

Aplikasi *Citicoline* dalam Pengobatan Stroke Hemoragik

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Endy Juli Anto,¹ Jekson Martiar Siahaan,¹ Kenvin Rusli,¹ Putri Chairani Eyanoe²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia, ²Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Latar belakang: Fosfolipid yang mengandung kolin, *citicoline*, dan *choline alfoscerate* telah diusulkan sebagai adjuvan pengobatan *stroke* akut. *Evidence-based case report* (EBCR) dilakukan untuk mengkaji manfaat *citicoline* pada pasien *stroke* hemoragik (SH). **Metode:** Pencarian artikel yang dipublikasi dari Oktober 2019-2023 dari sumber PubMed, Cochrane, Google Scholar, dan ProQuest, menggunakan kata kunci "*Citicoline*", "*Stroke Hemoragik*", "*Choline*", "*Intracerebral Hemorrhage*". Hasil pencarian dievaluasi menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Studi terpilih dievaluasi teks lengkapnya. Hasil akhir seleksi ditinjau secara kritis berdasarkan validitas, kepentingan, dan penerapan oleh ketiga penulis. **Hasil:** Satu studi dianggap *valid*, penting, dan dapat diterapkan. Kualitas studi ini sangat tinggi berdasarkan tinjauan pustaka. **Simpulan:** Studi menunjukkan bahwa *citicoline* memiliki potensi sebagai terapi adjuvan untuk meningkatkan hasil klinis pasien SH walaupun tidak cukup meningkatkan hasil neurologis atau fungsional.

Kata Kunci: *Citicoline*, pengobatan *stroke*, *stroke* hemoragik.

ABSTRACT

Background: Choline-containing phospholipids, citicoline, and choline alfoscerate have been proposed as adjuvants in acute stroke treatment. An evidence-based case report (EBCR) was conducted to examine the benefits of citicoline in hemorrhagic stroke (SH) patients. **Method:** Search for articles published from October 2019-2023 from PubMed, Cochrane, Google Scholar, and ProQuest sources using the keywords "*Citicoline*", "*Hemorrhagic Stroke*", "*Choline*", and "*Intracerebral Hemorrhage*". The search results were evaluated using inclusion and exclusion criteria. Selected full-text studies were evaluated. The final selection results were critically reviewed based on validity, importance, and applicability by the three authors. **Results:** One study was considered valid, important, and applicable. The quality of this study is very high based on the literature review. **Conclusion:** The study shows that citicoline has the potential as an adjuvant therapy to improve clinical outcomes in SH patients, although it does not sufficiently improve neurological or functional outcomes. **Endy Juli Anto, Jekson Martiar Siahaan, Kenvin Rusli, Putri Chairani Eyanoe. Citicoline for Hemorrhagic Stroke Treatment.**

Keywords: Citicoline, stroke treatment, hemorrhagic stroke.



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

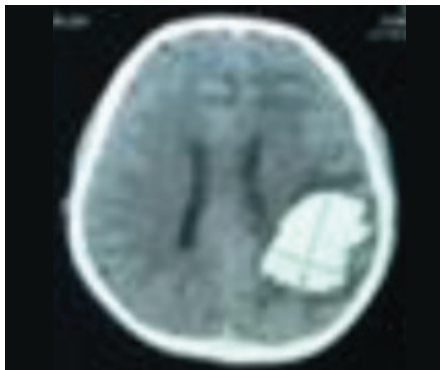
PENDAHULUAN

Stroke hemoragik (SH) adalah perdarahan otak akibat pecahnya pembuluh darah. SH terdiri atas perdarahan intraserebral (*intracerebral hemorrhage/ICH*) dan perdarahan subaraknoid (*subarachnoid hemorrhage/SAH*). SH dikaitkan dengan morbiditas yang parah dan mortalitas yang tinggi; serta prognosis yang lebih buruk.¹ Diagnosis dan pengobatan dini sangat penting mengingat ekspansi perdarahan yang cepat, menyebabkan penurunan kesadaran tiba-tiba dan disfungsi neurologis.^{1,2}

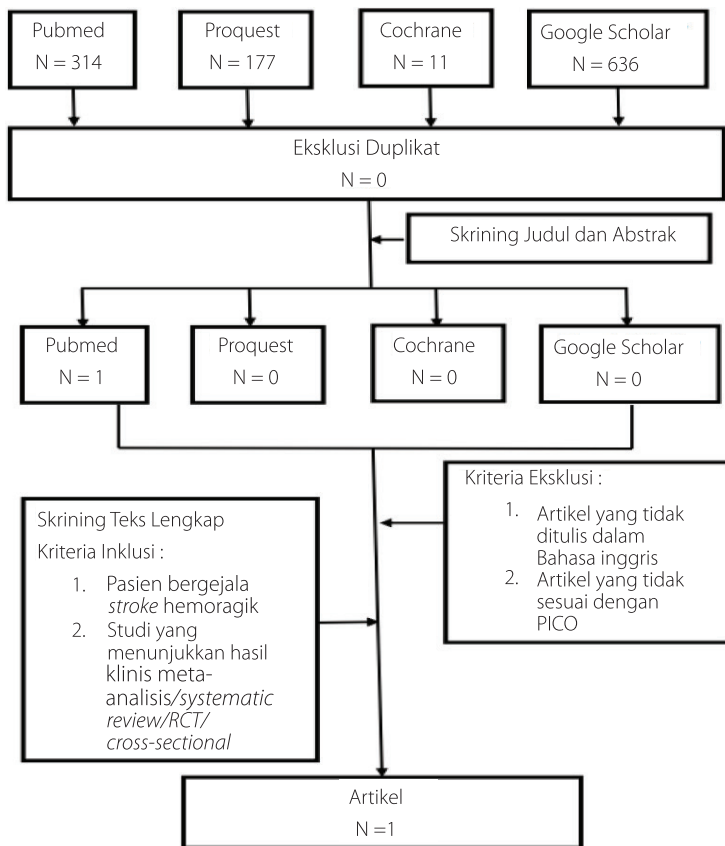
Global Burden of Disease (GBD) 2019 menunjukkan bahwa *stroke* menjadi penyebab utama kedua kematian dan gabungan penyebab utama kematian dan kecacatan ketiga di dunia. Perkiraan biaya global akibat *stroke* adalah lebih dari 891 miliar USD. Dari tahun 1990 hingga 2019, beban (jumlah absolut kasus) meningkat substansial (peningkatan 70,0% insiden *stroke*, 43,0% kematian akibat *stroke*, 102,0% prevalensi *stroke*, dan 143,0% *disability-adjusted life years*), sebagian besar kematian (86,0%) di negara berpenghasilan rendah dan menengah ke bawah.³

Citicoline merupakan obat neuroprotektor dengan efek positif dalam model eksperimental dan dalam pengobatan fase akut beberapa kasus iskemia serebri, menunjukkan penurunan volume infark serebri yang signifikan.⁴ *Citicoline* juga memiliki efek positif mengurangi volume lesi iskemik terkait hematoma.⁵ Bukti lain menunjukkan efek positif *citicoline* pada semua jenis *stroke*.⁶ Peneliti tertarik untuk membahas peran *citicoline* pada SH dengan metode berbasis bukti.

Alamat Korespondensi email: dr.endyjulianto86@gmail.com



Gambar 1. CT scan kepala - tampak area hiperdens di parietal kiri.



Gambar 2. Proses pencarian dan pemilihan.

KASUS

Anamnesis

Seorang lelaki berusia 65 tahun dirawat karena kelemahan mendadak bagian tubuh sebelah kanan. Kira-kira 3 jam sebelumnya, saat pasien aktif, tiba-tiba pasien merasa lemah pada lengan dan tungkai sisi kanan tanpa kehilangan kesadaran. Selama serangan, pasien merasa nyeri kepala, tidak ada mual dan muntah, dan tidak ada kejang. Tidak terdapat gangguan sensasi di sisi tubuh yang lemah. Penderita sehari-hari menggunakan lengan kanan untuk beraktivitas. Penderita tidak dapat mengungkapkan isi pikirannya

secara lisan, tulisan, dan isyarat. Saat penderita berbicara, mulutnya miring ke arah kanan dan bicaranya pelo. Saat serangan, penderita tidak mengalami jantung berdebar-debar ataupun sesak napas.

Pasien menderita hipertensi sejak 4 tahun, tidak rutin minum obat dan kontrol. Tidak ada riwayat diabetes melitus, trauma, dan penyakit jantung. Kondisi ini baru pertama kali dialami.

Pemeriksaan Fisik

Kesadaran apatis, kesadaran: GCS = 13 (E4, M5, V4), suhu 36,5 °C, nadi 83 kali/menit,

pernapasan 20 kali/menit, tekanan darah: 140/100 mmHg, berat badan: 58 kg, tinggi badan: 168 cm. Jantung: *heart rate* (HR): 84 kali/menit, *murmur* (-), *gallop* (-). Paru: vesikuler(+), ronkhi(-), *wheezing* (-). Hepar: tidak teraba. Lien: tidak teraba. Genitalia: tidak diperiksa.

Status Neurologis (Tabel 1):

N. *Oculomotorius*: Pupil bulat, isokor, refleks cahaya +/+, diameter pupil 3 mm/3 mm
 N. *Facialis*: *Plica Nasolabialis* kanan sedikit datar (+), sudut mulut kanan tertinggal
 N. *Hypoglossus*: Deviasi lidah ke kanan
 Fungsi sensorik dan fungsi luhur tidak ada kelainan, tidak ada gerakan abnormal
 EKG: normal *sinus rhythm*. Foto toraks: kesan kardiomegali dengan elongasi aorta. CT scan kepala: ICH di parietal kiri volume ±80 mL. (Gambar 1)

Diagnosis hemiparesis kanan dengan perdarahan intraserebral

Pengobatan

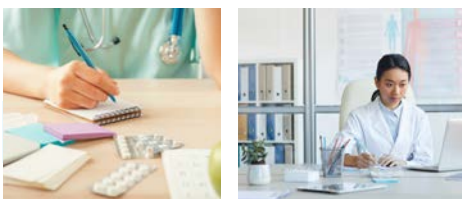
Tata laksana umum yaitu tirah baring dan pemantauan tanda-tanda vital. Tata laksana nonfarmakologi: perhatikan tanda-tanda vital, tinggikan kepala 30°, O₂ 3 L/menit, diet cair 1.700 kalori, dan konsul bedah saraf. Tata laksana farmakologi: IVFD NaCl 0,9% 30 tetes/menit, injeksi *citicoline* 500 mg/12 jam IV, Injeksi *omeprazole* 40 mg/24 jam IV, injeksi *tranexamic acid* 500 mg/8 jam IV, injeksi *ketorolac* 30 mg IV (jika perlu), *amlodipine* 10 mg PO, *mannitol* 4x125 mL drip, dan *mecobalamin* 500 mg/8 jam IV.

Selanjutnya, pasien dirujuk ke bedah saraf. Pertanyaan Klinis: Apakah *citicoline* mampu memberikan perbaikan klinis dibandingkan plasebo?

METODE/STRATEGI PENELUSURAN BUKTI

Pada penelitian ini: Populasi (P): Pasien SH dewasa bergejala; intervensi (I): *Citicoline*; pembanding (C): Terapi standar atau plasebo; (O) Perbaikan klinis. (Tabel 2).

Pencarian literatur dilakukan pada bulan April-Mei 2023 dengan kata kunci sesuai pertanyaan penelitian, atas publikasi data 5 tahun terakhir (2019 sampai dengan 2023). Pencarian literatur menggunakan *boolean OR* dan *AND* di PubMed, Cochrane, Google Scholar, dan ProQuest. Strategi pencarian dan kata kunci tercantum dalam Tabel 3.



Tabel 1. Status neurologis.

Fungsi Motorik	Lengan Kanan	Lengan Kiri	Tungkai Kanan	Tungkai Kiri
Gerakan	Terbatas	Bebas	Terbatas	Bebas
Kekuatan	3	5	3	5
Tonus	↑	Normal	↑	Normal
Klonus	(+)	(-)	(+)	(-)
R. Fisiologis	↑	Normal	↑	Normal
R. Patologis	(-)	(-)	(-)	(-)

Tabel 2. Pertanyaan klinis.

Populasi (P)	Intervensi (I)	Perbandingan (C)	Hasil (O)
Pasien dengan gejala stroke hemoragik	Citicoline	Terapi standar atau plasebo	Perbaikan klinis
Aspek Klinis	Intervensi		
Desain Studi	Meta-analisis/systematic review/RCT/cross-sectional		

Tabel 3. Hasil pencarian 5 tahun terakhir (2019-2023).

Basis Data	Strategi Pencarian	Jumlah
Pubmed	(((((((Hemorrhagic stroke [Title/Abstract]) OR Haemorrhagic stroke[MeSH Terms]) OR Intracerebral Hemorrhagic[MeSH Terms]) OR subarachnoid hemorrhage [MeSH Terms]))) AND ((((((citicoline [Title/Abstract]) OR choline[MeSH Terms]))))	314
Google Scholar	(hemorrhagic stroke OR intracerebral hemorrhagic) AND citicoline AND choline	636
ProQuest	(hemorrhagic stroke) AND (citicoline) AND (intracerebral hemorrhagic) AND (choline)	177
Cochrane	(hemorrhagic stroke or citicoline); hemorrhagic stroke and citicoline	11

Tabel 4. Ringkasan studi.

Penulis	Subjek	Hasil
Sagaro and Amenta ⁹ (2023)	Sebanyak 1.460 studi ditinjau; 15 studi dengan 8.357 subjek memenuhi kriteria kelayakan dan dimasukkan dalam analisis	Citicoline tidak meningkatkan hasil neurologis atau fungsional pada pasien stroke akut. Sebaliknya, choline alphoscerate meningkatkan fungsi neurologis dan pemulihan fungsional serta mengurangi ketergantungan pada pasien stroke.

Tabel 5. Penilaian kritis tinjauan sistematis dan meta-analisis.

Validity	Sagaro GG, Amenta F. ⁹ (2023)
Is PICO appropriate?	Ya: P: Pasien SH; I: Citicoline; C: Terapi standar atau plasebo; O: Fungsi neurologis, pemulihan fungsional, dan kemandirian atau peningkatan aktivitas hidup
PICO compatibility with traceability?	Ya: 'citicoline' OR 'CDP-choline' OR 'cytidine-50-diphosphocholine' AND 'Ischemic stroke, OR 'acute ischemic stroke'
Is the evidence appropriate?	Ya

Skринing judul dilakukan berdasarkan desain penelitian sesuai pertanyaan klinis. Pemilihan artikel terbatas pada meta-analisis/systematic review/RCT/cross-sectional. Artikel bukan dalam bahasa Inggris dan tidak sesuai PICO dieksklusikan dari penelitian. Pemilihan didasarkan pada ketersediaan artikel teks lengkap.

Studi-studi ini ditinjau secara kritis menggunakan metode Pusat Kedokteran Berbasis Bukti Oxford/Oxford center of evidence-based medicine (CEBM).^{7,8} Hasilnya diekstraksi dan dicatat dalam spreadsheet. Proses pencarian dan pemilihan disajikan pada Gambar 1.

HASIL

Dari pencarian di database PubMed, Cochrane, Proquest, dan Google Scholar diperoleh sebanyak 1.138 artikel. Satu penelitian yang relevan diperoleh untuk penyusunan penelitian ini. Rangkuman kajian dapat dilihat pada Tabel 4. Satu tinjauan sistematis dan meta-analisis ditinjau dengan alat penilaian kritis (critical appraisal) Oxford center of evidence-based medicine (CEBM).^{7,8} Hasilnya dapat dilihat pada Tabel 5.

Studi Sagaro dan Amenta, et al, (2023) ini dianggap valid.⁹ Penelitian ini juga dianggap dapat diterapkan karena karakteristik peserta pada penelitian ini mirip dengan pasien penulis. Namun, perlu dicatat bahwa citicoline tidak begitu efektif meningkatkan fungsi neurologis, pemulihan fungsional, dan kemandirian ataupun peningkatan aktivitas hidup sehari-hari pasien stroke akut.⁹

DISKUSI

Citicoline merupakan obat yang aman pada perdarahan intraserebral manusia dengan tren kemanjuran positif.⁵ Pemberian citicoline pada hewan percobaan menghasilkan penurunan edema, menghambat pemecahan fosfolipid, dan mengurangi peningkatan asam lemak bebas, terutama asam arakidonat.¹⁰ Dengan mencegah pelepasan asam arakidonat, juga menghambat proses inflamasi. Citicoline bekerja pada berbagai tingkat kaskade iskemik; beberapa efek reparatif pada otak telah dilaporkan.^{4,5} Dari hasil di atas, penggunaan citicoline pada pasien stroke diharapkan dapat melindungi neuron dan mencegah radikal bebas akibat iskemia. Studi kasus ini menunjukkan perbaikan klinis dan skala NIHSS.

ANALISIS



<i>Has the study been critically reviewed?</i>	Dalam penelitian ini, dilakukan meta-analisis untuk mengevaluasi efek pengobatan <i>citicoline</i> dan <i>choline alphoscerate</i> pada hasil klinis pasien stroke dengan menggunakan <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 pada pasien <i>stroke</i> berdasarkan skala Mathew dan MMSE.
<i>High-quality studies?</i>	Berkualitas tinggi (tinjauan sistematis dan meta-analisis)
<i>Tables and plots match?</i>	Ya
<i>Heterogeneity clear?</i>	Ya
<i>Valid?</i>	Ya
<i>Importance</i>	
<i>Study results</i>	<i>Citicoline</i> tidak meningkatkan hasil neurologis atau fungsional pada pasien <i>stroke</i> akut, khususnya SH. Sebaliknya, <i>choline alphoscerate</i> meningkatkan fungsi neurologis dan pemulihan fungsional serta mengurangi ketergantungan pada pasien <i>stroke</i> akut/SH.
<i>Important?</i>	Ya
<i>Applicability</i>	Ya, penelitian tersebut dapat diterapkan karena karakteristik peserta yang termasuk dalam penelitian ini mirip dengan pasien penulis.

Secades, *et al*, pada tahun 2006 mengungkapkan bahwa *citicoline* tampaknya aman pada perdarahan intraserebral manusia dengan tren efikasi positif. Data ini harus dikonfirmasi

dengan uji coba yang lebih besar.⁵ *Citicoline* merupakan obat dengan efek positif dalam model eksperimental,^{11,12} dan dalam beberapa kasus fase akut iskemia serebral menunjukkan

penurunan volume infark serebral yang signifikan.¹³ *Citicoline* juga memiliki efek positif pada edema otak dan pada model ICH. Dalam model ini, *citicoline* mengurangi volume lesi iskemik terkait hematoma.¹⁴

Citicoline merupakan prekursor penting *phosphatidylcholine*, komponen struktural membran sel yang terdegradasi menjadi asam lemak bebas dan radikal bebas selama iskemia serebral. Penelitian *choline alphoscerate* telah dilakukan untuk menentukan efek meningkatkan fungsi kognitif dan hasil fungsional pasien penyakit serebrovaskular akut (seperti *stroke* dan *transient ischemic attack/TIA*).⁹

SIMPULAN

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

DAFTAR PUSTAKA

- Unnithan AKA, M Das J, Mehta P. Hemorrhagic stroke. StatPearls [Internet]. 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559173/>
- Chen S, Zeng L, Hu Z. Progressing haemorrhagic stroke: Categories, causes, mechanisms and managements. *J Neurol*. 2014;261(11):2061-78. DOI: 10.1007/s00415-014-7291-1.
- Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World stroke organization (WSO): Global stroke fact sheet 2022. *Int J Stroke* 2022;17(1):18-29. DOI: 10.1177/17474930211065917
- 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.
- Secades JJ, Alvarez-Sabín J, Rubio F, Lozano R, Dávalos A, Castillo J; Trial Investigators. 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.
- Turana Y, Nathaniel M, Shen R, Ali S, Aparasu RR. Citicoline and COVID-19-related cognitive and other neurologic complications. *Brain Sci*. 2022;12:59.
- 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.
- 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):147-56. DOI: 10.53366/jimki.v9i2.411.
- Sagaro GG, Amenta F. Choline-containing phospholipids in stroke treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2023;12:2875.
- Secades JJ, Gareri P. Citicoline: Pharmacological and clinical review, 2022 update. *Rev Neurol*. 2022;75(s05):1-89. DOI: 10.33588/rn.75s05.2022311.
- Secades JJ. CDP-choline: Update and review of its pharmacology and clinical use. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2002;24(suppl B):1-53
- Saver JL, Wilterdink J. Choline precursors in acute and subacute human stroke: A meta-analysis. *Stroke* 2002;33:353.
- Dávalos 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.
- Warach S, Harnett K. Dose dependent reduction in infarct growth with citicoline treatment: Evidence of neuroprotection in human stroke? *Stroke* 2002;33:354.