

971 / Silalahi et al. / Efektivitas Citicoline sebagai Terapi Gangguan Kognitif pada Stroke Iskemik Akut

Library

Workflow

Publication

Submission

Review

Copyediting

Production

Submission Files

 Search

 2117	(KIRIM CDK) NASKAH LENGKAP) EFEKTIVITAS CITICOLINE SEBAGAI TERAPI GANGGUAN KOGNITIF PADA STROKE ISKEMIK AKUT.docx	16 July 2023	Article Text
--	---	--------------	--------------

Download All Files

EFEKTIVITAS CITICOLINE SEBAGAI TERAPI GANGGUAN KOGNITIF PADA
STROKE ISKEMIK AKUT

dr.Lothar Matheus Manson Vanende Silalahi, M.Sc, Sp.N^{1,2}, dr.Pradita Sri Mitasari,
M.Med.Sc, Sp.PK¹

¹Dosen Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Duta Wacana

²Bagian Neurologi Rumah Sakit Siloam Yogyakarta

Email: lothar@staff.ukdw.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Gangguan kognitif sering muncul pada kasus stroke fase akut. Gangguan kognitif pada stroke iskemik akut berhubungan dengan disabilitas, luaran fungsional buruk dan mortalitas sehingga memerlukan tatalaksana yang efektif. Citicoline adalah salah satu farmakoterapi yang sering digunakan pada kasus gangguan pada sistem saraf pusat. **Tujuan:** Studi ini bertujuan untuk mencari bukti efektivitas citicoline sebagai terapi gangguan kognitif pada stroke iskemik akut. **Metode:** Dilakukan pencarian dan penyaringan studi dalam bentuk kajian sistematis dan meta analisis dari studi *randomized controlled trial* pada *database* PubMed, Cochrane dan Google Scholar. Dari 518 artikel dilakukan penyaringan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 3 artikel yang dilakukan telaah. **Hasil:** Kajian oleh Cano-Cuenca, dkk. (2015) mendapatkan bahwa citicoline berhubungan dengan skor *Mini-Mental Stase Examination* (MMSE) >25 pada 12 minggu. Kajian oleh Pinzon & Asanyi (2018) mendapatkan penggunaan citicoline dapat mencegah gangguan kognitif pada usia 6 dan 12 bulan karena memiliki fungsi atensi dan orientasi temporal yang lebih baik. Kajian oleh Bonvicini, dkk. (2022) mendapatkan bahwa citicoline berhubungan dengan luaran kognitif yang baik yang diukur menggunakan *Global Cognitive Impairment*. **Simpulan:** Citicoline efektif sebagai terapi gangguan kognitif pada stroke iskemik akut.

Kata kunci: citicoline, stroke, kognitif

EFFECTIVENESS OF CITICOLINE AS THERAPY OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN
ACUTE ISCHEMIC STROKE

dr.Lothar Matheus Manson Vanende Silalahi, M.Sc, Sp.N^{1,2}, dr.Pradita Sri Mitasari,
M.Med.Sc, Sp.PK¹

¹Lecturer, Duta Wacana Christian University

²Neurology Department Siloam Hospitals Yogyakarta

Email: lothar@staff.ukdw.ac.id

ABSTRACT

Background: Cognitive impairment may be seen in acute phase of stroke. Cognitive impairment in acute ischemic stroke is associated with disability, poor functional outcome, and mortality, so it requires effective management. Citicoline is one of pharmacotherapy that is often used in central nervous system disorders. **Aim:** To evaluate the effectiveness of citicoline as a treatment for cognitive impairment in acute ischemic stroke in current evidence. **Methods:** Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials were searched in PubMed, Cochrane and Google Scholar databases. Of the 518 articles screened according to inclusion and exclusion criteria, 3 articles were reviewed. **Results:** Study by Cano-Cuenca, *et al.* (2015) found that citicoline was associated with a Mini-Mental Stage Examination (MMSE) score of >25 at 12 weeks. A study by Pinzon & Asanyi (2018) found that the use of citicoline can prevent cognitive impairment at 6 and 12 months especially in attention and temporal orientation. The study by 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.

Keywords: citicoline, cognitive, stroke

PENDAHULUAN

Stroke berada pada urutan ketiga penyebab kematian dan berperan dalam disabilitas fisik maupun kognisi.¹ Gangguan kognitif adalah komplikasi stroke yang sering terjadi dan dapat meningkatkan disabilitas.² Meskipun begitu, gangguan kognitif pada stroke iskemik sering terabaikan dibandingkan dengan defisit neurologis lain.¹ Gangguan kognitif pada stroke perlu mendapatkan perhatian karena menjadi beban secara sosial bagi penderita, ekonomi maupun kesehatan dalam negara.³

Gangguan kognitif sering muncul pada 59-88 % kasus stroke fase akut. Gangguan kognitif yang terdeteksi setelah stroke telah terbukti berhubungan dengan luaran fungsional dan kognitif yang menurun pada jangka Panjang.² Gangguan kognitif pada stroke juga berhubungan dengan rekurensi stroke dan mortalitas sehingga deteksi dan tatalaksana gangguan kognitif pada stroke akut sangat penting.⁴

Citicoline merupakan salah satu pilihan farmakoterapi yang banyak digunakan pada gangguan sistem saraf pusat termasuk stroke. Citicoline memiliki efek neuroproteksi karena dapat menstimulasi regenerasi membran sel neuron dan mempengaruhi kadar neurotransmitter tertentu pada sinaps terutama neurotransmitter serotonin dan dopamine.^{5,6}

Banyak studi telah membuktikan bahwa penggunaan citicoline mampu memperbaiki luaran defisit neurologis stroke iskemik akut tetapi kebanyakan pengukuran yang digunakan adalah dengan menggunakan skor *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) yang dominan diukur adalah fungsi motorik dan sensorik.^{6,7}

Laporan kasus berbasis bukti ini berupaya untuk mengetahui bagaimana efektivitas terapi citicoline terhadap gangguan kognitif yang terjadi pada stroke iskemik akut.

SKENARIO KLINIS

Pasien wanita, 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 2 arah tetapi lupa mengenali keluarganya dan tidak bisa mengetahui waktu dan lokasi tinggal. Dari anamnesis juga disangkal adanya benturan kepala, demam, mual, muntah dan kejang. Pasien memiliki riwayat diabetes dan hipertensi tetapi tidak kontrol secara teratur.

Pada pemeriksaan fisik, kesadaran secara kualitatif *compos mentis*. Pemeriksaan tanda vital didapatkan hipertensi dengan hasil 175/85 mmHg. Pemeriksaan neurologis nervus kranialis dan ekstremitas dalam batas normal. Pemeriksaan skrining fungsi luhur didapatkan skor MMSE 22 dan *Montreal Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia (MoCA-Ina) 20, dengan domain yang terutama mengalami gangguan adalah memori dan orientasi.

Pada pemeriksaan laboratorium darah didapatkan glukosa darah sewaktu 130 mg/dL dengan status glikemik yang 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). Pemeriksaan *x-ray* dada didapatkan kardiomegali dan *CT scan* kepala tidak didapatkan adanya gambaran perdarahan maupun infark. MRI kepala tanpa kontras didapatkan gambaran iskemia pada temporoparietal sinistra. Kami pertimbangkan pemberian citicoline sebagai terapi kondisi neurokognitif pada 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 yang dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Formulasi PICO dalam pencarian bukti

<i>Population</i>	subjek stroke iskemik akut dengan gangguan kognitif
<i>Intervention</i>	studi yang menilai penggunaan terapi citicoline
<i>Comparison</i>	dibandingkan dengan plasebo, terapi standar atau intervensi lain
<i>Outcome</i>	fungsi kognitif dengan <i>tools</i> pengukuran kognitif yang tervalidasi

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 yang digunakan adalah “citicoline”, “stroke”, “cognitive” dengan menggunakan *Boolean AND* dan *OR*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian dapat dilihat pada Tabel 2. Penyaringan hasil pencarian dilakukan untuk menemukan studi yang meneliti bagaimana penggunaan citicoline terhadap luaran pada pasien yang mengalami gangguan kognitif pada stroke iskemik akut.

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	stroke in Title Abstract Keyword AND citicoline in Title Abstract Keyword AND cognitive in Title Abstract Keyword	16
Google Scholar	Stroke and Citicoline and Cognitive	489

Kriteria Eligibilitas

Kriteria Inklusi:

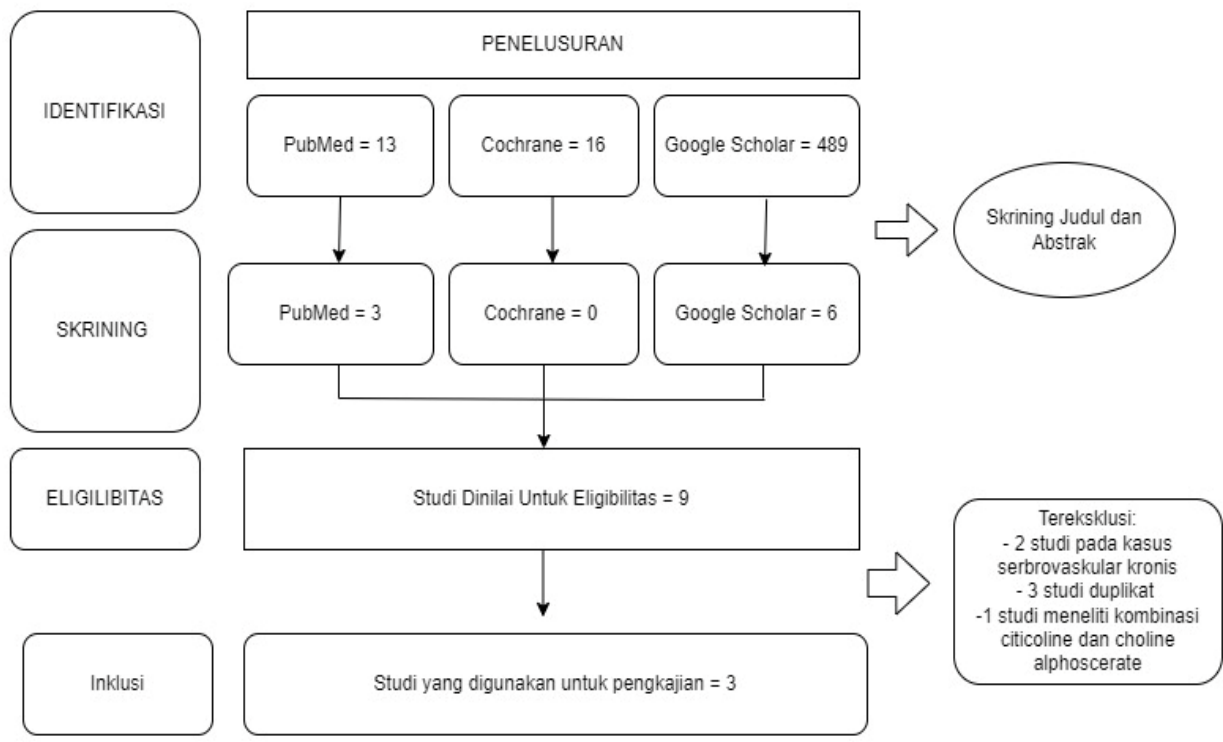
- Studi citicoline pada gangguan kognitif pada stroke
- Studi pada kasus stroke iskemik
- Desain kajian sistematis dan meta analisis dari *randomized controlled trial*

Kriteria Eksklusi:

- Studi pada 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 dilakukan pada tanggal 20 Mei 2023 dengan didapatkan total 518 artikel untuk kemudian dilakukan skrining judul dan abstrak serta penilain kelayakan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Didapatkan total 9 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari total 9 artikel, 3 diantaranya duplikat dan 3 artikel dieksklusi karena meneliti pada gangguan serebrovaskular kronis (2 artikel) dan meneliti kombinasi citicoline dan choline alphoscreate (1 studi) sehingga pada tahap akhir didapatkan total 3 artikel yang dinklusi.



Gambar 1. Alur Penelusuran Bukti dan Seleksi

HASIL

Telaah Kritis

Telaah kritis untuk artikel yang telah diinklusi dilakukan dengan panduan *checklist Critical Appraisal Skill Program* untuk kajian sistematis. Berdasarkan panduan ini penilaian telaah kritis kajian sistematik dilakukan dengan melakukan penilaian pada:

- a. Validitas

Tabel 3. Validitas Studi

Poin	Cano-Cuenca, dkk (2015)	Pinzon & Sanyasi, (2018)	Bonvicini, dkk (2023)
Apakah pertanyaan kajian tersaji dengan jelas dan terarah/fokus	Ya. Populasi dan intervensi tersaji dengan jelas dan detail. Luaran juga diukur dengan <i>tools</i> kognitif yang jelas	Ya. Populasi dan intervensi tersaji dengan jelas. Luaran studi yang dilibatkan juga terukur dengan jelas.	Ya. Populasi, intervensi dan luaran studi sudah tersaji dengan 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 dengan menggunakan Jadad <i>Score</i> dengan hasil Jadad skor menunjukkan bukti yang baik (skor = 5)	Ya. Dilakukan penilaian telaah kualitas studi dengan menggunakan Jadad <i>Score</i> dengan hasil Jadad skor menunjukkan bukti yang baik (skor = 5)	Ya. Dilakukan penilaian telaah kualitas studi dengan 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 citicoline, lama pemberian, alat ukur parameter luaran	Ya. Semua hasil dipaparkan dengan jelas antar studi mengenai penulis, populasi dosis citicoline, lama pemberian, alat ukur parameter luaran	Ya. Semua hasil dipaparkan dengan jelas antar studi mengenai penulis, populasi dosis citicoline, lama pemberian, alat ukur parameter luaran

b. Hasil/*Importance*

Tabel 4. Hasil Studi

Poin	Cano-Cuenca, dkk (2015)	Pinzon & Sanyasi, (2018)	Bonvicini, dkk (2023)
Apakah hasil secara keseluruhan dari kajian sistematis?	Citicoline meningkatkan presentase dari pasien yang hasil MMSE >25	Pasien yang diterapi dengan citicoline memiliki luaran fungsi eksekutif lebih	Pasien paska stroke iskemik akut yang diterpai citicoline mengalami

	walaupun belum diketahui apakah tergantung dengan dosis, tetapi tidak dicantumkan bagaimana kemaknaan statistik hasil ini	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.	peningkatan yang signifikan terhadap fungsi kognitif selama <i>follow up</i> tanpa menampilkan hasil kemaknaan statistik
Seberapa presisi hasilnya?	Dijelaskan bahwa citicoline kemungkinan dapat meningkatkan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut	Dijelaskan bahwa citicoline dapat mencegah gangguan kognitif paska stroke dengan mencantumkan secara detail interval kepercayaan	Penulis menunjukkan bahwa meskipun hasil studi citicoline terhadap fungsi kognitif signifikan tetapi kualitas studi masih dalam kategori rendah dan ada kemungkinan bias

c. Penerapan/*Applicability*

Tabel 5. Penerapan Studi

Poin	Cano-Cuenca, dkk (2015)	Pinzon & Sanyasi, (2018)	Bonvicini, dkk (2023)
Dapatkah hasilnya diterapkan pada populasi lokal?	Ya. Hasil dari penelitian dapat diterapkan pada populasi setempat tempat saya berpraktik	Ya. Hasil dari penelitian dapat diterapkan pada populasi setempat tempat saya berpraktik	Ya. Hasil dari penelitian dapat diterapkan pada populasi setempat 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 dengan citicoline dan pembanding	Tidak dijelaskan secara spesifik dan detail terkait dengan efek samping dari citicoline	Tidak dijelaskan secara spesifik bagaimana efek samping citicoline yang dipakai dalam studi

DISKUSI

Banyak faktor yang berkontribusi terhadap terjadinya gangguan kognitif pada stroke iskemik akut.⁸ Lokasi dan luas iskemia, kondisi metabolik dan komorbid saat stroke berkontribusi pada timbulnya gangguan kognitif pada stroke iskemik akut.⁹ Pasien dengan lesi pada korteks akan cenderung berisiko mengalami gangguan kognitif karena pada korteks terdapat sirkuit frontal-subkortikal yang berperan dalam fungsi kognitif terutama memori dan eksekutif.³ Kondisi komorbid yang turut berkontribusi terhadap terjadinya gangguan kognitif pada stroke iskemik akut antara lain usia, diabetes melitus dan hipertensi.⁸

Pada kondisi stroke akut terjadi gangguan unit neurovaskular seperti neuron, astrosit, perisit, mikroglia dan pembuluh darah. Gangguan pada unit neurovaskular ini yang akan mengganggu integrasi antar neuron dan menimbulkan gangguan fungsi kognitif.⁹ Derajat keparahan gangguan kognitif yang terjadi sangat bergantung pada kapasitas cadangan otak (*brain reserve*) dan resiliensi otak (*brain resilience*) masing-masing individu.⁹ Cadangan otak (*brain reserve*) adalah perbedaan antara derajat kerusakan otak yang terlihat dibandingkan dengan manifestasi klinis yang terjadi. Resiliensi otak (*brain resilience*) adalah kapasitas otak dalam menerima dan mengkompensasi derajat kerusakan otak dan memitigasi efek kerusakan.⁹

Berdasarkan hasil pencarian, studi yang mempelajari efek citicoline pada stroke iskemik akut yang mengalami gangguan kognitif bervariasi dalam hal dosis yang digunakan, durasi pengobatan dan luaran kognitif yang dinilai. Kajian oleh Cano-Cuenca dkk., (2015)

mendapatkan penelitian yang menggunakan dosis citicoline 500 mg, 1000 mg dan 2000 mg per hari dengan durasi *follow up* adalah 12 minggu. Luaran yang dinilai adalah dengan menggunakan MMSE. Studi ini mendapatkan bahwa penggunaan dosis citicoline 500 mg dan 2000 mg per hari berhubungan dengan luaran kognitif baik berupa skor MMSE>25 tetapi luaran tersebut tidak didapatkan pada dosis citicoline 1000 mg. Luaran kognitif berdasarkan studi itu disimpulkan tidak bergantung dan dipengaruhi oleh dosis citicoline.¹⁰ Pada kajian ini tidak dijelaskan detail hasil perhitungan dan kemaknaan statistik penggunaan citicoline dengan luaran MMSE.

Kajian oleh Pinzon & Asanyi (2018) mendapatkan studi yang meneliti penggunaan dosis citicoline 1000 mg/hari dengan durasi *follow up* adalah pada 6 dan 12 bulan. Kesimpulan dari studi didapatkan bahwa penggunaan citicoline dapat mencegah gangguan kognitif pada usia 6 dan 12 bulan karena didapatkan memiliki fungsi atensi dan orientasi temporal yang lebih baik. Pada studi tersebut fungsi atensi diukur dengan 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 dengan 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 yang lebih baik ditandai dengan OR 1,78 (p=0,042) pada 6 bulan dan OR 2,155 (p=0,045) pada bulan 12 setelah terapi.

Kajian oleh Bonvicini dkk. (2022) mendapatkan penelitian yang menggunakan dosis citicoline 1000 mg/hari dengan durasi *follow up* 1 dan 6 bulan, 1 tahun dan 2 tahun. Didapatkan bahwa dengan menggunakan dosis citicoline 1000 mg/hari didapatkan luaran kognitif yang baik yang pengukurannya menggunakan *Global Cognitive Impairment*.¹¹ Pada kajian ini juga tidak dijelaskan detail hasil perhitungan dan kemaknaan statistik penggunaan citicoline dengan luaran MMSE.

Dari ketiga kajian tersebut secara umum didapatkan penggunaan 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, durasi *follow up* dan penggunaan citicoline dan pengukuran luaran kognitif yang digunakan. Domain kognitif yang mengalami perbaikan dengan penggunaan citicoline juga kurang dianalisis dengan spesifik. Studi yang didapatkan juga masih terbatas dalam menyajikan profil keamanan penggunaan citicoline.

SIMPULAN

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

Rekomendasi

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

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* **55**, 179–185 (2021).
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* **23**, (2023).
3. Pinzon, R. T. & Anggraini, C. *The Predictor Factors of Cognitive Disorders Thirty Days Post Mild-Moderate Ischemic Stroke*. (2018).
4. Li, J. *et al.* Association Between Early Cognitive Impairment and Midterm Functional Outcomes Among Chinese Acute Ischemic Stroke Patients: A Longitudinal Study. *Front Neurol* **11**, (2020).
5. Agarwal, S. & Patel, B. M. 2017 Is Aura of Citicoline Faded Out Systemic Review. *Indian J Pharmacol*. **49**, 4–9 (2017).
6. Jasielski, P. *et al.* Application of citicoline in neurological disorders: A systematic review. *Nutrients* vol. 12 1–20 Preprint at <https://doi.org/10.3390/nu12103113> (2020).
7. Premi, E. *et al.* Citicoline Treatment in Acute Ischemic Stroke: A Randomized, Single-Blind TMS Study. *Front Neurol* **13**, (2022).
8. Mohd Zulkifly, M. F., Ghazali, S. E., Che Din, N., Singh, D. K. A. & Subramaniam, P. A Review of Risk Factors for Cognitive Impairment in Stroke Survivors. *Scientific World Journal* vol. 2016 Preprint at <https://doi.org/10.1155/2016/3456943> (2016).
9. El Husseini, N. *et al.* Cognitive Impairment After Ischemic and Hemorrhagic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* vol. 54 e272–e291 Preprint at <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000430> (2023).
10. Cano-Cuenca, N., Solís-García del Pozo, J. & Jordán, J. CITICOLINE EFFICIENCY ON COGNITIVE FUNCTION: A SYSTEMATIC REVIEW. *Journal of Aging Research and Lifestyle* 1–12 (2015) doi:10.14283/jarcp.2015.79.
11. 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* vol. 15 Preprint at <https://doi.org/10.3390/nu15020386> (2023).

Reviewer's Attachments

[Q Search](#)

No Files

Revisions

[Q Search](#)

[Upload File](#)

<p>▶ 2463 0723-11DAR.EFEKTIVITAS CITICOLINE SEBAGAI TERAPI GANGGUAN KOGNITIF STROKE ISKEMIK AKUT_Lohtar MMV Silalahi edit.docx</p>	<p>22 August 2023</p>	<p>Article Text</p>
---	-----------------------	---------------------

Review Discussions

[Add discussion](#)

Name	From	Last Reply	Replies	Closed
<p>[Revisi 1] 0723-11DAR.EFEKTIVITAS CITICOLINE SEBAGAI TERAPI GANGGUAN KOGNITIF STROKE ISKEMIK AKUT_Lohtar MMV Silalahi</p>	<p>ditaarccinirmala</p>	<p>-</p>	<p>0</p>	<input type="checkbox"/>
	<p>22-08-2023 11:07</p>			

[Revisi 1] 0723-11DAR.EFEKTIVITAS CITICOLINE SEBAGAI TERAPI GANGGUAN KOGNITIF ×

STROKE ISKEMIK AKUT_Lothar MMV Silalahi

Participants

- Budi Riyanto (budiriyanto)
- Dita Arccinirmala (ditaarccinirmala)
- Lothar Matheus Manson Vanende Silalahi (lothar)

Messages

Note	From
<p>Yth. Bapak/Ibu Dokter</p> <p>Bersama ini kami sampaikan naskah hasil review dari tim redaksi dengan beberapa catatan koreksi.</p> <p>Mohon kiranya dapat diperbaiki sesuai catatan koreksi dari Redaksi pada artikel berikut.</p> <p>Kalimat/kata hasil perbaikan, harap dikasih high light untuk memudahkan proses review ulang.</p> <p>File artikel hasil perbaikan, mohon dilampirkan pada link artikel yang sama di www.cdkjournal.com, yaitu pada bagian Add Discussion.</p> <p>Demikian, terima kasih.</p> <p>Redaksi CDK.</p>	<p>ditaarccinirmala</p> <p>22-08-2023 11:07</p>

Efektivitas Citicoline sebagai Terapi Gangguan Kognitif pada Stroke Iskemik Akut

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

Email: lothar@staff.ukdw.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Gangguan kognitif pada stroke iskemik akut berhubungan dengan disabilitas, luaran fungsional buruk dan mortalitas sehingga memerlukan tatalaksana yang efektif. Citicoline adalah salah satu farmakoterapi yang sering digunakan pada kasus gangguan susunan saraf pusat. **Tujuan:** 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, dkk. (2015) mendapatkan bahwa citicoline berhubungan dengan skor *Mini-Mental Stase 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, dkk. (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, stroke, kognitif

EFFECTIVENESS OF CITICOLINE AS THERAPY OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

dr.Lothar Matheus Manson Vanende Silalahi, M.Sc, Sp.N^{1,2}, dr.Pradita Sri Mitasari,
M.Med.Sc, Sp.PK¹

¹Lecturer, Duta Wacana Christian University

²Neurology Department Siloam Hospitals Yogyakarta

Email: lothar@staff.ukdw.ac.id

ABSTRACT

Background: Cognitive impairment in acute ischemic stroke is associated with disability, poor functional outcome, and mortality, it requires effective management. Citicoline is one of pharmacotherapy that is often used for central nervous system disorders. **Aim:** To evaluate current evidence of 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 Stage 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.

Keywords: citicoline, cognitive, stroke

PENDAHULUAN

Stroke berada pada urutan ketiga penyebab kematian dan berperan dalam disabilitas fisik maupun 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, maupun masyarakat dan negara.³

Gangguan kognitif muncul pada 59-88 % kasus stroke fase akut(ref ?). 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 tatalaksana gangguan kognitif pada stroke akut sangat penting.⁴

Citicoline merupakan salah satu pilihan farmakoterapi yang banyak digunakan pada gangguan sistem saraf pusat termasuk stroke. Citicoline memiliki efek neuroproteksi karena dapat menstimulasi regenerasi membran sel neuron dan memengaruhi kadar neurotransmitter pada sinaps terutama serotonin dan dopamin.^{5,6} Banyak 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 yang terjadi pada stroke iskemik akut.

SKENARIO KLINIS

Wanita 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 2 arah tetapi lupa mengenali keluarganya dan 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-Ina) 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 adanya gambaran perdarahan maupun infark. MRI kepala tanpa kontras mendapatkan gambaran iskemia di temporoparietal sinistra. Kami pertimbangkan pemberian citicoline untuk terapi 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).

Tabel 1. Formulasi PICO

<i>Population</i>	subjek stroke iskemik akut dengan gangguan kognitif
<i>Intervention</i>	studi yang menilai penggunaan terapi citicoline
<i>Comparison</i>	dibandingkan dengan plasebo, terapi standar atau intervensi lain
<i>Outcome</i>	fungsi kognitif dengan <i>tools</i> pengukuran kognitif yang tervalidasi

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.

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	stroke in Title Abstract Keyword AND citicoline in Title Abstract Keyword AND cognitive in Title Abstract Keyword	16
Google Scholar	Stroke and Citicoline and Cognitive	489

Kriteria Eligibilitas

Kriteria Inklusi:

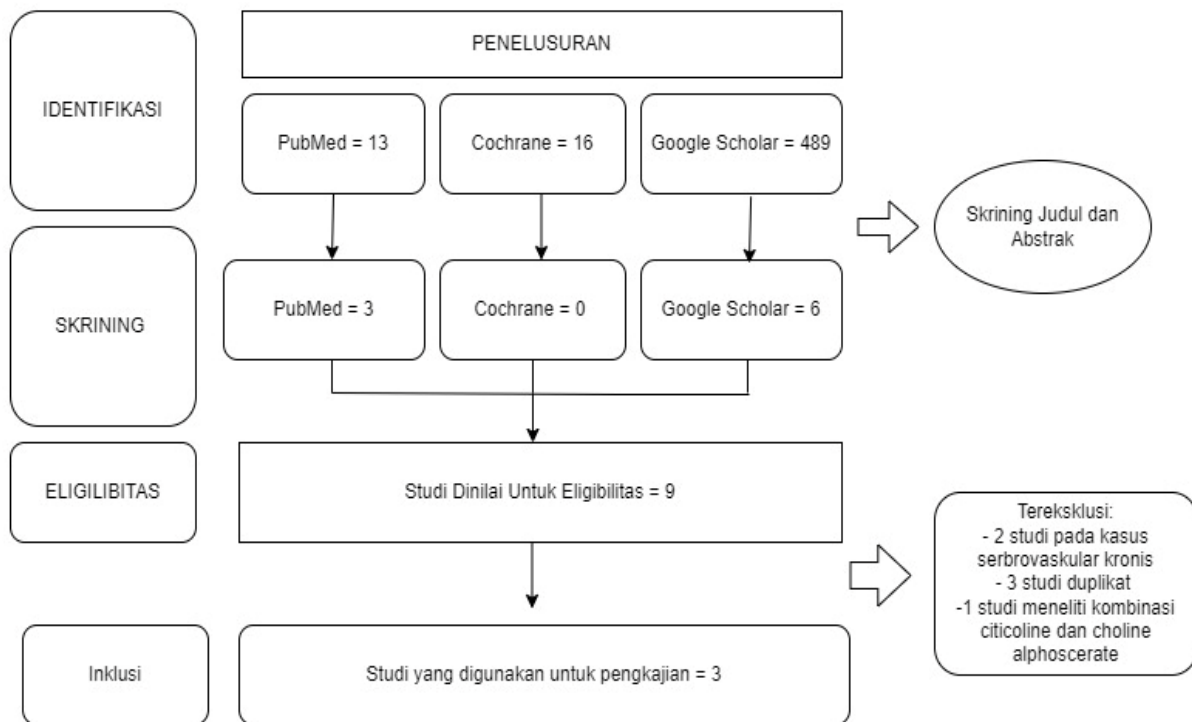
- Studi citicoline pada gangguan kognitif pada stroke
- Studi kasus stroke iskemik
- Desain kajian sistematis dan meta analisis dari *randomized controlled trial*

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 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 alphoscreate (1 studi); pada tahap akhir didapatkan total 3 artikel.



Gambar 1. Alur Penelusuran Bukti dan Seleksi

HASIL

Telaah Kritis

Telaah kritis artikel yang diinklusi dilakukan sesuai panduan *checklist Critical Appraisal Skill Program* untuk kajian sistematis (ref ?). Berdasarkan panduan ini enilaian telaah kritis kajian sistematik menilai :

a. Validitas

Tabel 3. Validitas Studi

Poin	Cano-Cuenca, dkk (2015)	Pinzon & Sanyasi, (2018)	Bonvicini, dkk (2023)
Apakah pertanyaan kajian tersaji dengan jelas dan terarah/fokus	Ya. Populasi dan intervensi tersaji dengan jelas dan detail. Luaran juga diukur dengan <i>tools</i> kognitif yang jelas	Ya. Populasi dan intervensi tersaji dengan jelas. Luaran studi juga terukur dengan jelas.	Ya. Populasi, intervensi dan luaran studi sudah tersaji dengan jelas
Apakah penulis mencari artikel/studi yang tepat	Ya. Studi yang dipilih adalah <i>double-blind</i>	Ya. Studi yang dipilih adalah <i>randomized-controlled trial</i>	Ya. Studi yang dipilih adalah <i>clinical trial</i>

	<i>placebo-controlled</i> dengan randomisasi		<i>atau 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 Jadad <i>Score</i> dengan hasil skor menunjukkan bukti yang baik (skor = 5)	Ya. Dilakukan penilaian telaah kualitas studi menggunakan Jadad <i>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 citicoline, lama pemberian, alat ukur parameter luaran	Ya. Semua hasil dipaparkan dengan jelas antar studi mengenai penulis, populasi, dosis citicoline, lama pemberian, alat ukur parameter luaran	Ya. Semua hasil dipaparkan dengan jelas antar studi mengenai penulis, populasi, dosis citicoline, lama pemberian, alat ukur parameter luaran

b. Hasil/Importance

Tabel 4. Hasil Studi

Poin	Cano-Cuenca, dkk (2015)	Pinzon & Sanyasi, (2018)	Bonvicini, dkk (2023)
Apa hasil keseluruhan dari kajian sistematis?	Citicoline meningkatkan presentase pasien yang hasil MMSE >25 walaupun belum diketahui apakah	Pasien yang diterapi dengan citicoline memiliki luaran fungsi eksekutif lebih baik pada 6 bulan (OR: 1,621, p: 0,027)	Pasien pasca stroke iskemik akut yang diterapi citicoline mengalami peningkatan signifikan fungsi

	tergantung dengan dosis, tetapi tidak dicantumkan bagaimana kemaknaan statistik hasil ini	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.	kognitif selama <i>follow up</i> tanpa kemaknaan statistik
Seberapa presisi hasilnya?	Dijelaskan bahwa citicoline mungkin dapat meningkatkan fungsi kognitif pasien stroke iskemik akut	Dijelaskan bahwa citicoline dapat mencegah gangguan kognitif pasca stroke dengan detail interval kepercayaan	Meskipun hasil studi citicoline terhadap fungsi kognitif signifikan tetapi kualitas studi masih kategori rendah dan ada kemungkinan <i>bias</i>

c. Penerapan/*Applicability*

Tabel 5. Penerapan Studi

Poin	Cano-Cuenca, dkk (2015)	Pinzon & Sanyasi, (2018)	Bonvicini, dkk (2023)
Dapatkah hasilnya diterapkan pada populasi lokal?	Ya. Hasil penelitian dapat diterapkan pada populasi setempat tempat saya berpraktik	Ya. Hasil penelitian dapat diterapkan pada populasi setempat tempat saya berpraktik	Ya. Hasil penelitian dapat diterapkan pada populasi setempat 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 dengan citicoline dan pembanding	Tidak dijelaskan secara spesifik dan detail terkait dengan efek samping citicoline	Tidak dijelaskan secara spesifik efek samping citicoline
---	---	--	--

DISKUSI

Banyak faktor yang berkontribusi terhadap terjadinya gangguan kognitif pada stroke iskemik akut.⁸ Lokasi dan luas iskemia, kondisi metabolik dan komorbid saat stroke berkontribusi pada timbulnya gangguan kognitif pada stroke iskemik akut.⁹ Pasien dengan lesi korteks akan cenderung berisiko mengalami gangguan kognitif karena pada korteks terdapat sirkuit frontal-subkortikal yang berperan terutama untuk memori dan eksekutif.³ Kondisi komorbid yang turut berkontribusi terhadap risiko gangguan kognitif pada stroke iskemik akut antara lain usia, diabetes melitus dan hipertensi.⁸

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.⁹ Derajat keparahan gangguan kognitif sangat bergantung pada kapasitas cadangan otak (*brain reserve*) dan resiliensi otak (*brain resilience*) masing-masing individu.⁹ Cadangan otak (*brain reserve*) adalah perbedaan antara derajat kerusakan otak yang terlihat dibandingkan dengan manifestasi klinis yang terjadi. Resiliensi otak (*brain resilience*) adalah kapasitas otak dalam menerima dan mengkompensasi derajat kerusakan otak dan memitigasi efek kerusakan.⁹

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 dkk., (2015) (ref ?) mendapatkan penelitian yang menggunakan dosis citicoline 500 mg, 1000 mg dan 2000 mg per hari dengan durasi *follow up* 12 minggu. Luaran dinilai menggunakan MMSE. Studi ini mendapatkan bahwa dosis citicoline 500 mg dan 2000 mg per hari berhubungan dengan luaran kognitif baik berupa skor MMSE > 25 tetapi luaran tersebut tidak didapatkan pada dosis citicoline 1000 mg. Luaran kognitif berdasarkan studi itu disimpulkan tidak bergantung dan dipengaruhi oleh dosis citicoline.¹⁰

Pada kajian ini tidak dijelaskan detail hasil perhitungan dan kemaknaan statistik penggunaan citicoline dengan luaran MMSE.

Kajian Pinzon dan Asanyi (2018) (ref ?) mendapatkan studi yang meneliti penggunaan dosis citicoline 1000 mg/hari dengan durasi *follow up* 6 dan 12 bulan. Simpulan studi adalah bahwa citicoline dapat mencegah gangguan kognitif pada usia 6 dan 12 bulan (??) 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 bulan 12 setelah terapi.

Kajian Bonvicini dkk. (2022) (ref ?) mendapatkan penelitian menggunakan dosis citicoline 1000 mg/hari dengan durasi *follow up* 1 dan 6 bulan, 1 tahun dan 2 tahun. Didapatkan bahwa dengan citicoline 1000 mg/hari didapatkan luaran kognitif yang baik diukur menggunakan *Global Cognitive Impairment*.¹¹ 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* dan 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**:179–185.
2. Droś J, Kowalska K, Pasińska P, Klimkowicz-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**:pp ??.
3. Pinzon RT, Anggraini C. *The Predictor Factors of Cognitive Disorders Thirty Days Post Mild-Moderate Ischemic Stroke*. (2018). nama majalah ?? vol ?? pp ??
4. Li J. *et al*. Association Between Early Cognitive Impairment and Midterm Functional Outcomes Among Chinese Acute Ischemic Stroke Patients: A Longitudinal Study. *Front Neurol* 2020;**11** pp /??
5. Agarwal S, Patel BM. Is Aura of Citicoline Faded Out Systemic Review. *Indian J Pharmacol*. 2017;**49**:4–9
6. Jasielski P. *et al*. Application of citicoline in neurological disorders: A systematic review. *Nutrients tahun ?* 12: 1–20 Preprint at <https://doi.org/10.3390/nu12103113> (2020).
7. Premi E. *et al*. Citicoline Treatment in Acute Ischemic Stroke: A Randomized, Single-Blind TMS Study. *Front Neurol* 2022;**13**:pp ?
8. 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 vol pp ? Preprint at <https://doi.org/10.1155/2016/3456943>
9. El Husseini N. *et al*. Cognitive Impairment After Ischemic and Hemorrhagic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 202;**354**:e272–e291 Preprint at <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000430> ().
10. Cano-Cuenca N., Solís-García del Pozo J, Jordán J. Citicoline efficiency on cognitive function:: a systematic review. *J Aging Res Lifestyle* 2015; vol ? :1–12 doi:10.14283/jarcp.2015.79.
11. 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** :pp ??? Preprint at <https://doi.org/10.3390/nu15020386> ().

← Back to Submissions

Perbaiki Penulisan Artikel



Participants [Edit](#)

- Budi Riyanto (budiriyanto)
- Dita Arccinirmala (ditaarccinirmala)
- Lothar Matheus Manson Vanende Silalahi (lothar)

Messages

Note

Berikut sudah saya perbaiki sesuai dengan masukan editor. Yang direvisi sudah saya beri highlight kuning

📎 (revised) 0723-

[11DAR.EFEKTIVITAS+CITICOLINE+SEBAGAI+TERAPI+GANGGUAN+KOGNITIF+STROKE+ISKEMIK+AKUT_Lothar+MMV+Silalahi+edit.docx](#)

[Add Message](#)

Name	From	Status	Count	Action
[Revisi 1]_0723-11DAR.EFEKTIVITAS CITICOLINE SEBAGAI TERAPI GANGGUAN KOGNITIF STROKE JSKEMIK AKUT_Lothar MMV_Silalahi	ditaarccinirmala	-	0	<input type="checkbox"/>
Perbaiki Penulisan Artikel	lothar	-	0	<input type="checkbox"/>

Efektivitas Citicoline sebagai Terapi Gangguan Kognitif pada Stroke Iskemik Akut

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

Email: lothar@staff.ukdw.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Gangguan kognitif pada stroke iskemik akut berhubungan dengan disabilitas, luaran fungsional buruk dan mortalitas sehingga memerlukan tatalaksana yang efektif. Citicoline adalah salah satu farmakoterapi yang sering digunakan pada kasus gangguan susunan saraf pusat. **Tujuan:** 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, dkk. (2015) mendapatkan bahwa citicoline berhubungan dengan skor *Mini-Mental Stase 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, dkk. (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, stroke, kognitif

EFFECTIVENESS OF CITICOLINE AS THERAPY OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

dr.Lothar Matheus Manson Vanende Silalahi, M.Sc, Sp.N^{1,2}, dr.Pradita Sri Mitasari,
M.Med.Sc, Sp.PK¹

¹Lecturer, Duta Wacana Christian University

²Neurology Department Siloam Hospitals Yogyakarta

Email: lothar@staff.ukdw.ac.id

ABSTRACT

Background: Cognitive impairment in acute ischemic stroke is associated with disability, poor functional outcome, and mortality, it requires effective management. Citicoline is one of pharmacotherapy that is often used for central nervous system disorders. **Aim:** To evaluate current evidence of 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 Stage 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.

Keywords: citicoline, cognitive, stroke

PENDAHULUAN

Stroke berada pada urutan ketiga penyebab kematian dan berperan dalam disabilitas fisik maupun 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, maupun 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 tatalaksana gangguan kognitif pada stroke akut sangat penting.⁴

Citicoline merupakan salah satu pilihan farmakoterapi yang banyak digunakan pada gangguan sistem saraf pusat termasuk stroke. Citicoline memiliki efek neuroproteksi karena dapat menstimulasi regenerasi membran sel neuron dan memengaruhi kadar neurotransmitter pada sinaps terutama serotonin dan dopamin.^{5,6} Banyak 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 yang terjadi pada stroke iskemik akut.

SKENARIO KLINIS

Wanita 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 2 arah tetapi lupa mengenali keluarganya dan 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-Ina) 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 adanya gambaran perdarahan maupun infark. MRI kepala tanpa kontras mendapatkan gambaran iskemia di temporoparietal sinistra. Kami pertimbangkan pemberian citicoline untuk terapi 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).

Tabel 1. Formulasi PICO

<i>Population</i>	subjek stroke iskemik akut dengan gangguan kognitif
<i>Intervention</i>	studi yang menilai penggunaan terapi citicoline
<i>Comparison</i>	dibandingkan dengan plasebo, terapi standar atau intervensi lain
<i>Outcome</i>	fungsi kognitif dengan <i>tools</i> pengukuran kognitif yang tervalidasi

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.

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	stroke in Title Abstract Keyword AND citicoline in Title Abstract Keyword AND cognitive in Title Abstract Keyword	16
Google Scholar	Stroke and Citicoline and Cognitive	489

Kriteria Eligibilitas

Kriteria Inklusi:

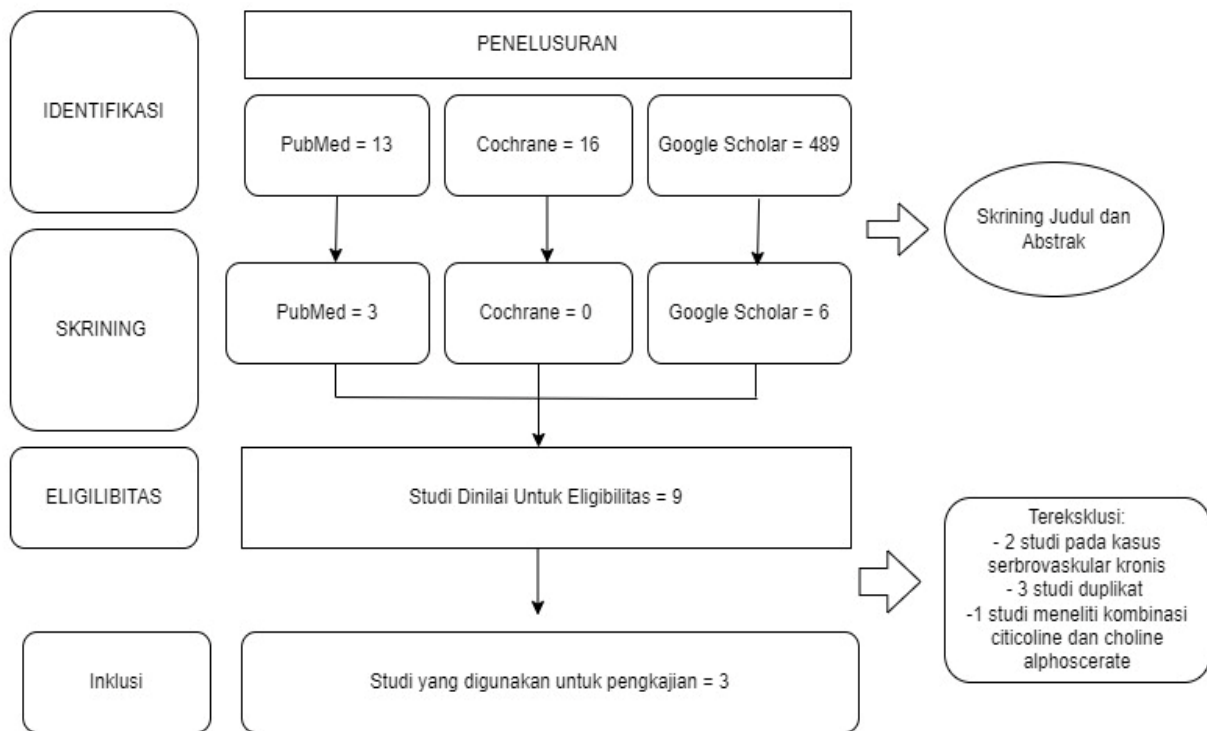
- Studi citicoline pada gangguan kognitif pada stroke
- Studi kasus stroke iskemik
- Desain kajian sistematis dan meta analisis dari *randomized controlled trial*

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 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 alphoscreate (1 studi); pada tahap akhir didapatkan total 3 artikel.



Gambar 1. Alur Penelusuran Bukti dan Seleksi

HASIL

Telaah Kritis

Telaah kritis artikel yang diinklusi dilakukan sesuai panduan *checklist Critical Appraisal Skill Program* untuk kajian sistematis.⁸ Berdasarkan panduan ini penilaian telaah kritis kajian sistematis menilai :

d. Validitas

Tabel 3. Validitas Studi

Poin	Cano-Cuenca, dkk (2015)	Pinzon & Sanyasi, (2018)	Bonvicini, dkk (2023)
Apakah pertanyaan kajian tersaji dengan jelas dan terarah/fokus	Ya. Populasi dan intervensi tersaji dengan jelas dan detail. Luaran juga diukur dengan <i>tools</i> kognitif yang jelas	Ya. Populasi dan intervensi tersaji dengan jelas. Luaran studi juga terukur dengan jelas.	Ya. Populasi, intervensi dan luaran studi sudah tersaji dengan 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 Jadad <i>Score</i> dengan hasil skor menunjukkan bukti yang baik (skor = 5)	Ya. Dilakukan penilaian telaah kualitas studi menggunakan Jadad <i>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 citicoline, lama pemberian, alat ukur parameter luaran	Ya. Semua hasil dipaparkan dengan jelas antar studi mengenai penulis, populasi, dosis citicoline, lama pemberian, alat ukur parameter luaran	Ya. Semua hasil dipaparkan dengan jelas antar studi mengenai penulis, populasi, dosis citicoline, lama pemberian, alat ukur parameter luaran

e. Hasil/Importance

Tabel 4. Hasil Studi

Poin	Cano-Cuenca, dkk (2015)	Pinzon & Sanyasi, (2018)	Bonvicini, dkk (2023)
Apa hasil keseluruhan dari kajian sistematis?	Citicoline meningkatkan presentase pasien yang hasil MMSE >25	Pasien yang diterapi dengan citicoline memiliki luaran fungsi eksekutif lebih	Pasien pasca stroke iskemik akut yang diterapi citicoline mengalami

	walaupun belum diketahui apakah tergantung dengan dosis, tetapi tidak dicantumkan bagaimana kemaknaan statistik hasil ini	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.	peningkatan signifikan fungsi kognitif selama <i>follow up</i> tanpa kemaknaan statistik
Seberapa presisi hasilnya?	Dijelaskan bahwa citicoline mungkin dapat meningkatkan fungsi kognitif pasien stroke iskemik akut	Dijelaskan bahwa citicoline dapat mencegah gangguan kognitif pasca stroke dengan detail interval kepercayaan	Meskipun hasil studi citicoline terhadap fungsi kognitif signifikan tetapi kualitas studi masih kategori rendah dan ada kemungkinan <i>bias</i>

f. Penerapan/*Applicability*

Tabel 5. Penerapan Studi

Poin	Cano-Cuenca, dkk (2015)	Pinzon & Sanyasi, (2018)	Bonvicini, dkk (2023)
Dapatkah hasilnya diterapkan pada populasi lokal?	Ya. Hasil penelitian dapat diterapkan pada populasi setempat tempat saya berpraktik	Ya. Hasil penelitian dapat diterapkan pada populasi setempat tempat saya berpraktik	Ya. Hasil penelitian dapat diterapkan pada populasi setempat tempat saya berpraktik
Apakah semua luaran penting dapat dipertimbangkan?	Luaran yang penting sudah dijabarkan dengan	Luaran yang penting sudah dijabarkan	Luaran yang penting sudah dijabarkan dengan

	lengkap dalam studi	dengan lengkap dalam studi	lengkap dalam studi
Apakah keuntungannya melebihi efek samping dan biaya?	Ya, dari hasil dijelaskan bahwa tidak terdapat efek samping yang signifikan berbeda antara dengan citicoline dan pembanding	Tidak dijelaskan secara spesifik dan detail terkait dengan efek samping citicoline	Tidak dijelaskan secara spesifik efek samping citicoline

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 dibandingkan dengan manifestasi klinis yang terjadi. Resiliensi otak (*brain resilience*) adalah kapasitas otak dalam menerima dan mengkompensasi derajat kerusakan otak dan memitigasi 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 dkk. (2015)¹¹ mendapatkan penelitian yang menggunakan dosis citicoline 500 mg, 1000 mg dan 2000 mg per hari dengan durasi *follow up* 12 minggu.¹¹ Luaran dinilai menggunakan MMSE. Studi ini mendapatkan bahwa dosis citicoline 500 mg dan 2000 mg per hari berhubungan dengan luaran kognitif baik berupa skor

MMSE>25 tetapi luaran tersebut tidak didapatkan pada dosis citicoline 1000 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)³ mendapatkan studi yang meneliti penggunaan dosis citicoline 1000 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 bulan 12 setelah terapi.

Kajian Bonvicini dkk. (2022)¹² mendapatkan penelitian menggunakan dosis citicoline 1000 mg/hari dengan durasi *follow up* 1 dan 6 bulan, 1 tahun dan 2 tahun. Didapatkan bahwa dengan citicoline 1000 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* dan 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**:179–185.
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. *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. *et al*. Application of citicoline in neurological disorders: A systematic review. *Nutrients* 2020;**12**: 1–20 Preprint at <https://doi.org/10.3390/nu12103113> (2020).
7. Premi E. *et al*. Citicoline Treatment in Acute Ischemic Stroke: A Randomized, Single-Blind TMS Study. *Front Neurol* 2022;**13**:915362
8. Harrison, J. K., Reid, J., Quinn, T. J. & Shenkin, S. D. Using quality assessment tools to critically appraise ageing research: A guide for clinicians. *Age and Ageing* vol. 46 359–365 Preprint at <https://doi.org/10.1093/ageing/afw223> (2017).
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* vol. 2016, Article ID 3456943, 16 pages, 2016 Preprint at <https://doi.org/10.1155/2016/3456943>
10. El Husseini N. *et al*. Cognitive Impairment After Ischemic and Hemorrhagic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 202;**354**:e272–e291 Preprint at <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000430> ()
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 Preprint at <https://doi.org/10.3390/nu15020386> ()

Workflow

Publication

Submission

Review

Copyediting

Production

Copyediting Discussions

Add discussion

Name	From	Last Reply	Replies	Closed
No Items				

Copyedited

Search

 2547	01 0723-11DAR.EFEKTIVITAS CITICOLINE SEBAGAI TERAPI GANGGUAN KOGNITIF STROKE ISKEMIK AKUT_Lothar MMV Silalahi final290823.docx	29 August 2023	Article Text
--	--	----------------	--------------

TELAAH KASUS BERBASIS BUKTI

Efektivitas Citicoline sebagai Terapi Gangguan Kognitif pada Stroke Iskemik Akut

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

Email: lothar@staff.ukdw.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Gangguan kognitif pada stroke iskemik akut berhubungan dengan disabilitas, luaran fungsional buruk dan mortalitas sehingga memerlukan tatalaksana yang efektif. Citicoline adalah salah satu farmakoterapi yang sering digunakan pada kasus gangguan susunan saraf pusat. **Tujuan:** 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, dkk. (2015) mendapatkan bahwa citicoline berhubungan dengan skor *Mini-Mental Stase 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, dkk. (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, stroke, kognitif

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. **Aim:** To evaluate current evidence of 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 Stage 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

PENDAHULUAN

Stroke berada pada urutan ketiga penyebab kematian dan berperan dalam disabilitas fisik maupun 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, maupun 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 tatalaksana 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 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 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 lupa mengenali keluarganya dan 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-Ina) 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 khlorida 100 mEq/L). Pada pemeriksaan *x-ray* dada didapatkan kardiomegali dan pada *CT scan* kepala tidak didapatkan gambaran perdarahan maupun 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).

Tabel 1. Formulasi PICO

<i>Population</i>	subjek stroke iskemik akut dengan gangguan kognitif
<i>Intervention</i>	studi yang menilai penggunaan terapi citicoline
<i>Comparison</i>	dibandingkan dengan plasebo, terapi standar atau intervensi lain
<i>Outcome</i>	fungsi kognitif dengan <i>tools</i> pengukuran kognitif yang tervalidasi

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.

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	stroke in Title Abstract Keyword AND citicoline in Title Abstract Keyword AND cognitive in Title Abstract Keyword	16
Google Scholar	Stroke and Citicoline and Cognitive	489

Kriteria Eligibilitas

Kriteria Inklusi:

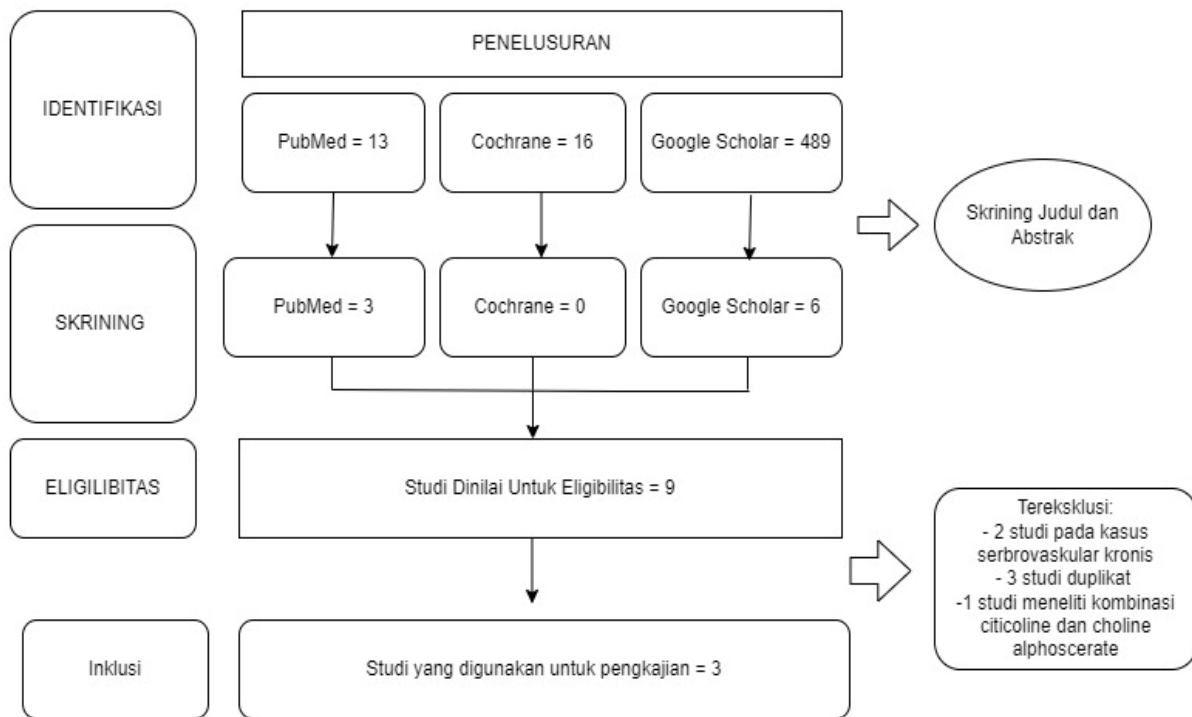
- Studi citicoline pada gangguan kognitif pada stroke
- Studi kasus stroke iskemik
- Desain kajian sistematik dan meta analisis dari *randomized controlled trial*

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 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 alphoscreate (1 studi); pada tahap akhir didapatkan total 3 artikel.



Gambar 1. Alur Penelusuran Bukti dan Seleksi

HASIL

Telaah Kritis

Telaah kritis artikel yang diinklusi dilakukan sesuai panduan *checklist Critical Appraisal Skill Program* untuk kajian sistematis.⁸ Berdasarkan panduan ini telaah kritis kajian sistematik menilai :

g. Validitas

Tabel 3. Validitas Studi

Poin	Cano-Cuenca, dkk (2015) ¹¹	Pinzon dan Sanyasi, (2018) ³	Bonvicini, dkk (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 Jadad <i>Score</i> dengan hasil skor menunjukkan bukti yang baik (skor = 5)	Ya. Dilakukan penilaian telaah kualitas studi menggunakan Jadad <i>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 citicoline, lama pemberian, alat ukur parameter luaran	Ya. Semua hasil dipaparkan dengan jelas antar studi mengenai penulis, populasi, dosis citicoline, lama pemberian, alat ukur parameter luaran	Ya. Semua hasil dipaparkan dengan jelas antar studi mengenai penulis, populasi, dosis citicoline, lama pemberian, alat ukur parameter luaran

h. Hasil/Importance

Tabel 4. Hasil Studi

Poin	Cano-Cuenca, dkk (2015) ¹¹	Pinzon & Sanyasi, (2018) ³	Bonvicini, dkk (2023) ¹²
Apa hasil keseluruhan dari kajian sistematis?	Citicoline meningkatkan presentase pasien yang hasil MMSE >25 walaupun belum diketahui apakah tergantung dosis, tetapi kemaknaan	Pasien yang diterapi dengan citicoline 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	Pasien pasca stroke iskemik akut yang diterapi citicoline mengalami peningkatan signifikan fungsi kognitif selama

	statistik hasil ini tidak dicantumkan	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.	<i>follow up</i> tanpa kemaknaan statistik
Seberapa presisi hasilnya?	Dijelaskan bahwa citicoline mungkin dapat meningkatkan fungsi kognitif pasien stroke iskemik akut	Dijelaskan bahwa citicoline dapat mencegah gangguan kognitif pasca stroke dengan detail interval kepercayaan	Meskipun hasil studi citicoline terhadap fungsi kognitif signifikan tetapi kualitas studi masih kategori rendah dan ada kemungkinan <i>bias</i>

i. Penerapan/*Applicability*

Tabel 5. Penerapan Studi

Poin	Cano-Cuenca, dkk (2015) ¹¹	Pinzon & Sanyasi, (2018) ³	Bonvicini, dkk (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	Tidak dijelaskan secara spesifik dan detail terkait dengan	Tidak dijelaskan secara spesifik

	samping yang signifikan berbeda antara dengan citicoline dan pembanding	efek samping citicoline	efek samping citicoline
--	---	-------------------------	-------------------------

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 dibandingkan dengan manifestasi klinis yang terjadi. Resiliensi otak (*brain resilience*) adalah kapasitas otak dalam menerima dan mengkompensasi derajat kerusakan otak dan memitigasi 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 dkk. (2015)¹¹ mendapatkan penelitian menggunakan dosis citicoline 500 mg, 1000 mg dan 2000 mg per hari dengan durasi *follow up* 12 minggu.¹¹ Luaran dinilai menggunakan MMSE. Studi ini mendapatkan bahwa dosis citicoline 500 mg dan 2000 mg per hari berhubungan dengan luaran kognitif baik berupa skor MMSE > 25 tetapi luaran tersebut tidak didapatkan pada dosis citicoline 1000 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)³ mendapatkan studi yang meneliti penggunaan dosis citicoline 1000 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 bulan 12 setelah terapi.

Kajian Bonvicini dkk. (2022)¹² mendapatkan penelitian menggunakan dosis citicoline 1000 mg/hari dengan durasi *follow up* 1 dan 6 bulan, 1 tahun dan 2 tahun. Didapatkan bahwa dengan citicoline 1000 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* dan 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**:179–185.
2. Droś J, Kowalska K, Pasińska P, Klimkowicz-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. 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. et al. Application of citicoline in neurological disorders: A systematic review. *Nutrients* 2020;12: 1–20 Preprint at <https://doi.org/10.3390/nu12103113> (2020).
7. Premi E. 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 Preprint at <https://doi.org/10.1093/ageing/afw223>.
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* vol. 2016, Article ID 3456943, 16 pages, 2016 Preprint at <https://doi.org/10.1155/2016/3456943>
10. El Husseini N. 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 Preprint at <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000430>
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 Preprint at <https://doi.org/10.3390/nu15020386> ()

Notifications



[CDK] Editor Decision

29-08-2023 11:39

Lothar Matheus Manson Vanende Silalahi, Pradita Sri Mitasari:

We have reached a decision regarding your submission to Cermin Dunia Kedokteran, "EFFECTIVENESS OF CITICOLINE AS THERAPY OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN ACUTE ISCHEMIC STROKE: EVIDENCE-BASED CASE REPORT".

Our decision is to: Accept Submission

Redaksi CDK.

[Cermin Dunia Kedokteran](#)

Submissi

Round 1

Round
Subm

Notifica

[CDK] E

[CDK] E

Reviewer's Attachments

Search

