



# Potensi *Citicoline* sebagai Terapi Neuroproteksi dan Neuroregenerasi pada *Stroke* Iskemik Akut

## Laporan Kasus Berbasis Bukti

Zalfa Nihamyassari Kanilla,<sup>1</sup> Maryam Azizah,<sup>1</sup> Fery Luvita Sari<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa, <sup>2</sup>Dosen Pengajar, Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, Sleman, Indonesia

### ABSTRAK

*Stroke* iskemik disebabkan oleh sumbatan pembuluh darah otak merupakan keadaan gawat darurat yang membutuhkan penanganan segera. Studi ini bertujuan untuk menelaah bukti terkait efektivitas *citicoline* sebagai terapi adjuvan untuk perbaikan luaran *stroke* iskemik akut. Penelusuran literatur menggunakan 4 *database*: Cochrane Library, ScienceDirect, PubMed, dan Google Scholar. Sebanyak 5.265 artikel teridentifikasi; tiga uji klinik terpilih untuk telaah kritis. Studi Agarwal menunjukkan penurunan volume infark *stroke* lebih besar pada kelompok *citicoline* (4,22 cm<sup>3</sup>) dibandingkan kelompok plasebo (2,63 cm<sup>3</sup>) (p=0,483). Hasil pada hari ke-90, kelompok *citicoline* lebih baik dibandingkan grup plasebo pada skor mRS 0-2 (p=0,732), skor NIHSS 0-2 (p=0,934), indeks Barthel  $\geq$ 95 (p=0,564), dan tingkat kematian pasien (p=0,468). Studi Seifaddini menunjukkan perbaikan kecepatan sistolik puncak dan kecepatan aliran rerata arteri pada sistem serebrovaskular. Studi Premi menemukan perbaikan rerata inhibisi latensi aferen pendek pada sirkuit kolinergik di kelompok *citicoline* (p=0,004). *Citicoline* efektif sebagai adjuvan neuroproteksi dan neuroregenerasi pada pasien *stroke* iskemik akut.

**Kata Kunci:** *Citicoline*, neuroproteksi, neuroregenerasi, *stroke* iskemik akut.

### ABSTRACT

Ischemic stroke, caused by a blockage in the brain's blood vessels, is a critical emergency that requires immediate treatment. This study examined the efficacy of citicoline as an adjunct therapy to improve outcomes in acute ischemic stroke. A comprehensive search of four databases (Cochrane Library, ScienceDirect, PubMed, and Google Scholar) was conducted, identifying a total of 5265 articles. Three clinical trials were selected for critical appraisal. Agarwal demonstrated a larger reduction in stroke infarct volume in the citicoline group (4.22 cm<sup>3</sup>) compared to the placebo group (2.63 cm<sup>3</sup>) (p=0.483). On day 90, the citicoline group exhibited superior results in mRS scores of 0-2 (p=0.732), NIHSS scores of 0-2 (p=0.934), Barthel index  $\geq$ 95 (p=0.564), and patient mortality (p=0.468). Seifaddini's study revealed improved peak systolic velocity and mean arterial flow velocity in the cerebrovascular system. Enrico's study showed improved mean short afferent latency inhibition in the cholinergic circuits of the citicoline group (p=0.004). Citicoline proves effective as an adjuvant neuroprotective and neuroregenerative therapy for acute ischemic stroke. Zalfa Nihamyassari Kanilla, Maryam Azizah, Fery Luvita Sari. The Potential of Citicoline as Neuroprotective and Neuroregenerative Therapy in Acute Ischemic Stroke.

**Keywords:** Citicoline, neuroprotection, neuroregeneration, acute ischemic stroke.



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

### LATAR BELAKANG

*Stroke* masih menjadi penyebab kematian terbesar kedua dan menjadi penyebab utama disabilitas atau morbiditas di dunia.<sup>1</sup> Berdasarkan laporan World Stroke Organization (WSO) 2022, saat ini terdapat lebih dari 12,2 juta kasus *stroke* tiap tahun dan lebih dari 101 juta kasus pasien mengalami *stroke* di dunia.<sup>2</sup> Terdapat 2 jenis *stroke*, yaitu *stroke* iskemik dan *stroke* hemoragik. *Stroke* iskemik disebabkan oleh sumbatan pembuluh darah otak, sehingga

membutuhkan agen trombolitik sebagai terapi utama reperfusi dan antikoagulan untuk mencegah pembentukan trombus di otak.<sup>1</sup> Obat adjuvan berupa neuroprotektan juga dapat ditambahkan guna menghambat kerusakan sel dan jaringan akibat efek sitotoksik.<sup>1</sup> Obat neuroprotektan juga bermanfaat untuk meningkatkan perbaikan dan plastisitas otak, sehingga dapat mengurangi kerusakan akibat *stroke* iskemik.<sup>3</sup> Saat ini, *citicoline* menjadi salah satu terapi neuroprotektif adjuvan yang

aman dan tidak menyebabkan komplikasi.<sup>4</sup> *Citicoline* merupakan komponen *cytidine-5'-diphosphocholine* yang diperlukan untuk sintesis *phosphocholine* pada membran sel. *Citicoline* juga dapat menurunkan kadar glutamat dan aktivasi *caspase*, sehingga dapat menghambat neuroinflamasi akibat iskemia.<sup>3</sup> *Citicoline* juga terbukti secara radiologi dapat mereduksi volume infark dan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien pasca-*stroke* iskemik.<sup>4</sup>

**Alamat Korespondensi** email: 117110406@uii.ac.id



Telah banyak penelitian mengenai *citicoline*, namun sampai saat ini masih terdapat perbedaan pendapat mengenai manfaat obat ini. Diana, *et al*, menyebutkan bahwa *citicoline* dapat meningkatkan fungsi motorik pasien *stroke* iskemik akut.<sup>1</sup> Hal ini berbeda dibandingkan penelitian Agarwal, *et al*, yang mendapatkan tidak ada perbedaan efek *citicoline* dengan plasebo pada *stroke* iskemik akut.<sup>3</sup> Laporan berbasis bukti ini bermaksud untuk mengetahui efek *citicoline* sebagai agen neuroprotektif dan neuroregenerasi pada pasien *stroke*.

### SKENARIO KLINIS

Pasien A, laki-laki berusia 49 tahun, datang dengan kelemahan anggota gerak kanan sejak 2 hari sebelum masuk rumah sakit, diikuti dengan nyeri kepala tak tertahankan; tekanan darah 170/80 mmHg. Sebelumnya, pasien dapat beraktivitas dan berkomunikasi normal, namun pada sore hari mendadak mengeluh tungkai dan lengan kanan sudah tidak dapat digerakkan. Saat ini, pasien tidak dapat berkomunikasi, namun memahami apa yang ditanyakan. Pasien masih bisa membedakan lokasi nyeri pada tubuhnya. Pemeriksaan tekanan darah 140/90 mmHg, nadi 102 kali/menit, laju napas 24 kali/menit, suhu 36,1°C, SpO<sub>2</sub> 98-99%, GCS E4V5M6, kompos mentis, tidak ada kelainan pada toraks dan abdomen. Ekstremitas teraba hangat dan *capillary refill time/CRT* <2 detik. Paresis N. fasialis (N. VII) kanan dan N. hipoglossus (N. XII) kanan, kekuatan otot tungkai dan lengan sisi kanan 2, sedangkan pada sisi kiri 5. Berdasarkan pemeriksaan darah ditemukan peningkatan hemoglobin, eritrosit, dan hematokrit (Tabel 1). Pada *CT scan* kepala, didapatkan gambaran infark. Pada foto rontgen toraks didapatkan kardiomegali. Pada EKG didapatkan sinus bradikardi. Dokter memberikan injeksi *citicoline* 1.000 mg/12 jam selama 6 hari dilanjutkan dengan *citicoline* per oral 2x1.000 mg dan fisioterapi. Dalam 2 bulan, kekuatan otot motorik menjadi 3, yaitu dapat bergerak melawan gravitasi.

Pasien B, perempuan berusia 64 tahun, datang dengan keluhan badan lemas serta ekstremitas kiri terasa berat; keluhan muncul mendadak sekitar 4 jam sebelum ke rumah sakit. Pasien tidak mengeluh mual, muntah, dan nyeri kepala. Saat di rumah sakit, didapatkan E4V5M6, tekanan darah 195/97 mmHg, nadi 96 kali/menit, laju napas 24 kali/

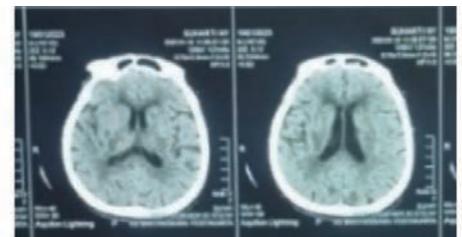
menit, suhu 37,1°C, SpO<sub>2</sub> 98%. Tidak terdapat kelainan toraks dan abdomen. Terdapat paresis N. fasialis (N. VII) sinistra, kekuatan tungkai dan lengan kanan 5, sedangkan kekuatan otot pada sisi kiri 1. Refleks fisiologis pasien meningkat (+2/+3) dan tidak ada refleks patologis. Pasien diberi injeksi *citicoline* 1.000 mg/12 jam selama 5 hari dilanjutkan *citicoline* per oral 2x1.000 mg dan fisioterapi. Dalam 3 bulan, terdapat peningkatan kekuatan otot menjadi 3 yang berarti dapat menggerakkan lengan dan tungkai.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan darah lengkap.

Nama Pemeriksaan	Nilai Rujukan	Satuan	Hasil	
			Pasien A	Pasien B
Hemoglobin	L=13,2-17,3; P=11,7-15,5	g/dL	16,7	9,8
Eritrosit	L=4,4-5,9; P=3,8-5,2	juta/uL	5,4	4,92
Leukosit	L=3.800-10.000; P=3.600-11.000	sel/uL	10.700	9.560
Trombosit	150.000-450.000	sel/uL	256.000	377.000
Hematokrit	35-47	%	49,3	30,6
Hitung Jenis				
Granulosit	52-73	%	59	81
Limfosit	25-40	%	35	16
Monosit	2-8	%	6	3



(A)



(B)

Gambar 1. Hasil pemeriksaan *CT scan*.

Pasien A (kiri): infark luas di lobus parietal-temporal-okspital sinistra, thalamus sinistra, korona radiata sinistra yang menunjukkan kecurigaan oklusi *A. cerebri posterior sinistra*. Pasien B (kanan): infark periventrikel lateral bilateral kornu anterior. Atrofi serebri difus ventrikulomegali *ex vacuo*. Pada kedua pasien, tidak didapatkan perdarahan, massa, ataupun tanda infeksi intrakranial.

Tabel 2. Formulasi PICO.

Patient/Problem (P)	Intervention (I)	Comparison (C)	Outcome (O)
Pasien <i>stroke</i> iskemik akut	Pemberian <i>citicoline</i>	Terapi standar atau plasebo	Perbaikan pasca- <i>stroke</i> iskemik
Pertanyaan klinik	Terapi		
Desain studi	Uji acak terkontrol atau <i>randomized clinical trial</i>		

Pada foto rontgen toraks pasien A terdapat kardiomegali, pembesaran ventrikel kiri, dengan edema pulmonal awal. Pada pasien B, terdapat kardiomegali, pembesaran ventrikel kiri, dengan edema pulmonal awal. Hasil EKG pasien A sinus bradikardi, sedangkan pada pasien B tidak ada data.

### Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini berdasarkan gambaran kasus serta latar belakang adalah: "Apakah Pemberian *Citicoline*

Berpotensi sebagai Agen Neuroprotektif dan Neuroregenerasi pada Kejadian *Stroke* Iskemik Akut?."

### METODE

#### Strategi Pencarian

Pencarian data dilakukan pada 26-27 Juni 2023 melalui PubMed, ScienceDirect, Cochrane Library, dan Google Scholar dengan kata kunci atau terminologi serupa sesuai

# ANALISIS



rumusan masalah, yaitu "stroke ischemic/stroke non-hemorrhagic", "acute stroke ischemic/acute stroke non-hemorrhagic", "citicoline/cytidine diphosphate choline cytidine", "neuroprotective", dan "neuroregeneration".

Pencarian data bertujuan untuk mendapatkan studi efek pemberian *citicoline* pada kasus stroke iskemik akut.

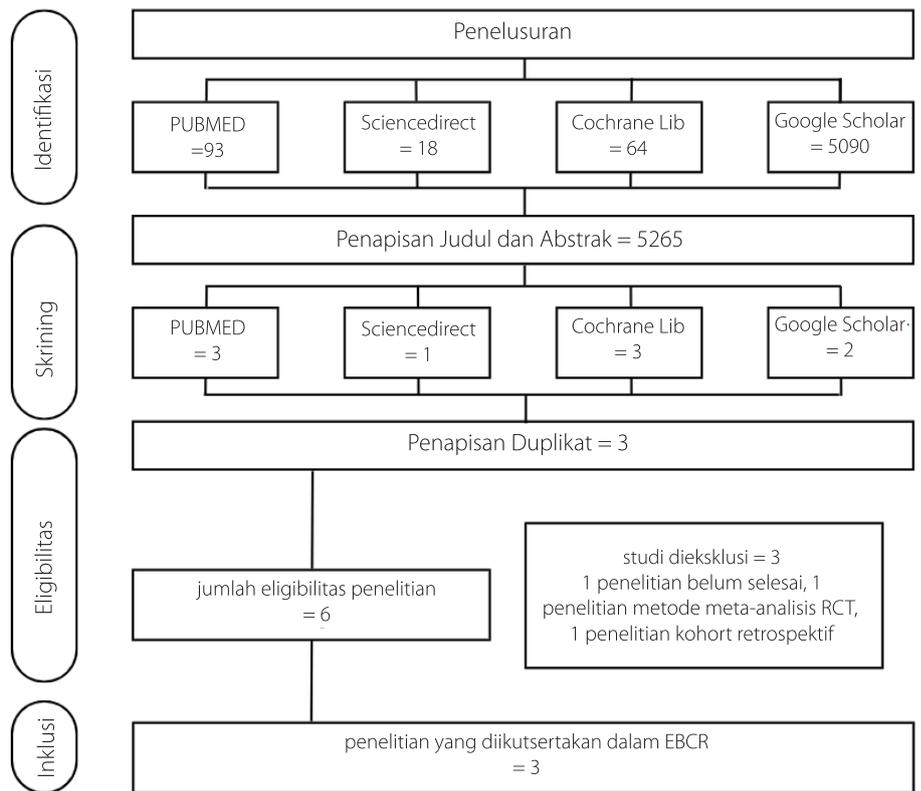
### Eligibilitas

Kriteria inklusi:

1. Penelitian pengaruh *citicoline* terhadap stroke iskemik akut
2. Desain penelitian *randomized controlled trial* (RCT)
3. Populasi dewasa (berusia >18 tahun)
4. Publikasi dalam 10 tahun terakhir

Kriteria eksklusi:

1. Penggunaan bahasa selain Inggris dan Indonesia
2. Penelitian bukan mengenai pengaruh *citicoline* terhadap stroke iskemik akut
3. Naskah lengkap tidak dapat diakses
4. Desain studi *systematic review*, meta-analisis, penelitian observasional, laporan kasus, dan opini.
5. Terapi kombinasi *citicoline* dengan obat lain.



Gambar 2. Alur pencarian dan penyaringan data.

### Seleksi Artikel

Berdasarkan pencarian data yang dilakukan pada 27-28 Juni 2023 pada 4 *search engine*, didapatkan 5.265 artikel. Penapisan pertama

atas judul dan abstrak berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi, didapatkan 9 jurnal potensial; 3 di antaranya duplikat. Pembacaan jurnal secara penuh pada 6 jurnal tersisa

Tabel 3. Karakteristik studi.

Penulis (Tahun)	Desain Studi	Subjek	Intervensi	Kontrol	Hasil	Level of Evidence
Agarwal (2022) <sup>3</sup>	Uji Acak Terkontrol	99 pasien stroke iskemik akut dewasa (50 kelompok plasebo, 49 kelompok intervensi)	<i>Citicoline</i> IV 1 g 2 x sehari selama 3 hari dilanjutkan dengan <i>citicoline</i> PO tablet 1 g selama 39 hari (6 minggu)	<i>Saline</i> IV 3 hari dilanjutkan dengan tablet multivitamin 2x sehari selama 39 hari (6 minggu)	Tidak ada perbedaan signifikan antara <i>citicoline</i> dan plasebo dalam perbaikan stroke volume, skor NIHSS, dan indeks Barthel	2b
Seifaddini (2017) <sup>4</sup>	Uji Acak Terkontrol	64 pasien stroke iskemik akut dewasa (32 kelompok plasebo, 32 kelompok intervensi)	<i>Citicoline</i> IV 500 mg/hari selama 1 minggu	Plasebo	Terapi <i>citicoline</i> dapat memperbaiki kecepatan sistolik puncak dan kecepatan aliran rerata serebrovaskular	2b
Premi (2022) <sup>5</sup>	Uji Acak Terkontrol	30 pasien stroke iskemik akut dewasa (15 kelompok kontrol dan 15 kelompok terapi)	Terapi standar ( <i>antiplatelet/</i> antikoagulan, <i>statin</i> , antihipertensi sesuai tata laksana) ditambah <i>CDP-choline</i> (mengandung 1.000 mg garam <i>citicoline</i> sodium) selama 8 minggu	Terapi standar ( <i>antiplatelet/</i> antikoagulan, <i>statin</i> , antihipertensi sesuai tata laksana)	Terapi <i>citicoline</i> dapat memperbaiki eksitabilitas intrakortikal	2b

Keterangan: NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*



untuk eligibilitas; 3 jurnal diekskusi karena 1 penelitian belum selesai, 1 metode meta-analisis RCT, dan 1 penelitian merupakan studi kohort retrospektif. Hasil akhir pencarian mendapatkan 3 artikel yang selanjutnya dikaji (Gambar 2).

**Hasil Penelusuran**

Tiga artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, yaitu Agarwal, et al, Seifaddini, et al, dan Premi, et al.<sup>3-5</sup> Karakteristik studi dijelaskan pada Tabel 3. Telaah kritis menggunakan panduan *The Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (CEBM) dijelaskan pada Tabel 4, Tabel 5, dan Tabel 6.<sup>8</sup>

**DISKUSI**

*Citicoline* merupakan salah satu neuroprotektan yang meningkatkan komponen utama membran sel dengan cara mensintesis *phosphatidylcholine*

dan mencegah kerusakan membran sel.<sup>3</sup> *Citicoline* juga dapat menghambat pelepasan asam lemak bebas dan glutamat, sehingga mencegah apoptosis dan inflamasi neuron. *Citicoline* terbukti bermanfaat jangka panjang pada *stroke* iskemik yang dinilai menggunakan NIHSS pada hari ke-90 pasca-intervensi.<sup>3</sup>

*Head computed tomography scan (CT scan)* merupakan modalitas utama untuk evaluasi awal pasien diduga *stroke*. Tiga tahap deskripsi manifestasi klinis *stroke* akut pada *CT scan*, yaitu akut (<24 jam), subakut (24 jam-5 hari), dan kronik (>seminggu). Selain itu, juga dapat terlihat perubahan iskemik berupa edema intraseluler.<sup>7</sup> Pemeriksaan ini juga dapat melihat trombus pada arteri cerebri medial (MCA) proksimal yang ditandai hiperatenuasi pada fase akut.<sup>7</sup> Pemeriksaan *magnetic resonance imaging (MRI)* dapat melihat perbedaan densitas dan perfusi jaringan otak.<sup>8</sup>

Penelitian Agarwal menemukan perubahan volume jaringan *stroke* pada MRI dari *baseline* sampai 6 minggu adalah 4,22 cm<sup>3</sup> pada grup intervensi *citicoline*, sedangkan pada grup plasebo sebesar 2,63 cm<sup>3</sup>. Walaupun perbedaan ini cukup besar, hasil analisis secara statistik tidak signifikan ( $p > 0,05$ ). Hal ini bisa menjadi acuan bahwa efek *citicoline* dapat diobservasi pada jaringan terdampak *stroke*.<sup>3</sup>

Seiffadini berfokus pada kondisi hemodinamik serebrovaskular pasien *stroke* iskemik akut yang menunjukkan hasil positif yang signifikan pada grup *citicoline*. Hasil yang dimaksud adalah perbaikan kecepatan sistolik puncak dan kecepatan aliran rerata pembuluh darah di beberapa pembuluh darah tertentu dengan nilai  $p < 0,05$ . Hasil ini menunjukkan bahwa *citicoline* dapat meningkatkan perfusi otak pada fase akut, yang merupakan tujuan utama tata laksana *stroke* iskemik akut. Efek *citicoline*

Tabel 4. Telaah validitas.

Pertanyaan	Agarwal (2022) <sup>3</sup>	Seifaddini (2017) <sup>4</sup>	Premi (2022) <sup>5</sup>
Apakah pemberian tata laksana untuk pasien dilakukan secara acak?	Ya	Ya	Ya
Apakah setiap kelompok memiliki karakteristik yang sama saat awal uji coba?	Ya	Ya	Ya
Selain perbedaan tata laksana, apakah setiap kelompok diberikan perlakuan yang sama?	Ya	Ya	Ya
Apakah semua pasien yang masuk percobaan diperhitungkan? Dan apakah mereka dianalisis dalam kelompok yang diacak?	Ya	Ya	Ya
Apakah uji coba objektif atau pasien dan dokter tetap "ditutup" terhadap pengobatan yang diterima?	Ya	Ya	Ya

Tabel 5. Telaah kepentingan.

Pertanyaan	Agarwal (2022) <sup>3</sup>	Seifaddini (2017) <sup>4</sup>	Premi (2022) <sup>5</sup>
Seberapa besar efek pengobatan?	Penurunan volume jaringan <i>stroke</i> pada grup plasebo 2,6 cm <sup>3</sup> , pada grup <i>citicoline</i> 4,2 cm <sup>3</sup> ( $p=0,483$ ; $p>0,05$ ). Perbaikan skor mRS 0-2 ( $p=0,732$ ; $p>0,05$ ), NIHSS 0-2 ( $p=0,934$ ; $p>0,05$ ), indeks Barthel $\geq 95$ ( $p=0,564$ ; $p>0,05$ ) dan tingkat kematian ( $p=0,468$ ; $p>0,05$ ) pada grup <i>citicoline</i> . OR pada skor NIHSS 0-2, mRS 0-2, dan indeks Barthel $\geq 95$ adalah 0,96 (95% CI 0,39-2,40), 0,92 (95% CI 0,040-2,05) dan 0,087 (95% CI 0,22-2,98).	Perbaikan kecepatan sistolik puncak pada arteri karotis komunis kanan ( $p=0,008$ ), arteri karotis interna kanan ( $p=0,02$ ), arteri vertebra kanan ( $p=0,008$ ), dan arteri vertebra kiri ( $p=0,002$ ) pada grup <i>citicoline</i> . Perbaikan kecepatan aliran rerata arteri karotis interna kanan ( $p=0,031$ ) dan arteri serebral anterior kiri ( $p=0,033$ ) pada grup <i>citicoline</i> .	Perbaikan rerata inhibisi latensi aferen pendek pada sirkuit kolinerjik pada grup <i>citicoline</i> ( $p=0,004$ )
Seberapa presisi perkiraan efek terapi?	OR pada skor NIHSS 0-2, mRS 0-2 dan indeks Barthel $\geq 95$ adalah 0,96 (95% CI 0,39-2,40), 0,92 (95%CI 0,040-2,05) dan 0,087 (95% CI 0,22-2,98).	Tidak tersedia	Tidak tersedia

Tabel 6. Telaah penerapan.

Pertanyaan	Agarwal (2022) <sup>3</sup>	Seifaddini (2017) <sup>4</sup>	Premi (2022) <sup>5</sup>
Apakah pasien saya berbeda dari pasien studi, sehingga hasil studi tidak dapat diterapkan?	Tidak	Tidak	Tidak
Dalam kondisi saya, apakah terapi yang diberikan mampu dilaksanakan?	Ya	Ya	Ya
Apakah keuntungan pengobatan melebihi potensi kerugian pasien saya?	Ya	Ya	Ya



yang tidak merata pada semua pembuluh darah di sistem serebrovaskular menjadi petunjuk adanya perbedaan mekanisme kerja di masing-masing kondisi pembuluh darah, hal ini bisa menjadi petunjuk bahwa *citicoline* bisa berperan pada pembuluh darah intrakranial dan ekstrakranial.<sup>4</sup>

Uji klinik Premi, *et al*, menunjukkan adanya perbaikan eksitabilitas intrakortikal pada inhibisi laten aferen pendek ( $p < 0,05$ ). Inhibisi laten aferen pendek (*short-afferent latency inhibition*/SALI) adalah *marker* integrasi sistem sensorik dan motorik, sehingga dapat menampilkan derajat gangguan motorik pasca-*stroke*.<sup>5</sup> Gangguan motorik pasca-*stroke* dapat mencakup berbagai derajat keparahan (ringan, sedang, berat), hemisfer otak yang berbeda (salah satu atau keduanya) dan ekstremitas (atas atau bawah). Salah satu tujuan rehabilitasi pasca-*stroke* adalah memulihkan kembali kemampuan motorik, dengan itu perlu neuroplastisitas otak yang dapat menggantikan fungsi-fungsi neuron

motorik yang mengalami infark.<sup>9</sup> Salah satu cara untuk mendapatkan neuroplastisitas yang maksimal adalah neuroproteksi dan neuroregenerasi yang adekuat.<sup>10</sup> *Citicoline* dapat berperan membantu sistem neuroproteksi dan neuroregenerasi neuron; sesuai temuan Premi, *et al*, bahwa *citicoline* berperan pada perbaikan motorik pasien pasca-*stroke*.<sup>5</sup>

Keunggulan penelitian ini adalah hanya menggunakan uji klinik dengan metode studi acak terkontrol yang merupakan baku emas studi terapi. Metode dan dosis terapi salah satu penelitian sudah sangat mirip dengan pasien kami, yaitu *citicoline* parenteral 1.000 mg/12 jam selama beberapa hari dilanjutkan dengan *citicoline* oral selama >1 bulan. Selain itu, usia subjek semua penelitian satu kategori dengan pasien kami, yaitu dewasa (>18 tahun). Keterbatasan penelitian ini adalah perbedaan jenis dan merk *citicoline* yang digunakan pada penelitian-penelitian tersebut.

## SIMPULAN

Pemberian *citicoline* pada kasus *stroke* iskemik akut dapat meningkatkan proses neuroregenerasi dan menjadi neuroprotektan secara signifikan dengan membantu perbaikan membran sel saraf. *Citicoline* dapat mengurangi luas infark, mengembalikan eksitabilitas sel dan transmisi otak, serta meningkatkan aliran darah ke otak, sehingga meningkatkan perfusi serebral dan menghasilkan perbaikan klinis. *Citicoline* dapat menjadi obat adjuvan pada perbaikan pasca-*stroke* iskemik akut.

## REKOMENDASI

Studi lanjutan di Indonesia untuk evaluasi efek suplementasi *citicoline* baik secara injeksi maupun oral, dalam jangka panjang pada pasien dengan kejadian vaskular lain, seperti *stroke* hemoragik dan *traumatic brain injury* (TBI). *Citicoline* dapat dipertimbangkan sebagai tata laksana farmakoterapi *stroke* iskemik akut.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Diana DMI, Irfana L, Levani Y, Marlina U. The effect of citicoline in motoric improvement of acute ischemic stroke patients in Siti Khodijah Sepanjang Hospital. *Med Health Sci J*. 2020;4(2):76–82.
2. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global stroke fact sheet 2022. Vol. 17, *International Journal of Stroke*. SAGE Publications Inc.; 2022. p. 18–29.
3. 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.
4. Seifaddini R, Moghadam AH, Iranmanesh F, Arvan H, Tahami A. The effects of citicoline on cerebrovascular hemodynamic status in ischemic stroke patients. *J Kerman Univ Medical Sc*. 2017;24(6):480–6.
5. 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.
6. Howick J, Chalmers I, Lind J, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, et al. Oxford Centre for evidence-based medicine 2011 levels of evidence [Internet]. [cited 2023 Sept 20]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
7. Birenbaum D, Bancroft LW, Felsberg GJ. Imaging in acute stroke. *West J Emerg Med*. 2011;12(1):67–76.
8. Sen S. Magnetic resonance imaging in acute stroke. *Medscape* [Internet]. 2020. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1155506-overview?form=fpf>.
9. Aqueveque P, Ortega P, Pino E, Saavedra F, Germany E, Gómez B. After stroke movement impairments: A review of current technologies for rehabilitation. In: Tan U, editor. *Physical disabilities - therapeutic implications*. InTech; 2017 .p. 95-116.
10. Toricelli M, Pereira AR, Souza AG, Malerba H, Maia J, Buck H, et al. Mechanisms of neuroplasticity and brain degeneration: Strategies for protection during the aging process. *Neural Regen Res*. 2021;16(1):58.