

Efektivitas *Citicoline* terhadap Perbaikan Status Fungsional dan Gangguan Neurologis pada Pasien dengan *Stroke* Perdarahan Intraserebral Supratentorial Akut

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Ariel Valentino Soetedjo

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Perdarahan intraserebral supratentorial merupakan jenis *stroke* terbanyak kedua dan berpotensi memiliki prognosis buruk. *Citicoline* banyak diteliti untuk *stroke* iskemik, namun belum banyak buktinya untuk *stroke* perdarahan. Studi ini bertujuan untuk menelaah kritis bukti ilmiah terkait efektivitas *citicoline* untuk perbaikan status fungsional dan gangguan neurologis pasien *stroke* perdarahan supratentorial. Penelusuran artikel menggunakan 5 basis data: PubMed, Embase, Cochrane, Scopus, dan EBSCOHost. Dari 802 studi yang diidentifikasi awal, 5 studi diseleksi untuk telaah kritis. Studi Zang menunjukkan bahwa *citicoline* memberikan perbaikan skor NIHSS ($p=0,015$) dan indeks Barthel ($p=0,001$) secara signifikan. Studi Mousavi menunjukkan perbedaan signifikan perbaikan indeks Barthel ($p=0,008$) antara *citicoline* dan kontrol, namun tidak ada perbedaan dibandingkan sebelum terapi pada kedua kelompok. Studi Iranmanesh menunjukkan perbaikan kekuatan motorik setelah pemberian *citicoline* ($p=0,019$). Studi Chua menunjukkan perbaikan indeks Barthel pada evaluasi 3 bulan setelah pemberian *citicoline* ($p<0,05$), namun tidak ada perbaikan signifikan pada skala mRS dan skor NIHSS. Studi Secades menunjukkan perbaikan signifikan pada skor NIHSS setelah pemberian *citicoline* ($p<0,001$), namun tidak memiliki perbedaan yang bermakna dibandingkan kontrol. *Citicoline* memiliki potensi meningkatkan mobilitas pasien pada *stroke* perdarahan intraserebral supratentorial, namun dalam hal perbaikan status fungsional dan gangguan neurologis memerlukan penelitian lebih lanjut.

Kata Kunci: *Citicoline*, perdarahan intraserebral, supratentorial

ABSTRACT

Supratentorial intracerebral hemorrhage (ICH) is the second most common stroke and can potentially have poor outcomes. Citicoline has been researched extensively for ischemic stroke yet has little evidence for hemorrhagic stroke. This study aims to critically appraise evidence regarding efficacy of citicoline in improving functional status and neurological deficit in supratentorial ICH. The literature search utilized 5 databases: PubMed, Embase, Cochrane, Scopus, EBSCOHost. From 802 studies identified at the start of the search, 5 articles were selected for critical appraisal. A study by Zang demonstrated improvement in the NIHSS score ($p=0.015$) and Barthel index ($p=0.001$). A study by Mousavi showed improvement in the Barthel index ($p=0.008$) when compared to the control, but no difference when compared to the baseline in both groups. A study by Iranmanesh demonstrated improvement in the motoric strength ($p=0.019$). A study by Chua demonstrated improvement in the Barthel index at 3 months follow-up ($p<0.05$). However, there are no differences in the modified Rankin scale and NIHSS score. A study by Secades demonstrated improvement in the NIHSS score ($p<0.001$) when compared to baseline, but no difference when compared to the control. Citicoline has the potential to improve patient mobility in supratentorial intracerebral hemorrhage stroke, but in terms of improvement in functional status and neurological impairment requires further research. **Ariel Valentino Soetedjo. The Effectiveness of Citicoline towards Improvements of Functional Status and Neurological Deficit in Acute Supratentorial Intracerebral Hemorrhage.**

Keywords: Citicoline, intracerebral hemorrhage, supratentorial



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

PENDAHULUAN

Stroke atau *cerebrovascular accident* (CVA) merupakan penyebab kedua terbanyak kematian sekaligus penyebab ketiga terbanyak kematian dan disabilitas secara

global. Menurut World Stroke Organization (WSO), secara global terjadi 12,2 juta kasus baru *stroke* setiap tahun.¹

Pada tahun 2019, sekitar 67% kasus *stroke*

terjadi pada usia <70 tahun, sehingga dapat dikatakan bahwa *stroke* bukan lagi merupakan penyakit pada populasi lanjut usia.¹

Di Asia Tenggara, tren insiden *stroke* makin

Alamat Korespondensi email: tinotvs18@gmail.com



meningkat sejak tahun 1990, namun mortalitas akibat *stroke* menurun di negara-negara maju, seperti Singapura, Jepang, dan Korea, kemungkinan akibat peningkatan pelayanan dan fasilitas kesehatan, sehingga komplikasi *stroke* dapat dideteksi dini dan dicegah.²

Meskipun demikian, insiden *stroke* masih tinggi di banyak negara lain, terutama negara berkembang dan terbelakang.²

Selain fasilitas kesehatan yang belum optimal, hal ini disebabkan juga oleh tingginya persentase faktor risiko *stroke* pada negara-negara tersebut, seperti merokok, hipertensi, diabetes melitus, obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan penyakit metabolik lainnya.³

Secara klinis, *stroke* bermanifestasi sebagai defisit neurologis akut tanpa trauma. Penyebab *stroke* secara umum dibagi dua, yaitu iskemia (85%) dan perdarahan (15%). *Stroke* iskemik disebabkan oleh hipoksia jaringan serebri, sehingga menyebabkan infark. Secara umum, *stroke* perdarahan memiliki morbiditas yang lebih berat dan mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan *stroke* iskemik. *Stroke* perdarahan akibat ruptur pembuluh darah otak, dapat diklasifikasikan

atas perdarahan intraserebral dan perdarahan subaraknoid.⁴

Stroke perdarahan intraserebral dapat diklasifikasikan lebih lanjut berdasarkan lokasinya, yaitu supratentorial dan infratentorial. Perdarahan intraserebral supratentorial lebih sering dibandingkan infratentorial, serta relatif memiliki prognosis lebih baik karena tidak berdekatan dengan struktur batang otak.^{5,6}

Meskipun demikian, tata laksana dini sangat esensial karena ekspansi perdarahan dapat berlangsung terus, menyebabkan perburukan defisit neurologis dan penurunan kesadaran.

Salah satu terapi umum *stroke* akut adalah *citicoline*, yaitu senyawa neuroprotektor yang dapat meningkatkan kadar neurotransmitter sistem saraf pusat. Pada *stroke* iskemik, *citicoline* sudah banyak diteliti manfaatnya. Studi meta-analisis oleh Secades, *et al.* (2016), menunjukkan bahwa *citicoline* memiliki beberapa manfaat terhadap peningkatan luaran fungsional pasien *stroke* iskemik, namun manfaatnya terbatas pada pasien *stroke* iskemik yang mendapat terapi *recombinant tissue plasminogen activator* (rtPA).⁷

Akan tetapi, sebuah studi tinjauan sistematis oleh Marti-Carvajal, *et al.* (2020) menunjukkan keterbatasan manfaat *citicoline* terhadap mortalitas, disabilitas, ataupun penyembuhan fungsional *stroke* iskemik, yaitu dengan hasil tidak bermakna dibandingkan kelompok kontrol.⁸

Citicoline juga sering diberikan sebagai terapi tambahan pada *stroke* perdarahan. Namun, studi *citicoline* pada *stroke* perdarahan masih sangat terbatas; tidak ada studi meta-analisis khusus *stroke* perdarahan. Padahal, *stroke* perdarahan memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan *stroke* iskemik apabila tidak ditatalaksana dengan adekuat.⁹

Beberapa kasus *stroke* perdarahan membutuhkan intervensi pembedahan kraniotomi, namun tidak semua rumah sakit memiliki dokter spesialis bedah saraf. Oleh karena itu, dibutuhkan tinjauan lebih lanjut apakah *citicoline* memiliki manfaat dalam memperbaiki prognosis *stroke* perdarahan dibandingkan pemberian terapi standar saja, terutama di fasilitas kesehatan yang tidak memiliki dokter spesialis bedah saraf dan rujukan yang kurang terjangkau.

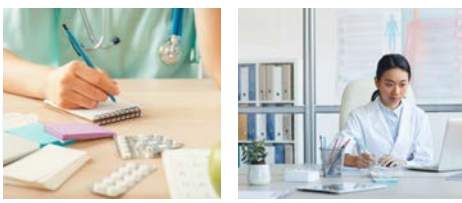
Laporan kasus berbasis bukti ini dibuat

Tabel 1. Formulasi PICO.

Pasien/Problem (P)	Intervensi (I)	Comparison (C)	Outcome (O)
Pasien dewasa dengan <i>stroke</i> perdarahan intraserebral supratentorial dan mendapat terapi standar.	<i>Citicoline</i>	Plasebo atau tidak mendapat <i>citicoline</i> .	Status fungsional dinilai dengan skala Rankin termodifikasi (mRS) dan indeks Barthel. Gangguan neurologis dinilai dengan skor NIHSS dan kekuatan motorik.
Tipe Pertanyaan Klinis	Terapi		
Desain Studi	Meta-analisis dan tinjauan sistematis dari studi acak terkontrol (<i>randomized-controlled trial</i>) dan uji klinis, studi acak terkontrol (<i>randomized-controlled trial</i>), uji klinis.		

Tabel 2. Metode penelusuran literatur.

Basis Data	Strategi Penelusuran dan Kata Kunci	Temuan
PubMed	(((((((<i>citicoline</i>) OR (<i>citicoline</i> [MeSH Terms])) OR (" <i>cdp choline</i> ")) OR (<i>cdp choline</i> [MeSH Terms])) AND (" <i>hemorrhagic stroke</i> ") OR (<i>hemorrhagic stroke</i> [MeSH Terms])) OR (" <i>intracranial hemorrhage</i> ") OR (" <i>cerebral hemorrhage</i> ") OR (<i>cerebral hemorrhage, hypertensive</i> [MeSH Terms])) OR (<i>hypertensive intracranial hemorrhage</i> [MeSH Terms])) OR (<i>hypertensive intracerebral hemorrhages</i> [MeSH Terms]) OR (" <i>supratentorial hemorrhage</i> ")	488
Embase	("(<i>citicoline</i> " OR " <i>cdp-choline</i> " OR " <i>cdp choline</i> ") AND (" <i>hemorrhagic stroke</i> " OR " <i>intracerebral hemorrhage</i> " OR " <i>intracranial hemorrhage</i> " OR " <i>hemorrhage</i> " OR " <i>haemorrhage</i> " OR " <i>supratentorial hemorrhage</i> ")	224
Scopus	("(<i>citicoline</i> " OR " <i>cdp-choline</i> " OR " <i>cdp choline</i> ") AND (" <i>hemorrhagic stroke</i> " OR " <i>intracerebral hemorrhage</i> " OR " <i>intracranial hemorrhage</i> " OR " <i>hemorrhage</i> " OR " <i>haemorrhage</i> " OR " <i>supratentorial hemorrhage</i> ")	52
Cochrane	("(<i>citicoline</i> " OR " <i>cdp-choline</i> " OR " <i>cdp choline</i> ") AND (" <i>hemorrhagic stroke</i> " OR " <i>intracerebral hemorrhage</i> " OR " <i>intracranial hemorrhage</i> " OR " <i>hemorrhage</i> " OR " <i>haemorrhage</i> " OR " <i>supratentorial hemorrhage</i> ")	8
EBSCO Host	("(<i>citicoline</i> " OR " <i>cdp-choline</i> " OR " <i>cdp choline</i> ") AND (" <i>hemorrhagic stroke</i> " OR " <i>intracerebral hemorrhage</i> " OR " <i>intracranial hemorrhage</i> " OR " <i>hemorrhage</i> " OR " <i>haemorrhage</i> " OR " <i>supratentorial hemorrhage</i> ")	30



untuk meninjau efektivitas *citicoline* sebagai terapi adjuvan untuk memperbaiki status fungsional dan gangguan neurologis pasien *stroke* perdarahan intraserebral supratentorial. Status fungsional pasien dinilai dengan skala Rankin termodifikasi (mRS) dan indeks Barthel, sedangkan derajat gangguan neurologis dinilai dengan skor *National Institute for Health Stroke Scale* (NIHSS) dan kekuatan motorik.

SKENARIO KLINIS

Seorang wanita berusia 59 tahun datang dengan kelemahan anggota gerak sisi kiri sejak 1 jam. Pasien juga mengeluh bibir mencong ke kanan, bicara pelo, serta nyeri kepala ringan. Riwayat trauma, keluhan mual dan muntah disangkal. Pasien memiliki riwayat hipertensi tidak terkontrol dengan pengobatan *amlodipine* 10 mg, namun putus

obat selama 3 hari. Pasien memiliki riwayat gejala serupa tahun 2020 dan dikatakan *stroke* ringan.

Pada pemeriksaan fisik, pasien tampak sakit sedang, *compos mentis* (GCS 15). Terdapat hipertensi maligna (tekanan darah 210/100 mmHg) dan takipnea (RR 22x/menit). Pupil isokor, tanda rangsang meningeal negatif, terdapat paresis nervus VII sinistra sentral, kekuatan motorik ekstremitas atas 5555/3333, dan kekuatan motorik ekstremitas bawah 5555/3333.

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan hipertrigliseridemia (206,1 mg/dL). Dari EKG didapatkan irama sinus takikardia. Pemeriksaan *CT scan* kepala tanpa kontras menunjukkan perdarahan intraserebral di ganglia basalis

dekstra dengan volume ~7 mL disertai edema perifokal yang sedikit menyempitkan kornu anterior ventrikel lateralis dekstra serta infark lakunar di kapsula eksterna sinistra.

RUMUSAN MASALAH METODE

Metode Penelusuran Literatur

Penelusuran literatur dilakukan pada 13 Juni 2023 melalui sejumlah basis data, yaitu PubMed, Embase, Scopus, Cochrane dan EBSCOHost. Kata kunci yang digunakan adalah perdarahan intraserebral, *citicoline*, supratentorial beserta terminologi dan sinonim yang terkait. Basis data dan kata kunci dalam studi ini dapat dilihat di **Tabel 2**.

Kriteria Eligibilitas

Kriteria Inklusi

- Investigasi peran *citicoline* terhadap *stroke* perdarahan intraserebral supratentorial
- Desain studi: kajian sistematis dan meta-analisis dari *randomized controlled trials*, uji klinis
- Populasi dewasa

Kriteria Eksklusi

- Bahasa selain Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia
- Hasil selain penilaian derajat keparahan penyakit dan status fungsional
- Naskah lengkap tidak tersedia
- Riwayat trauma
- Keterlibatan struktur infratentorial, subaraknoid, atau tidak disebutkan dengan jelas

HASIL

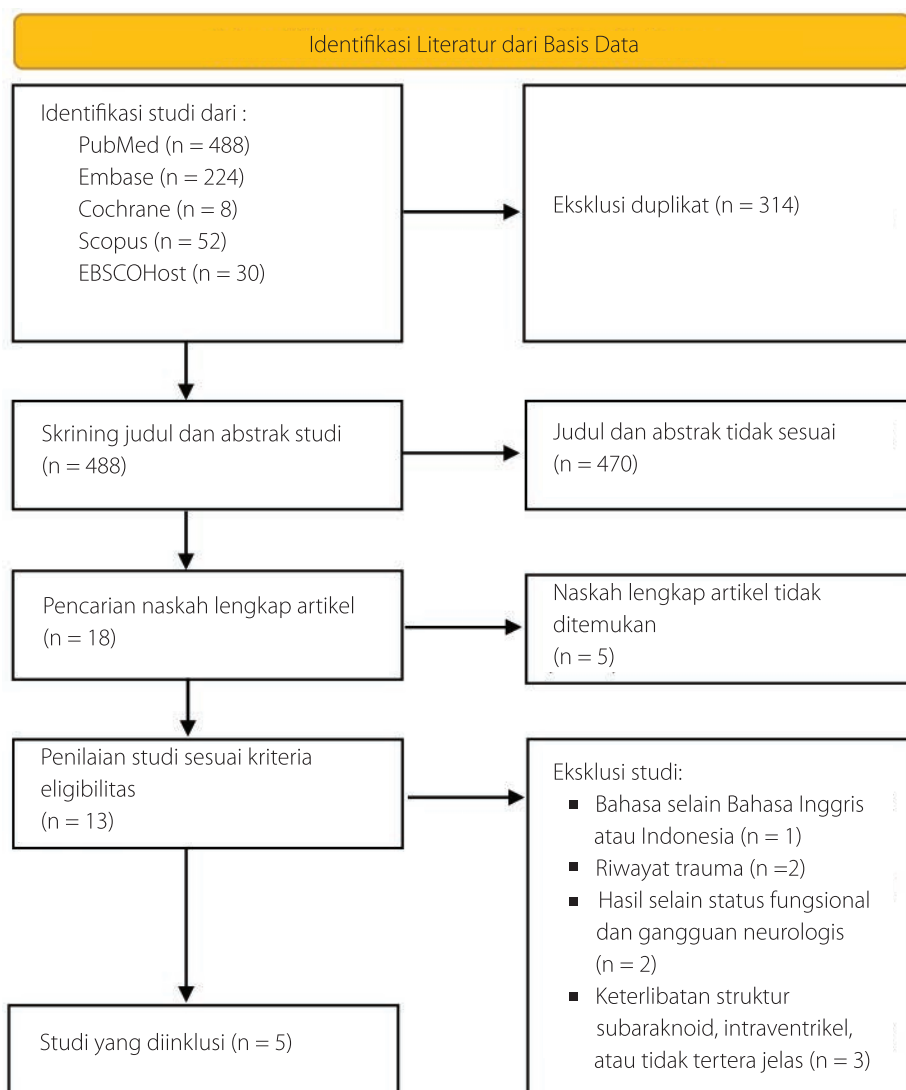
Alur Seleksi Studi

Karakteristik Studi

Dari awal penelusuran literatur didapatkan 802 studi, terseleksi sebanyak 5 studi untuk proses telaah kritis. Kelima studi tersebut memiliki desain uji coba terkontrol acak. Karakteristik tiap studi dapat dilihat pada **Tabel 3**. Untuk menilai tingkat bukti ilmiah tiap studi, digunakan alat telaah kritis *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Level of Evidence*.^{10,11}

Telaah Kritis Appraisal

Artikel yang telah terseleksi ditelaah kritis menggunakan ceklis dari *Oxford Centre of Evidence-Based Medicine critical appraisal checklist*.¹¹



Gambar. Alur seleksi studi.



Tabel 3. Karakteristik studi.

Penulis (Tahun)	Desain Studi	Populasi (Rerata Usia ± SD)	Intervensi	Perbandingan	Hasil	Evaluasi (Follow-up)	Tingkat Bukti
Zang, ¹² et al. (2019)	Studi acak terkontrol	102 pasien perdarahan intraserebral (57,53±12,61 pada kelompok <i>citicoline</i> dan 57,29±11,53 pada kelompok plasebo)	<i>Citicoline</i> intravena 500 mg/24 jam selama 4 minggu	Tidak diberi <i>citicoline</i>	Skor NIHSS, indeks Barthel	4 minggu	2
Mousavi ¹³ , et al. (2008)	Uji coba terkontrol acak	40 pasien perdarahan intraserebral supratentorial (62,5±6,9 pada kelompok <i>citicoline</i> dan 65±8.6 pada kelompok plasebo)	<i>Citicoline</i> intravena 1 gram/12 jam selama 2 minggu	Plasebo	Indeks Barthel	3 bulan	2
Iranmanesh, ¹⁴ et al. (2008)	Studi acak terkontrol	32 pasien perdarahan intraserebral supratentorial (62,06±9,63 pada kelompok <i>citicoline</i> dan 60,25±9,06 pada kelompok plasebo)	<i>Citicoline</i> intravena 250 mg/12 jam selama 14 hari	Plasebo	Kekuatan motorik	3 bulan	2
Chua, ¹⁵ et al. (2007)	Studi acak terkontrol	182 pasien perdarahan intraserebral supratentorial (56,90±11,45 pada kelompok <i>citicoline</i> dan 57.61±11.83 pada kelompok plasebo)	<i>Citicoline</i> intravena 4 gram/24 jam selama 14 hari	Plasebo	Indeks Barthel, skala Rankin termodifikasi (mRS), skor NIHSS	2 minggu, 4 minggu, dan 3 bulan	2
Secades, ¹⁶ et al. (2006)	Studi acak terkontrol	38 pasien perdarahan intraserebral supratentorial (74,5±12,0 pada kelompok <i>citicoline</i> dan 67,0±13,1 pada kelompok plasebo)	<i>Citicoline</i> intravena 1 gram/12 jam selama 14 hari	Plasebo	Skor NIHSS	3 bulan	2

- Validitas
- Kepentingan
- Penerapan

PEMBAHASAN

Citicoline merupakan substansi farmakologis yang terdiri atas struktur kimiawi *cytidine-5'-diphosphate* dan *choline (CDP-choline)*.¹⁷

Citicoline akan mengalami hidrolisis dan defosforilasi menjadi *cytidine* dan *choline*,

yang mampu menembus sawar darah otak dengan mudah dan kemudian mensintesis *phosphatidylcholine* dan *CDP-choline* di neuron.¹⁸

Oleh karena itu, *citicoline* memiliki aktivitas tinggi di sistem saraf pusat.¹⁸

Citicoline dapat meningkatkan metabolisme jaringan otak, meningkatkan perfusi serebral, dan menurunkan resistensi vaskular melalui

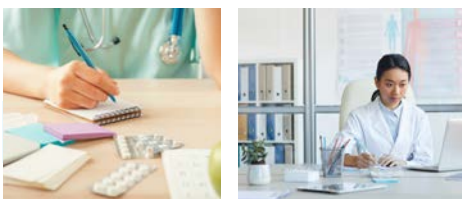
sawar darah otak.¹⁹

Secara umum, *citicoline* memiliki laju metabolisme yang cepat dan toksisitas minimal.¹⁹

Selama ini, *citicoline* banyak digunakan untuk kasus *stroke* akut baik iskemik maupun perdarahan karena efek neuroprotektif *citicoline* diharapkan dapat melindungi neuron dari cedera iskemik.²⁰

Tabel 4. Telaah validitas.

Pertanyaan	Zang ¹² (2019)	Mousavi ¹³ (2008)	Iranmanesh ¹⁴ (2008)	Chua ¹⁵ (2007)	Secades ¹⁶ (2006)
Apakah pemberian tata laksana untuk pasien dilakukan secara acak?	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
Apakah setiap kelompok memiliki karakteristik yang sama pada awal mula uji coba?	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
Selain perbedaan tata laksana, apakah setiap kelompok diberi perlakuan yang sama?	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
Apakah semua pasien yang masuk percobaan diperhitungkan? Dan apakah mereka dianalisis dalam kelompok yang diacak?	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
Apakah uji coba objektif atau pasien dan dokter tetap "buta" terhadap pengobatan yang diterima?	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya



Di lain pihak, patofisiologi kerusakan otak akibat perdarahan intraserebral memiliki beberapa kesamaan dengan pada iskemia serebri, yang melibatkan edema sitotoksik, inflamasi, dan stres oksidatif, sehingga relatif logis secara biologis bahwa *citicoline* memiliki manfaat untuk *stroke* perdarahan.²¹

Telaah kasus berbasis bukti ini menunjukkan bahwa *citicoline* memiliki efek positif terhadap kekuatan motorik, seperti pada studi Iranmanesh, *et al*, (2008), yaitu terdapat perbaikan signifikan baik pada rerata kekuatan

motorik maupun rerata peningkatan kekuatan motorik setelah terapi *citicoline*.¹⁴

Temuan ini didukung oleh McGlade, *et al*, (2019), yang mendemonstrasikan peningkatan fungsi psikomotor secara signifikan ($p=0,03$) pada pemberian *citicoline* dibandingkan plasebo.²²

Studi Senn, *et al*, (2014) juga menunjukkan peran *citicoline* dalam memfasilitasi perbaikan hemiparesis pada *stroke*.²³

Mekanisme biologis yang dapat menjelaskan temuan ini adalah *choline* sebagai salah satu penyusun *citicoline*, selain memiliki efek neuroprotektif juga merupakan substrat untuk sintesis *acetylcholine*, yaitu neurotransmitter yang berfungsi mengaktivasi pergerakan oleh kontraksi otot rangka.^{18,24}

Penilaian disabilitas pasien *stroke* dapat menggunakan indeks Barthel atau skala Rankin termodifikasi (mRS). Hasilnya, 2 studi menunjukkan perbaikan signifikan, sedangkan 1 studi tidak menunjukkan perbaikan signifikan

Tabel 5. Telaah kepentingan.

Pertanyaan	Zang12 (2019)	Mousavi13 (2008)	Iranmanesh14 (2008)	Chua15 (2007)	Secades16 (2006)
Seberapa besar efek pengobatan?	Terdapat perbedaan signifikan perbaikan skor NIHSS kelompok <i>citicoline</i> ($9,43 \pm 1,14$ vs $21,49 \pm 6,44$, $p=0,000$) maupun kelompok plasebo ($14,56 \pm 2,00$ vs $22,10 \pm 4,58$, $p=0,000$) bila dibandingkan sebelum terapi. Terdapat perbedaan perbaikan skor NIHSS signifikan antara kedua kelompok setelah 4 minggu ($p=0,015$). Terdapat perbedaan signifikan pada perbaikan indeks Barthel kelompok <i>citicoline</i> ($69,28 \pm 4,11$ vs $30,49 \pm 5,10$, $p=0,000$) ataupun kelompok plasebo ($51,57 \pm 3,78$ vs $29,99 \pm 5,10$, $p=0,009$) bila dibandingkan sebelum terapi. Terdapat perbedaan perbaikan indeks Barthel yang signifikan antara kedua kelompok setelah 4 minggu ($p=0,001$).	Terdapat perbedaan signifikan perbaikan indeks Barthel antara kelompok <i>citicoline</i> ($18 \pm 9,46$) dan kelompok plasebo ($12 \pm 5,2$). Tidak ada perbedaan signifikan antara perbandingan indeks Barthel sebelum dan sesudah terapi pada kelompok <i>citicoline</i> ataupun plasebo.	Terdapat perbedaan signifikan rerata kekuatan otot sesudah terapi, yaitu 4 (1-5) pada kelompok <i>citicoline</i> dan 3,12 (1,5-5) pada kelompok kontrol ($p=0,019$). Terdapat perbedaan signifikan peningkatan kekuatan otot sesudah terapi, yaitu 1,06 pada kelompok <i>citicoline</i> dan 0,62 pada kelompok kontrol ($p=0,021$).	Terdapat perbedaan signifikan ($p<0,05$) indeks Barthel setelah 3 bulan untuk kelompok <i>citicoline</i> (50,8) dibandingkan kelompok kontrol (31,9). Untuk evaluasi setelah 2 minggu dan 1 bulan tidak ada perbedaan signifikan. Tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok <i>citicoline</i> dan kelompok kontrol untuk variabel skor mRS dan NIHSS ($p>0,05$).	Terdapat perbedaan signifikan ($p<0,05$) pada perbaikan skor NIHSS kelompok <i>citicoline</i> ($5,2 \pm 5,7$ vs $10,6 \pm 6,2$) ataupun kelompok plasebo ($7,8 \pm 6,8$ vs $13,2 \pm 6,5$) bila dibandingkan dengan sebelum terapi. Tidak ada perbedaan perbaikan signifikan skor NIHSS antara kelompok <i>citicoline</i> dan plasebo ($p>0,05$).
Seberapa presisi perkiraan efek terapi?	Tidak tersedia	Tidak tersedia	Tidak tersedia	Tidak tersedia	Tidak tersedia

Tabel 6. Telaah penerapan.

Pertanyaan	Zang ¹² (2019)	Mousavi ¹³ (2008)	Iranmanesh ¹⁴ (2008)	Chua ¹⁵ (2007)	Secades ¹⁶ (2006)
Apakah pasien saya berbeda dari pasien studi sehingga hasil studi tidak dapat diterapkan?	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Dalam kondisi saya, apakah terapi yang diberikan mampu laksana?	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
Apakah keuntungan pengobatan melebihi potensi kerugian pada pasien saya ?	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya



dibandingkan sebelum terapi, namun terdapat perbedaan bermakna dibandingkan plasebo. Secara mayoritas, dari artikel yang ditelaah pada studi ini, *citicoline* berpotensi meningkatkan indeks Barthel pasien *stroke* perdarahan intraserebral supratentorial.^{12,13,15}

Pada skala mRS, tidak ditemukan perbaikan signifikan setelah terapi *citicoline*.¹⁵ Perbedaan hasil kedua sistem penilaian ini dapat menjelaskan bahwa *citicoline* lebih berperan meningkatkan *domain* fisik dan mobilitas, sehingga mendukung peran positif *citicoline* terhadap kekuatan motorik. Hal ini karena indeks Barthel lebih banyak menilai *domain* fisik dan kurang menilai *domain* fungsional lainnya, sedangkan skala mRS mampu mendeteksi gangguan baik di *domain* fisik, kognitif, ataupun psikiatrik.^{25,26}

Studi mengenai pengaruh *citicoline* terhadap perbaikan skor NIHSS menemukan bahwa pada 2 studi tidak menunjukkan perbaikan skor NIHSS yang signifikan dan 1 studi menunjukkan ada perbedaan bermakna dibandingkan plasebo, namun tidak ada perbedaan dibandingkan dengan sebelum terapi.^{12,15,16}

Skor NIHSS memperhitungkan *domain* motorik, koordinasi, kesadaran, bicara, dan

atensi. Studi Cohen, *et al*, (2003) menunjukkan bahwa *citicoline* tidak memperbaiki memori, visual, bicara, bahasa, ataupun atensi ($p > 0,05$) pada demensia vaskular.²⁷

Namun, studi McGlade, *et al*, (2019) menunjukkan bahwa *citicoline* mampu memperbaiki atensi, psikomotor, dan menurunkan impulsivitas pada remaja.²²

Untuk *domain* kesadaran, studi Shokouhi, *et al*. (2014) menunjukkan tidak ada perbedaan skala GCS yang bermakna antara kelompok *citicoline* dan plasebo pada kasus cedera kepala ($p > 0,05$).²⁸

Kelebihan studi ini adalah semua artikel yang ditelaah merupakan studi *randomized-controlled trial* (RCT), yaitu studi yang terpilih untuk pertanyaan klinis terapi. Selain itu, kelima studi juga memiliki rute administrasi *citicoline* yang sama, yaitu intravena, sehingga tidak ada efek perancu dari bioavailabilitas oral.

Kelemahan studi ini adalah jumlah partisipan antar studi yang bervariasi, sehingga mungkin bisa menyebabkan hasil kurang representatif. Selain itu, beberapa studi yang ditelaah memiliki tahun publikasi yang relatif lama, sebab studi mutakhir dengan desain RCT

yang membahas peran *citicoline* terhadap *stroke* perdarahan relatif sedikit. Kelima studi juga menggunakan dosis obat, durasi terapi, dan waktu *follow-up* yang bervariasi, sehingga dapat memengaruhi hasil. Meski terdapat perbedaan dosis, studi dengan dosis *citicoline* terbesar tidak semata-mata memberikan hasil paling signifikan, sehingga pada studi ini tidak tampak hubungan dosis *citicoline* dengan respons klinis.

SIMPULAN

1. Simpulan

Citicoline memiliki potensi meningkatkan mobilitas pasien pada *stroke* perdarahan intraserebral supratentorial karena dapat memperbaiki kekuatan motorik, namun dalam hal perbaikan status fungsional dan gangguan neurologis memerlukan penelitian lebih lanjut. Pada studi ini, belum tampak hubungan dosis *citicoline* dengan respons klinis.

2. Saran

Studi lanjutan di Indonesia hendaknya dilakukan untuk mengevaluasi efek terapi *citicoline* terhadap populasi Indonesia. Selain itu, efektivitas *citicoline* sebaiknya diteliti untuk populasi pasien *stroke* perdarahan intraserebral infratentorial karena belum terdapat studi yang terkait.

DAFTAR PUSTAKA

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global stroke fact sheet 2022. *Internat J Stroke*. 2022;17(1):18–29.
2. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795–820.
3. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472–95.
4. Murphy SJX, Werring DJ. Stroke: Causes and clinical features. *Medicine (Abingdon)* 2020;48(9):561–6.
5. Patel VD, Garcia RM, Swor DE, Liotta EM, Maas MB, Naidech A. Natural history of infratentorial intracerebral hemorrhages: two subgroups with distinct presentations and outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(8):104920.
6. Kirkman MA, Smith M. Supratentorial intracerebral hemorrhage: A review of the underlying pathophysiology and its relevance for multimodality neuromonitoring in neurointensive care. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013;25(3):228.
7. Secades JJ, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Martínez-Vila E, Rios 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 Aug;25(8):1984–96.
8. Martí-Carvajal AJ, Valli C, Martí-Amarista CE, Solà I, Martí-Fàbregas J, Cosp XB. Citicoline for treating people with acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 29;8(8):CD013066.
9. Perna R, Temple J. Rehabilitation outcomes: Ischemic versus hemorrhagic strokes. *Behav Neurol*. 2015;2015:891651.
10. OCEBM Levels of evidence - centre for evidence-based medicine. University of Oxford [Internet]. 2011 [cited 2022 Jun 3]. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>.
11. Critical appraisal tools - Centre for evidence-based medicine. University of Oxford [Internet]. [cited 2023 Jun 25]. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/critical-appraisal-tools>.
12. Zang J, Xian LA, Qi L. The cytological mechanism and effects of hypertensive cerebral hemorrhage treatment by citicoline on serum gfap and



- copeptin level. *Eur J Inflamm.* 2019;17:2058739219867244.
13. Mousavi S, Zare M, Khorvash F, Nikbakht K. Evaluation of citicholine effect in acute phase of supratentorial hemorrhage: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Cell Tissue Res.* 2009;9:1773–6.
 14. Iranmanesh F, Vakilian A. Efficiency of citicoline in increasing muscular strength of patients with nontraumatic cerebral hemorrhage: A double-blind randomized clinical trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008;17(3):153–5.
 15. Chua RH. Role of intravenous citicoline for supratentorial hemorrhage. *Cerebrovascular diseases.* 2007 May 30;23(Suppl 2):1–147.
 16. Secades JJ, Đlvarez-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.
 17. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: Facts, doubts and unresolved issues. *Cns drugs* 2014;28(3):185–93.
 18. Jasielski P, Piędel F, Piwek M, Rocka A, Petit V, Rejda K. Application of citicoline in neurological disorders: A systematic review. *Nutrients* 2020 Oct 12;12(10):3113. doi: 10.3390/nu12103113.
 19. Roy P, Tomassoni D, Nittari G, Traini E, Amenta F. Effects of choline containing phospholipids on the neurovascular unit: A review. *Front Cell Neurosci.* 2022;16:988759.
 20. Conant R, Schauss AG. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: A review of the literature. *Altern Med Rev.* 2004;9(1):17–31.
 21. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and treatment of stroke: present status and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 15;21(20):7609. doi: 10.3390/ijms21207609.
 22. McGlade E, Agoston AM, DiMuzio J, Kizaki M, Nakazaki E, Kamiya T, et al. The effect of citicoline supplementation on motor speed and attention in adolescent males. *J Atten Disord.* 2019;23(2):121–34.
 23. Senn R, Elkind MS, Montaner J, Christ-Crain M, Katan M. Potential role of blood biomarkers in the management of nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2014;38(6):395–409. doi: 10.1159/000366470.
 24. Alvarez-Sabín J, Román GC. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. *Brain Sci.* 2013 Sep 23;3(3):1395–414. doi: 10.3390/brainsci3031395.
 25. Liu F, Tsang RC, Zhou J, Zhou M, Zha F, Long J, et al. Relationship of barthel index and its short form with the modified rankin scale in acute stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Sep;29(9):105033. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105033.
 26. Davis AG, Nightingale S, Springer PE, Solomons R, Arenivas A, Wilkinson RJ, et al. Neurocognitive and functional impairment in adult and paediatric tuberculous meningitis. *Wellcome Open Res.* 2019 Nov 13;4:178. doi: 10.12688/wellcomeopenres.15516.1.
 27. Cohen RA, Browndyke JN, Moser DJ, Paul RH, Gordon N, Sweet L. Long-term citicoline (cytidine diphosphate choline) use in patients with vascular dementia: Neuroimaging and neuropsychological outcomes. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16(3):199–204. doi: 10.1159/000071116.
 28. Shokouhi G, Haghjoo AG, Sattarnezhad N, Asghari M, Sattarnezhad A, Asghari A, et al. Effects of citicoline on level of consciousness, serum level of fetuin-a and matrix gla-protein (mgp) in trauma patients with diffuse axonal injury (dai) and $gcs \leq 8$. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2014 Nov;20(6):410–6. doi: 10.5505/tjtes.2014.05769.