ya: P: Pasien SI dewasa bergejala; I: <i>Citicoline</i> ditambahkan ke terapi standar; C: Terapi standar; O: Perbaikan dalam penghambatan intrakortikal interval pendek melalui <i>transcranial magnetic stimulation</i> (TMS)	Ya: P: Pasien SI; I: <i>Citicoline</i> ; C: Terapi standar atau plasebo; O: Fungsi neurologis, pemulihan fungsional, dan kemandirian atau peningkatan aktivitas hidup
<i>PICO compatibility with traceability?</i>	Ya: " <i>Citicoline</i> " OR " <i>Ischemic Stroke</i> " AND " <i>Acute Ischemic stroke</i> " OR " <i>Nonhemorrhagic Cerebral Infarction</i> "	Ya: ' <i>citicoline</i> ' OR ' <i>CDP-choline</i> ' OR ' <i>cytidine-50-diphosphocholine</i> ' AND ' <i>Ischemic stroke</i> , OR ' <i>acute ischemic stroke</i> '	Ya: <i>Ischemic stroke and Citicoline</i>	Ya: " <i>Citicoline</i> " OR " <i>Ischemic Stroke</i> " AND " <i>Acute Ischemic stroke</i> " OR " <i>Nonhemorrhagic Cerebral Infarction</i> "	Ya: ' <i>citicoline</i> ' OR ' <i>CDP-choline</i> ' AND ' <i>Ischemic stroke</i> , OR ' <i>acute ischemic stroke</i> '
<i>Is the evidence appropriate?</i>	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
<i>Has the study been critically reviewed?</i>	Ya. Risiko bias, ketidaktepatan, dan bias pelaporan hasil membuat kualitas bukti menjadi rendah. Tak satu pun dari uji coba yang disertakan melaporkan data kualitas hidup. Para peneliti dengan buruk melaporkan kerugian disebabkan oleh <i>citicoline</i> , sehingga profil bahayanya tetap tidak jelas.	Studi meta-analisis untuk mengevaluasi efek pengobatan <i>citicoline</i> dan <i>choline alphoscerate</i> pada pasien <i>stroke</i> dengan <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i> (NIHSS <1), Skala Rankin yang dimodifikasi (mRS <1), <i>Mini-Mental State Examination</i> (MMSE > 23), dan skala <i>Barthel Index</i> (BI > 95). Fungsi neurologis dan pemulihan fungsional berdasarkan skala Mathew dan <i>Mini-Mental State Examination</i> (MMSE).	Ya, Keterbatasan/bias utama adalah hanya menyertakan artikel dalam bahasa Inggris. Keterbatasan lainnya adalah kurangnya akses ke konten lengkap beberapa artikel.	Ya, Studi yang melibatkan peserta manusia ditinjau dan disetujui oleh Comitato Etico, ASST Spedali Civili, dan Brescia. Pasien/peserta memberikan persetujuan tertulis berpartisipasi dalam penelitian ini.	Dilakukan penilaian pada 6 minggu (MRI <i>brain-stroke volume</i>) dan 3 bulan dengan NIHSS.
<i>High-quality studies?</i>	Tidak. Penelitian lebih lanjut sangat tidak mungkin mengubah kepercayaan pada perkiraan efek.	Sedang hingga berkualitas tinggi	Kualitas rendah hingga bagus	Sedang hingga berkualitas tinggi	Sedang hingga berkualitas tinggi
<i>Tables and plots match?</i>	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
<i>Heterogeneity clear?</i>	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
<i>Valid?</i>	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
Importance					



<i>Study results</i>	Ulasan ini menilai manfaat klinis dan bahaya <i>citicoline</i> dibandingkan dengan plasebo atau pengobatan standar lainnya untuk SI akut.	<i>Citicoline</i> tidak meningkatkan hasil neurologis atau fungsional pasien <i>stroke</i> akut. Sebaliknya, <i>choline alphoscerate</i> meningkatkan fungsi neurologis dan pemulihan fungsional serta mengurangi ketergantungan pasien <i>stroke</i> .	<i>Citicoline</i> memiliki berbagai efek dan bisa menjadi zat penting dalam pengobatan banyak penyakit saraf. Dampak positifnya pada pembelajaran dan fungsi kognitif pada populasi sehat juga perlu diperhatikan.	Perawatan delapan minggu dengan <i>citicoline</i> setelah SI akut dapat mengembalikan rangsangan intrakortikal, yang sebagian bergantung pada transmisi kolinergik. Studi ini memperluas pengetahuan tentang penerapan <i>citicoline</i> pada SI akut.	Penelitian ini tidak dapat menunjukkan manfaat <i>citicoline</i> pada populasi penelitian segera setelah terapi rekanalisasi
<i>Important?</i>	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
<i>Applicability</i>	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya

Populasi (P) adalah pasien SI dewasa bergejala; intervensi (I) adalah *citicoline*; pembanding (C) adalah terapi standar atau plasebo; hasilnya (O) adalah perbaikan klinis (**Tabel 1**).

Pencarian literatur 5 tahun terakhir (tahun 2019- 2023) dilakukan pada bulan Februari-April 2023 dengan kata kunci sesuai dengan pertanyaan klinis. Pencarian literatur menggunakan Boolean OR dan AND di PubMed, Cochrane, dan Google Scholar. Strategi pencarian dan kata kunci dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Skrining judul berdasarkan desain penelitian yang sesuai dengan pertanyaan klinis. Pemilihan artikel terbatas pada tinjauan sistematis dan meta-analisis dengan teks lengkap. Artikel bukan dalam bahasa Inggris dan tidak sesuai PICO dikeluarkan. Jurnal diperiksa berulang kali untuk mengeluarkan artikel duplikat.

Studi-studi ditinjau secara kritis menggunakan alat penilaian kritis *Oxford center of evidence-based medicine* (CEBM) oleh 2 penulis.^{25,26} Hasilnya diekstraksi dan dicatat dalam *spreadsheet*. Jika terdapat perbedaan antara kedua penulis, penentuan hasil dilakukan oleh pihak ketiga yang juga merupakan salah satu penulis. Proses pencarian dan pemilihan disajikan pada **Gambar**.

HASIL

Sebanyak 1.128 artikel diperoleh dari pencarian di *database* PubMed, Cochrane, dan Google Scholar. Lima penelitian yang relevan dipilih untuk penelitian ini. Rangkuman kajian

dapat dilihat pada **Tabel 3**. Lima tinjauan sistematis dan meta-analisis ditinjau dengan alat penilaian kritis (*critical appraisal*) *Oxford center of evidence-based medicine* (CEBM) khusus untuk tinjauan sistematis dan meta-analisis.^{25,26} Hasil penilaian kritis dari tinjauan sistematis dan meta-analisis dapat dilihat pada **Tabel 4**.

Kelima studi dianggap *valid*. Padhy, *et al*, (2020) memasukkan penelitian berkualitas rendah dengan risiko *bias* tinggi.²⁷ Penelitian ini juga dianggap dapat diterapkan karena karakteristik peserta dalam penelitian ini mirip dengan pasien penulisi.

DISKUSI

Pemberian *citicoline* pada hewan percobaan mengurangi edema, menghambat pemecahan fosfolipid, dan mengurangi peningkatan asam lemak bebas terutama asam arakidonat.¹⁹ Dengan mencegah pelepasan asam arakidonat, juga menghambat proses inflamasi, sehingga penggunaan *citicoline* pada pasien *stroke* diharapkan dapat melindungi neuron dan mencegah radikal bebas akibat iskemia.³¹⁻³² *Citicoline* bekerja pada berbagai tingkat kaskade iskemik dan beberapa efek reparatif pada otak telah dilaporkan.³¹⁻³²

Beberapa terapi telah diusulkan untuk pemulihan dan pengobatan *stroke* iskemik, salah satunya adalah *citicoline*.²⁸ Hasil tinjauan sistematis Secades, *et al*, (2016) mendukung manfaat *citicoline* dalam pengobatan *stroke* iskemik akut.⁶

Pasien menerima obat antihipertensi dan antitrombotik. Pengobatan hipertensi dapat mengurangi kerusakan di sekitar area iskemik hingga kondisi klinis pasien stabil. Dosis antihipertensi juga merupakan strategi untuk mencegah *stroke* dan mengurangi risiko SI dan hemoragik berulang. Antitrombotik digunakan untuk mencegah agregasi trombosit serta mencegah pembentukan trombus dan oklusi arteri.^{33,34}

Hasil klinis ditunjukkan dengan perbaikan klinis. Penelitian Premi, *et al*, (2022) mendapatkan bahwa perawatan selama 8 minggu dengan *citicoline* setelah SI akut dapat mengembalikan rangsang intrakortikal, yang sebagian bergantung pada transmisi kolinergik. Studi ini memperluas pengetahuan tentang penerapan *citicoline* pada SI akut.³⁰ Namun sebaliknya Agarwal, *et al*, (2022), tidak menemukan perbedaan hasil yang signifikan antara *citicoline* atau plasebo.⁵

SIMPULAN

Seluruh studi menunjukkan bahwa *citicoline* memiliki potensi untuk memperbaiki gejala dan durasi pemulihan *stroke* iskemik. *Citicoline* berfungsi mencegah kerusakan otak (neuroproteksi) dan membantu pembentukan membran sel di otak (*neurorepair*). Diperlukan lebih banyak uji coba berkualitas tinggi untuk mengevaluasi kemanjuran dan keamanan *citicoline* pada pasien SI.



DAFTAR PUSTAKA

1. Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurg.* 2011;76 (suppl):85–90.
2. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: A review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol.* 2003;2: 43–53.
3. Davalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E, et al, for the International Citicoline Trial on Acute Stroke (ICTUS) Trial Investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomized, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet* 2012;380:349–57.
4. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brodt TG, Toni D, Grotta JC, et al, and the ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: An updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695–703.
5. 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):e0269224.
6. 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. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010.
7. Sahota P, Savitz SI. Investigational therapies for ischemic stroke: Neuroprotection and neurorecovery. *Neurotherapeutics* 2011;8:434–51.
8. Saver JL. Target brain: Neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. *Rev Neurol Dis.* 2010;7(suppl 1):14–21.
9. Da'valos A, Castillo J, Alvarez-Sabín J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: An individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33:2850–7.
10. Gutierrez-Fernández M, Rodríguez-Frutos B, Fuentes B, Vallejo-Cremades MT, Alvarez-Grech J, Expósito-Alcaide M, et al. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int.* 2012;60:310–7.
11. Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, Gammans RE, Sabounjian LA. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 1997;49:671–78.
12. Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LA, Gammans RE. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:2592–7.
13. Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2001;57:1595–602.
14. Herskovits AZ, Guarente LP. SIRT1 in neurodevelopment and brain senescence. *Neuron* 2014;81:471–83. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.01.028.
15. Xu J, Jackson CW, Khoury N, Escobar I, Perez-Pinzon MA. Brain SIRT1 mediates metabolic homeostasis and neuroprotection. *Front Endocrinol.* 2018;9:702. DOI: 10.3389/fendo.2018.00702.
16. Bonda DJ, Lee HG, Camins A, Pallàs M, Casadesus G, Smith MA, et al. The sirtuin pathway in ageing and Alzheimer disease: Mechanistic and therapeutic considerations. *Lancet Neurol.* 2011;10:275–9. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70013-8.
17. Donmez G, Arun A, Chung CY, McLean PJ, Lindquist S, Guarente L. SIRT1 protects against α -synuclein aggregation by activating molecular chaperones. *J Neurosci.* 2012;32: 124–32. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3442-11.2012.
18. Hurtado O, Hernández-Jiménez M, Zarruk JG, Cuartero MI, Ballesteros I, Camarero G, et al. Citicoline (CDP-choline) increases sirtuin1 expression concomitant to neuroprotection in experimental stroke. *J Neurochem.* 2013;126:819–26. DOI: 10.1111/jnc.12269.
19. Secades JJ. Citicoline: Pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol.* 2016;63:1–73.
20. Synoradzki K, Grieb P. Citicoline: A superior form of choline? *Nutrients* 2019;11:1569. DOI: 10.3390/nu11071569.
21. Blusztajn JK, Slack BE, Mellott TJ. Neuroprotective actions of dietary choline. *Nutrients* 2017;9:815. DOI: 10.3390/nu9080815.
22. Roohi-Azizi M, Torkaman-Boutorabi A, Akhondzadeh S, Nejatiasafa AA, Sadat-Shirazi MS, Zarrindast MR. Influence of citicoline on citalopram-induced antidepressant activity in depressive-like symptoms in male mice. *Physiol Behav.* 2018;195:151–7. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.08.002.
23. Hurtado O, Moro MA, Cárdenas A, Sanchez V, Fernández-Tomé P, Leza JC, et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: Effects on glutamate transport. *Neurobiol Dis.* 2005;18:336–45.
24. Jasielski P, Piędel F, Piwek M, Rocka A, Petit V, Rejdak K. Application of citicoline in neurological disorders: A systematic review. *Nutrients* 2020;12(10):3113. DOI: 10.3390/nu12103113.
25. Sharma A. How to write an article: An introduction to basic scientific medical writing. *J Minim Access Surg.* 2019;15(3):242-8. DOI: 10.4103/jmas.JMAS_91_18. =
26. Theola J, Hermanadi MI, Gibran K, Ihsan S. Clinical outcomes of ivermectin in Covid-19 treatment: An evidence-based case report from systemic reviews and meta-analyses. *J Ilmiah Mahasiswa Kedokt Indon.* 2021;9:2. DOI: 10.53366/jimki.v9i2.411.



27. Padhy BM, Mohanty RR, Das S, Meher BR. Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci.* 2020;23:462-9. DOI: 10.18433/jpps31457.
28. 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.
29. Sagaro GG, Amenta F. Choline-containing phospholipids in stroke treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2023;12:2875.
30. 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. DOI: 10.3389/fneur.2022.915362.
31. Secades JJ, Alvarez-Sabín J, Rubio F, Lozano R, Dávalos A, Castillo J. Citicoline in intracerebral haemorrhage: A double blind, randomized, placebo controlled, multi-centre pilot study. *Cerebrovasc Dis.* 2006;21(5-6):380-5. DOI: 10.1159/000091547.
32. Alvarez-Sabín J, Román GC. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. *Brain Sci.* 2013;3(3):1395-414. DOI: 10.3390/brainsci3031395.
33. Secades JJ, Gareri P. Citicoline: Pharmacological and clinical review, 2022 update. *Rev Neurol.* 2022;75 (Suppl. 5):0-89. DOI: 10.33588/rn.75S05.2022311.
34. Kanyal N. The science of ischemic stroke: Pathophysiology & pharmacological treatment. *Int J Pharm Res Rev.* 2015;4(10):65-84.