



Efektivitas *Citicoline* sebagai Terapi Gangguan Kognitif pada *Stroke* Iskemik Akut

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Lothar Matheus Manson Vanende Silalahi,^{1,2} Pradita Sri Mitasari¹

¹Dosen Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta

²Bagian Neurologi Rumah Sakit Siloam, Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: Gangguan kognitif pada *stroke* iskemik akut berhubungan dengan disabilitas, luaran fungsional buruk, dan mortalitas, sehingga memerlukan tata laksana yang efektif. *Citicoline* adalah salah satu farmakoterapi yang sering digunakan pada kasus gangguan susunan saraf pusat. Studi ini bertujuan untuk mencari bukti efektivitas *citicoline* sebagai terapi gangguan kognitif pada *stroke* iskemik akut. **Metode:** Kajian sistematis dan meta-analisis dari studi *randomized controlled trial* pada *database* PubMed, Cochrane, dan Google Scholar. Didapatkan 518 artikel sesuai kriteria penelitian. Setelah penyaringan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 3 artikel untuk selanjutnya ditelaah. **Hasil:** Kajian Cano-Cuenca, *et al*, (2015) mendapatkan bahwa *citicoline* berhubungan dengan skor *mini-mental state examination* (MMSE) >25 pada 12 minggu. Kajian Pinzon & Asanyi (2018) mendapatkan *citicoline* dapat mencegah gangguan kognitif pada 6 dan 12 bulan karena memiliki fungsi atensi dan orientasi temporal yang lebih baik. Kajian Bonvicini, *et al*, (2022) mendapatkan bahwa *citicoline* berhubungan dengan luaran kognitif yang baik diukur menggunakan *global cognitive impairment*. **Simpulan:** *Citicoline* efektif sebagai terapi gangguan kognitif pada *stroke* iskemik akut.

Kata Kunci: *Citicoline*, kognitif, *stroke*.

ABSTRACT

Background: Cognitive impairment in acute ischemic stroke is associated with disability, poor functional outcome, and mortality, hence requires effective management. Citicoline is one of pharmacotherapy for central nervous system disorders. This study aims to evaluate current evidence of the effectiveness of citicoline for cognitive impairment in acute ischemic stroke. **Methods:** Systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials searched in PubMed, Cochrane, and Google Scholar databases. Screening was done on 518 articles according to inclusion and exclusion criteria, 3 articles were qualified for review. **Results:** Cano-Cuenca, *et al*, (2015) found that citicoline was associated with a mini-mental state examination (MMSE) score of >25 at 12 weeks. Pinzon & Asanyi (2018) found that the use of citicoline can prevent cognitive impairment at 6 and 12 months, especially in attention and temporal orientation. Bonvicini, *et al*, (2022) found that citicoline is associated with good cognitive outcomes as measured with global cognitive impairment. **Conclusion:** Citicoline is effective as a therapy for cognitive impairment in acute ischemic stroke. **Lothar Matheus Manson Vanende Silalahi, Pradita Sri Mitasari. Effectiveness of Citicoline as Therapy for Cognitive Impairment in Acute Ischemic Stroke.**

Keywords: Citicoline, cognitive, stroke.



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

PENDAHULUAN

Stroke berada pada urutan ketiga penyebab kematian dan berperan dalam disabilitas fisik ataupun kognisi.¹ Gangguan kognitif sering terjadi pasca-*stroke* dan dapat meningkatkan disabilitas.² Meskipun begitu, gangguan kognitif pada *stroke* iskemik sering terabaikan dibandingkan defisit neurologis lain.¹ Gangguan kognitif pada *stroke* perlu mendapat perhatian karena menjadi beban

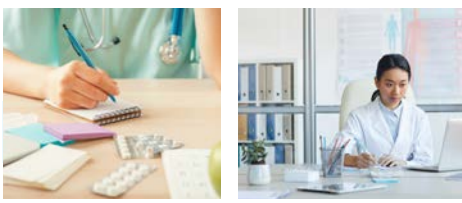
bagi penderita, ataupun masyarakat dan negara.³

Gangguan kognitif muncul pada 59%-88% kasus *stroke* fase akut.¹ Gangguan kognitif pasca-*stroke* telah terbukti berhubungan dengan penurunan luaran fungsional dan kognitif jangka panjang.² Gangguan kognitif pada *stroke* juga berhubungan dengan rekurensi *stroke* dan mortalitas, sehingga

deteksi dan tata laksana gangguan kognitif pada *stroke* akut sangat penting.⁴

Citicoline merupakan salah satu pilihan farmakoterapi untuk gangguan sistem saraf pusat termasuk *stroke*. *Citicoline* memiliki efek neuroproteksi karena dapat menstimulasi regenerasi membran sel neuron dan memengaruhi kadar *neurotransmitter* di sinaps terutama serotonin dan dopamin.^{5,6} Banyak

Alamat Korespondensi email: lothar@staff.ukdw.ac.id



studi telah menunjukkan bahwa *citicoline* mampu memperbaiki defisit neurologis *stroke* iskemik akut, tetapi kebanyakan yang diukur adalah fungsi motorik dan sensorik menggunakan skor *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS).^{6,7} Laporan kasus berbasis bukti ini berupaya untuk mengetahui efektivitas *citicoline* terhadap gangguan kognitif pada *stroke* iskemik akut.

SKENARIO KLINIS

Wanita berusia 53 tahun, diantar keluarganya ke instalasi gawat darurat (IGD) karena mendadak tampak kebingungan dan menjadi pelupa sejak 1 hari sebelum ke rumah sakit. Pasien masih terlihat sadar, masih dapat berkomunikasi dua arah, tetapi tidak mengenali keluarganya serta tidak bisa mengetahui waktu dan lokasi tinggal. Dari anamnesis disangkal adanya benturan kepala, demam, mual, muntah, dan kejang. Pasien memiliki riwayat diabetes dan hipertensi, tetapi tidak kontrol teratur.

Pada pemeriksaan fisik, kesadaran *compos mentis*. Didapatkan hipertensi dengan hasil pengukuran 175/85 mmHg. Pemeriksaan neurologis saraf kranialis dan ekstremitas dalam batas normal. Pemeriksaan skrining fungsi luhur didapatkan skor MMSE 22 dan *Montreal Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia (MoCA-I_{na}) 20, yang terutama terganggu adalah *domain* memori dan orientasi.

Pada pemeriksaan laboratorium darah didapatkan glukosa darah sewaktu 130 mg/dL dengan status glikemik tidak terkontrol (HbA1c 6,9 %), penurunan fungsi ginjal (ureum 45,5 mg/dL, kreatinin 2,24 mg/dL, estimasi laju filtrasi glomerulus 24,5 mL/menit), dislipidemia (LDL 181 mg/dL), dan elektrolit normal (natrium 140 mEq/L, kalium 3,5 mEq/L, dan klorida 100 mEq/L). Pada pemeriksaan *x-ray* dada didapatkan kardiomegali dan pada *CT scan* kepala tidak didapatkan gambaran perdarahan ataupun infark. MRI kepala tanpa kontras mendapatkan gambaran iskemia di temporoparietal sinistra. Kami pertimbangkan pemberian *citicoline* untuk kondisi neurokognitif pasien ini.

RUMUSAN MASALAH

Pertanyaan klinis berdasarkan latar belakang dan ilustrasi kasus adalah “Bagaimana efektivitas *citicoline* sebagai terapi gangguan

kognitif pada *stroke* iskemik akut?”. Pendekatan PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) digunakan untuk mengarahkan pencarian bukti (Tabel 1).

METODE

Strategi Pencarian Literatur

Dua *reviewer* (LM dan PS) secara independen melakukan pencarian literatur pada basis data elektronik Pubmed, Cochrane, dan Google Scholar yang terpublikasi dalam 10 tahun terakhir (2013-2023). Kata kunci pencarian adalah “*citicoline*”, “*stroke*”, “*cognitive*” dengan menggunakan *Boolean AND* dan *OR*. Kata kunci pencarian dapat dilihat pada Tabel 2. Penyaringan hasil pencarian dilakukan untuk menemukan studi yang meneliti pengaruh *citicoline* terhadap luaran pasien *stroke* iskemik akut yang mengalami gangguan kognitif.

Kriteria Eligibilitas

Kriteria Inklusi:

- Studi *citicoline* pada gangguan kognitif pada *stroke*
- Studi kasus *stroke* iskemik
- Desain kajian sistematis dan meta-analisis dari *randomized controlled trial*

Kriteria Eksklusi:

- Studi gangguan serebrovaskular kronis
- Studi pada populasi anak-anak dan remaja
- Studi pada subjek bukan manusia
- Artikel selain Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia
- Naskah lengkap tidak tersedia

Seleksi Artikel

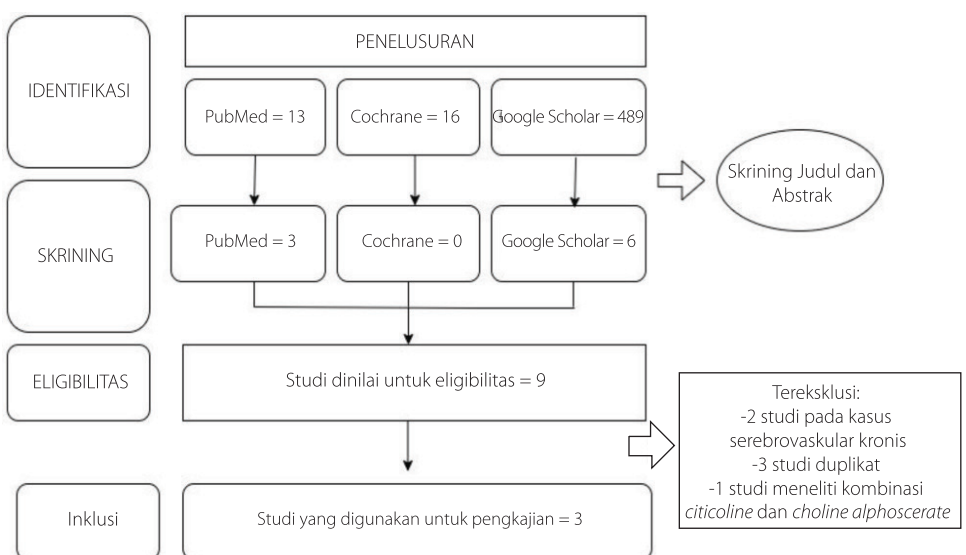
Penelusuran pada 20 Mei 2023 mendapatkan total 518 artikel untuk kemudian menjalani skrining judul dan abstrak, serta penilaian kelayakan berdasarkan kriteria inklusi dan

Tabel 1. Formulasi PICO.

<i>Population</i>	Subjek <i>stroke</i> iskemik akut dengan gangguan kognitif
<i>Intervention</i>	Studi yang menilai penggunaan terapi <i>citicoline</i>
<i>Comparison</i>	Dibandingkan dengan plasebo, terapi standar atau intervensi lain
<i>Outcome</i>	Fungsi kognitif dengan <i>tools</i> pengukuran kognitif yang tervalidasi

Tabel 2. Strategi pencarian literatur.

Database	Strategi Pencarian	Hasil
Pubmed	$((stroke[Title/Abstract]) AND (citicoline[Title/Abstract]) AND (cognitive[Title/Abstract])) OR ((stroke[Title/Abstract])$	13
Cochrane	<i>stroke</i> in Title Abstract Keyword AND <i>citicoline</i> in Title Abstract Keyword AND <i>cognitive</i> in Title Abstract Keyword	16
Google Scholar	<i>Stroke and Citicoline and Cognitive</i>	489



Gambar. Alur penelusuran bukti dan seleksi.

ANALISIS



eksklusi. Didapatkan total 9 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari 9 artikel, 3 di antaranya duplikat dan 3 artikel dieksklusi karena meneliti gangguan serebrovaskular kronis (2 artikel) dan meneliti

kombinasi *citicoline* dan *choline alphoscerate* (1 studi); pada tahap akhir didapatkan total 3 artikel.

HASIL

Telaah Kritis

Telaah kritis artikel yang diinklusi dilakukan sesuai panduan *checklist critical appraisal skill program* untuk kajian sistematis.⁸ Berdasarkan

Tabel 3. Validitas studi.

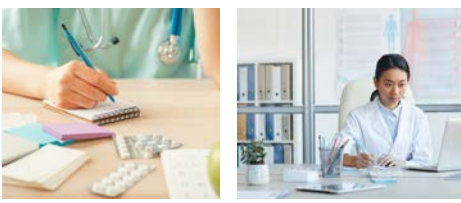
Poin	Cano-Cuenca, et al. (2015) ¹¹	Pinzon dan Sanyasi (2018) ³	Bonvicini, et al. (2023) ¹²
Apakah pertanyaan kajian tersaji dengan jelas dan terarah/fokus?	Ya. Populasi dan intervensi tersaji jelas dan detail. Luaran juga diukur dengan <i>tools</i> kognitif yang jelas.	Ya. Populasi dan intervensi tersaji jelas. Luaran studi juga terukur dengan jelas.	Ya. Populasi, intervensi, dan luaran studi sudah tersaji jelas.
Apakah penulis mencari artikel/studi yang tepat?	Ya. Studi yang dipilih adalah <i>double-blind placebo-controlled</i> dengan randomisasi.	Ya. Studi yang dipilih adalah <i>randomized-controlled trial</i> .	Ya. Studi yang dipilih adalah <i>clinical trial</i> atau <i>randomized-controlled trial</i> .
Apakah semua studi yang penting dan relevan telah diikutsertakan?	Ya. Pencarian studi dilakukan pada basis data MEDLINE dan Cochrane.	Ya. Pencarian studi dilakukan pada basis data PubMed dan Cochrane.	Ya. Pencarian studi dilakukan pada basis data PubMed dan Cochrane.
Apakah penulis melakukan penilaian kualitas terhadap studi yang dilibatkan?	Ya. Dilakukan penilaian telaah kualitas studi menggunakan <i>Jadad Score</i> dengan hasil skor menunjukkan bukti yang baik (skor = 5).	Ya. Dilakukan penilaian telaah kualitas studi menggunakan <i>Jadad Score</i> dengan hasil skor menunjukkan bukti yang baik (skor = 5).	Ya. Dilakukan penilaian telaah kualitas studi menggunakan <i>Cochrane collaboration tool</i> dengan hasil <i>unclear risk of bias</i> .
Apakah hasil studi dipaparkan dengan jelas?	Ya. Semua hasil dipaparkan dengan jelas antar studi mengenai penulis, populasi, dosis <i>citicoline</i> , lama pemberian, alat ukur parameter luaran.	Ya. Semua hasil dipaparkan dengan jelas antar studi mengenai penulis, populasi dosis <i>citicoline</i> , lama pemberian, alat ukur parameter luaran.	Ya. Semua hasil dipaparkan dengan jelas antar studi mengenai penulis, populasi dosis <i>citicoline</i> , lama pemberian, alat ukur parameter luaran.

Tabel 4. Hasil studi.

Poin	Cano-Cuenca, et al. (2015) ¹¹	Pinzon & Sanyasi (2018) ³	Bonvicini, et al. (2023) ¹²
Apa hasil keseluruhan dari kajian sistematis?	<i>Citicoline</i> meningkatkan presentase pasien yang hasil MMSE >25 walaupun belum diketahui apakah tergantung dosis, tetapi kemaknaan statistik hasil ini tidak dicantumkan.	Pasien yang diterapi dengan <i>citicoline</i> memiliki luaran fungsi eksekutif lebih baik pada 6 bulan (OR: 1,621, p: 0,027) dan 12 bulan (OR: 2,379, p: 0,027) serta fungsi spasial temporal yang lebih baik pada 6 bulan (OR: 1,78, p=0,042) dan bulan 12 (OR: 2,155, p: 0,045) setelah terapi.	Pasien pasca- <i>stroke</i> iskemik akut yang diterapi <i>citicoline</i> mengalami peningkatan signifikan fungsi kognitif selama <i>follow-up</i> tanpa kemaknaan statistik.
Seberapa presisi hasilnya?	Dijelaskan bahwa <i>citicoline</i> mungkin dapat meningkatkan fungsi kognitif pasien <i>stroke</i> iskemik akut.	Dijelaskan bahwa <i>citicoline</i> dapat mencegah gangguan kognitif pasca- <i>stroke</i> dengan detail interval kepercayaan.	Meskipun hasil studi <i>citicoline</i> terhadap fungsi kognitif signifikan, tetapi kualitas studi masih kategori rendah dan ada kemungkinan <i>bias</i> .

Tabel 5. Penerapan studi.

Poin	Cano-Cuenca, et al. (2015) ¹¹	Pinzon & Sanyasi (2018) ³	Bonvicini, et al. (2023) ¹²
Dapatkah hasilnya diterapkan pada populasi lokal?	Ya. Hasil penelitian dapat diterapkan pada populasi tempat saya berpraktik.	Ya. Hasil penelitian dapat diterapkan pada populasi tempat saya berpraktik.	Ya. Hasil penelitian dapat diterapkan pada populasi tempat saya berpraktik.
Apakah semua luaran penting dapat dipertimbangkan?	Luaran yang penting sudah dijabarkan dengan lengkap dalam studi.	Luaran yang penting sudah dijabarkan dengan lengkap dalam studi.	Luaran yang penting sudah dijabarkan dengan lengkap dalam studi.
Apakah keuntungannya melebihi efek samping dan biaya?	Ya, dari hasil dijelaskan bahwa tidak terdapat efek samping yang signifikan berbeda antara <i>citicoline</i> dan pembanding.	Tidak dijelaskan secara spesifik dan detail terkait dengan efek samping <i>citicoline</i> .	Tidak dijelaskan secara spesifik efek samping <i>citicoline</i> .



panduan ini telaah kritis kajian sistematis menilai:

- a. Validitas
- b. Hasil/Importance
- c. Penerapan/Applicability

DISKUSI

Banyak faktor yang berkontribusi terhadap terjadinya gangguan kognitif pada *stroke* iskemik akut.⁹ Lokasi dan luas iskemia, kondisi metabolik, dan komorbid saat *stroke* berkontribusi pada timbulnya gangguan kognitif pada *stroke* iskemik akut.¹⁰ Pasien dengan lesi korteks akan cenderung berisiko mengalami gangguan kognitif karena pada korteks terdapat sirkuit frontal-subkortikal yang berperan, terutama untuk memori dan eksekutif.¹¹ Kondisi komorbid yang turut berkontribusi terhadap risiko gangguan kognitif pada *stroke* iskemik akut antara lain usia, diabetes melitus, dan hipertensi.⁹

Pada kondisi *stroke* akut, terjadi gangguan unit neurovaskular seperti neuron, astrosit, perisit, mikroglia, dan pembuluh darah. Gangguan unit neurovaskular ini akan mengganggu integrasi antar neuron dan menimbulkan gangguan fungsi kognitif.¹⁰ Derajat keparahan gangguan kognitif sangat bergantung pada kapasitas cadangan otak (*brain reserve*) dan resiliensi otak (*brain resilience*) masing-masing individu.¹⁰ Cadangan otak (*brain reserve*) adalah perbedaan antara derajat kerusakan otak yang terlihat dan manifestasi klinis yang terjadi. Resiliensi otak (*brain resilience*) adalah kapasitas otak dalam menerima dan mengompensasi derajat kerusakan otak dan melakukan mitigasi efek kerusakan.¹⁰

Berdasarkan hasil pencarian, studi yang mempelajari efek *citicoline* pada *stroke* iskemik

akut yang mengalami gangguan kognitif bervariasi dalam hal dosis, durasi pengobatan, dan luaran kognitif yang dinilai. Kajian Cano-Cuenca, *et al*, (2015)¹¹ mendapatkan penelitian menggunakan dosis *citicoline* 500 mg, 1.000 mg, dan 2.000 mg per hari dengan durasi *follow-up* 12 minggu.¹¹ Luaran dinilai menggunakan MMSE. Studi ini mendapatkan bahwa dosis *citicoline* 500 mg dan 2.000 mg per hari berhubungan dengan luaran kognitif baik berupa skor MMSE>25, tetapi luaran tersebut tidak didapatkan pada dosis *citicoline* 1.000 mg. Luaran kognitif berdasarkan studi itu disimpulkan tidak bergantung dan dipengaruhi oleh dosis *citicoline*.¹¹ Pada kajian ini tidak dijelaskan detail hasil perhitungan dan kemaknaan statistik penggunaan *citicoline* dengan luaran MMSE.

Kajian Pinzon dan Asanyi (2018) mendapatkan studi yang meneliti penggunaan dosis *citicoline* 1.000 mg/hari dengan durasi *follow-up* 6 dan 12 bulan. Simpulan studi adalah bahwa *citicoline* dapat mencegah terjadinya gangguan kognitif pada bulan ke-6 dan 12 karena didapatkan memiliki fungsi atensi dan orientasi temporal yang lebih baik. Pada studi tersebut fungsi atensi diukur menggunakan *Stroop Color Word Interference Test*, *Trails A and B* and *Symbol Digits Modalities Test*, *Mental Control*, *Digit Span Backward and Forward*. Orientasi temporal diukur menggunakan *Benton's Temporal Orientation*.³ Luaran fungsi eksekutif lebih baik berdasarkan hasil OR 1,621 ($p=0,027$) pada 6 bulan dan OR 2,379 ($p=0,027$) pada 12 bulan. Luaran fungsi spasial temporal lebih baik ditandai dengan OR 1,78 ($p=0,042$) pada 6 bulan dan OR 2,155 ($p=0,045$) pada 12 bulan setelah terapi.

Kajian Bonvicini, *et al*, (2022) mendapatkan

penelitian menggunakan dosis *citicoline* 1.000 mg/hari dengan durasi *follow-up* 1 dan 6 bulan, 1 tahun, dan 2 tahun. Didapatkan bahwa dengan *citicoline* 1.000 mg/hari didapatkan luaran kognitif yang baik diukur menggunakan *global cognitive impairment*.¹² Pada kajian ini tidak dijelaskan detail hasil perhitungan dan kemaknaan statistik penggunaan *citicoline* dengan luaran MMSE.

Dari ketiga kajian tersebut secara umum didapatkan *citicoline* mampu memperbaiki gangguan kognitif pada *stroke* iskemik akut, meskipun terdapat beberapa kekurangan, seperti kualitas studi dengan *bias* yang belum dapat ditentukan, dosis *citicoline* yang bervariasi, variasi durasi *follow-up*, serta penggunaan *citicoline* dan pengukuran luaran kognitif. Domain kognitif yang mengalami perbaikan juga kurang dianalisis dengan spesifik. Studi yang didapat juga masih terbatas dalam menyajikan profil keamanan *citicoline*.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil telaah studi disimpulkan bahwa *citicoline* efektif sebagai terapi gangguan kognitif pada pasien *stroke* iskemik akut.

Rekomendasi

Studi dan kajian lanjutan pada kasus *stroke* iskemik akut dengan gangguan kognitif perlu dengan dosis *citicoline*, durasi *follow-up* dan alat ukur kognitif yang seragam, serta juga menganalisis profil keamanan *citicoline*. Analisis lanjutan efektivitas *citicoline* dalam memperbaiki domain kognitif tertentu juga akan sangat membantu klinisi dalam tata laksana kasus gangguan kognitif pada *stroke* iskemik akut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Esmael A, Elsherief M, Eltoukhy K. Prevalence of cognitive impairment in acute ischaemic stroke and use of Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) for early prediction of post-stroke cognitive impairment. *Neurol Neurochir Pol*. 2021;55:179–85.
2. Droś J, Kowalska K, Pasińska P, Klimkiewicz-Mrowiec A. Transient cognitive impairment in the acute phase of stroke – prevalence, risk factors and influence on long-term prognosis in population of patients with stroke (research study – part of the PROPOLIS study). *BMC Neurol*. 2023;23:75.
3. Pinzon RT, Anggraini C. The predictor factors of cognitive disorders thirty days post mild-moderate ischemic stroke 2018. *J Indon Med Assoc*. 2021;71:5
4. Li J, Wang J, Wu B, Xu H, Wu X, Zhou L, et al. Association between early cognitive impairment and midterm functional outcomes among Chinese acute ischemic stroke patients: A longitudinal study. *Front Neurol*. 2020;11:20
5. Agarwal S, Patel BM. Is Aura of Citicoline Faded Out Systemic Review. *Indian J Pharmacol*. 2017;49:4–9
6. Jasielski P, Piedel F, Piwek M, Rocka A, Petit V, Rejdak K. Application of citicoline in neurological disorders: A systematic review. *Nutrients* 2020;12:1–20.



7. 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
8. Harrison JK, Reid J Quinn TJ, Shenkin SD. Using quality assessment tools to critically appraise ageing research: A guide for clinicians. *Age Ageing* 2017;46:359–365.
9. Mohd Zulkifly MF, Ghazali SE, Che Din N, Singh DKA, Subramaniam P. A review of risk factors for cognitive impairment in stroke survivors. *Scient World J.* 2016:3456943. DOI: 10.1155/2016/3456943
10. El Hussein N, Katzan IL, ROst NS, Blake ML, Byun E, Pendlebury ST, et al. Cognitive impairment after ischemic and hemorrhagic stroke: A scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2023;54:e272–e291
11. Cano-Cuenca N, Solís-García del Pozo J, Jordán J. Citicoline efficiency on cognitive function: A systematic review. *J Aging Res Lifestyle.* 2015;4:1–12. DOI:10.14283/jarcp.2015.79.
12. Bonvicini M, Travaglini S, Lelli D, Antonelli Incalzi R, Pedone C. Is citicoline effective in preventing and slowing down dementia?—A systematic review and a meta-analysis. *Nutrients* 2023;15:386.