

## Narrative Review: Efektivitas Sitikolin vs Asam Folat dalam Menurunkan Disabilitas Neurologis Pasien Stroke Iskemik Akut

*Narrative Review: Effectivity of Citicoline vs Folic Acid to Decrease Neurological Disability in Patient with Acute Ischemic Stroke*

Ayuningtyas Galuh Purwandityo<sup>1\*</sup>, Zullies Ikawati<sup>1</sup>, Rizaldy Taslim Pinzon<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

<sup>2</sup> Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Ayuningtyas Galuh Purwandityo:

Email: ayuningtyasgaluhpurwandityo@mail.ugm.ac.id

Submitted: 05-04-2023

Revised: 19-06-2023

Accepted: 19-06-2023

### ABSTRAK

Stroke adalah penyebab kedua kematian di seluruh dunia serta menyebabkan disabilitas fisik dan neurologis jangka panjang. Keparahan defisit neurologis dini adalah penentu yang paling penting dari hasil fungsional akhir pada stroke iskemik akut. Tujuan dari penelitian ini adalah membandingkan efektivitas penggunaan sitikolin dan asam folat dalam memperbaiki disabilitas neurologis pasien stroke iskemik akut. Penelitian ini dilakukan dengan cara *narrative review* dan dilakukan dalam empat tahap yaitu penentuan kata kunci, kriteria inklusi dan eksklusi, seleksi literatur, dan analisis hasil. Pencarian literatur dilakukan melalui database elektronik seperti *PubMed*, *Scopus*, *Science Direct*, *Wiley Online Library* dan *Springer Link*. Berdasarkan review yang dilakukan diperoleh data bahwa sitikolin terbukti neuroprotektor yang aman dan efektif diberikan pra, pasca serta pengobatan stroke jangka panjang sebab mampu menurunkan disabilitas neurologis. Pada penggunaan asam folat juga cenderung terbukti efektif untuk mencegah stroke, namun biasanya dikombinasi dengan vitamin B12 atau vitamin B6. Selain itu, data terkait fungsi asam folat dalam menurunkan disabilitas neurologis pasca stroke atau sebagai pengobatan jangka panjang masih sangat terbatas.

**Kata kunci:** sitikolin; asam folat; stroke iskemik akut; skor disabilitas neurologis

### ABSTRACT

Stroke is the second leading cause of death worldwide and causes long-term physical and neurological disability. The severity of early neurologic deficit is the most important determinant of final functional outcome in acute ischemic stroke. This study aimed to compared the effectiveness of citicoline and folic acid to improve neurological disability in acute ischemic stroke patients. This research was conducted by narrative review and was carried out in four stages: determination of keywords, inclusion and exclusion criteria, literature selection, and analysis of the results. Literature searches were conducted through electronic databases such as *PubMed*, *Scopus*, *Science Direct*, *Wiley Online Library* and *Springer Link*. Based on the review, it was found that citicoline has proven to be safe and effective neuroprotector given pre, post and long-term stroke treatment because it can reduce neurological disability. The use of folic acid also tends to prove effective in preventing strokes, but usually in combination with vitamin B12 or vitamin B6. In addition, data regarding the function of folic acid in reducing post-stroke neurological disability or as a long-term treatment is still very limited.

**Keywords:** citicoline; folic acid; acute ischemic stroke; disability neurological score

### PENDAHULUAN

Menurut *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA), stroke iskemik akut merupakan penyakit yang terjadi akibat terganggunya aliran darah ke otak yang disebabkan adanya infark pada sistem saraf pusat (iskemia penumbra) yang bersifat akut, ireversibel, dengan gejala fokal maupun menyeluruh (bukan disebabkan oleh trauma, tumor maupun infeksi), muncul secara tiba-tiba, berlangsung selama 24 jam atau lebih dan dapat menyebabkan disabilitas neurologis, fisik permanen hingga kematian. Waktu dan kecepatan penanganan merupakan faktor

penting pada stroke atau dikenal dengan istilah *Time is Brain* yaitu sesegera mungkin menyelamatkan penumbra selama *golden period* < 3 jam menurut ASA (*American Stroke Association*). Stroke adalah penyebab kedua kematian di seluruh dunia serta menyebabkan disabilitas jangka panjang. Keparahan defisit neurologis dini adalah penentu yang paling penting dari hasil fungsional akhir pada stroke iskemik akut. Adapun penilaian tingkat keparahan atau progresivitas stroke dapat dilakukan dengan beberapa metode, antara lain *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), *Glasgow Coma Scale* (GCS) dan *Full Outline of UnResponsiveness score* (FOUR). Penilaian disabilitas neurologis pasien stroke dapat dilakukan dengan skor *Barthel Index* (BI) atau *modified Rankin scale* (mRs) <sup>1,2</sup>.

Kemajuan dalam terapi stroke akut yang dihasilkan dari terapi trombolitik intravena dalam waktu 3-4,5 jam setelah timbulnya gejala, terapi antiplatelet, antikoagulan, prosedur endovaskular hingga pembedahan, telah meningkatkan angka *survival* dan prognosis stroke secara signifikan. Namun, angka mortalitas stroke dan morbiditas residual masih tetap tinggi dan banyak pasien menjadi tidak berdaya akibat defisit motorik maupun kognitif, dengan hilangnya kemandirian dalam aktivitas kehidupan sehari-hari. Oleh karena itu, selama beberapa tahun terakhir, penelitian telah diarahkan untuk mengurangi lesi otak yang dihasilkan oleh iskemia akut (peran proteksi saraf/*neuroprotection*) serta guna meningkatkan proses pemulihan, plastisitas, dan neuroregeneratif yang dapat meningkatkan pemulihan dan kembalinya saraf ke fungsi normal (peran perbaikan saraf/*neurorepair*) dimana kedua hal penting tersebut dimiliki oleh sitikolin <sup>3</sup>. Namun, neuroprotektor yang digunakan untuk pengobatan stroke iskemik yang tercantum dalam Formularium Nasional, salah satunya adalah asam folat, sedangkan sitikolin tidak termasuk di dalamnya. Asam folat bekerja dengan menurunkan hiperhomosisteinemia pada pasien stroke iskemik, tetapi efek *neuroprotection*, *neurorepair* hingga pembaharuan/ pembentukan sel dan membran saraf di otak masih belum ditemukan secara pasti. Dewasa ini, studi terkait perbandingan secara langsung terkait efektivitas antara sitikolin dan asam folat dalam memperbaiki disabilitas neurologis pasien stroke iskemik akut, masih terbatas. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian tentang pemberian sitikolin pada pasien stroke iskemik akut yang diobservasi selama masa perawatan akut hingga durasi lama masa rawat inap pasien di rumah sakit.

## METODOLOGI

Proses seleksi artikel dilakukan sesuai dengan pelaporan atau penelitian dengan metode *systematic review*, *meta-analyses*, *randomized controlled trial* (RCT), *case report* dan *article review*. Artikel yang termasuk dalam penelitian ini dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Komponen yang termasuk dalam kriteria inklusi yaitu: 1) artikel asli yang diterbitkan antara tahun 2012-2023; 2) subjek penelitian adalah pasien laki-laki atau perempuan dengan usia  $\geq 18$  tahun yang terdiagnosa stroke iskemik akut dengan atau tanpa komorbid; serta 3) obat yang digunakan adalah terapi stroke dan sitikolin atau asam folat sebagai agen neuroprotektor, serta yang termasuk kriteria eksklusi yaitu: artikel tidak dapat diakses secara lengkap dan tidak relevan dengan studi ini.

Proses ekstraksi data dimulai dari mengidentifikasi artikel hingga mempelajari isi artikel untuk mendapatkan informasi sesuai dengan tujuan penelitian ini. Item data yang digunakan dalam penelitian ini adalah: 1) karakteristik jurnal yang diperoleh, termasuk penulis, tahun penerbitan, profil sitikolin dan asam folat; 2) hasil utama dalam penelitian ini, yaitu efektivitas penggunaan sitikolin vs asam folat dalam menurunkan disabilitas neurologis pada pasien stroke iskemik akut. Strategi pencarian artikel menggunakan kata kunci PICO (Tabel I).

Proses pencarian artikel dilakukan dengan memasukkan kata kunci berdasarkan analisis PICO ke dalam lima *database*: *PubMed*, *Scopus*, *Science Direct*, *Wiley Online Library* dan *Springer Link*. Terdapat 45 artikel yang diperoleh dari *database* tersebut (Tabel 2). Hanya 28 artikel yang diolah menjadi referensi akhir. Pada pemilihan judul, 8 artikel dikeluarkan karena tidak relevan dengan tujuan penelitian ini. Pada penyaringan untuk artikel yang tidak lengkap, 3 artikel dikeluarkan serta pada penyaringan terkait tahun terbit, terdapat 6 artikel yang diterbitkan sebelum tahun 2012.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Disabilitas Neurologis

Stroke adalah penyebab kedua kematian di seluruh dunia serta menyebabkan disabilitas jangka panjang. Sekitar 50% pasien stroke akan mengalami disabilitas fisik maupun neurologis kronis sehingga membuat pasien bergantung dengan orang lain dalam melakukan aktivitas sehari-hari<sup>4</sup>. Keparahan defisit neurologis dini adalah penentu yang paling penting dari hasil fungsional akhir pada stroke iskemik akut. Namun, keparahan defisit sering berubah selama jam dan hari pertama setelah onset. Hubungan antara defisit stroke awal dan hasil akhir cenderung bergantung pada waktu. Tingginya kejadian disabilitas neurologis pada penderita stroke membutuhkan perhatian lebih untuk mengetahui faktor-faktor yang dapat memprediksi disabilitas tersebut<sup>2</sup>.

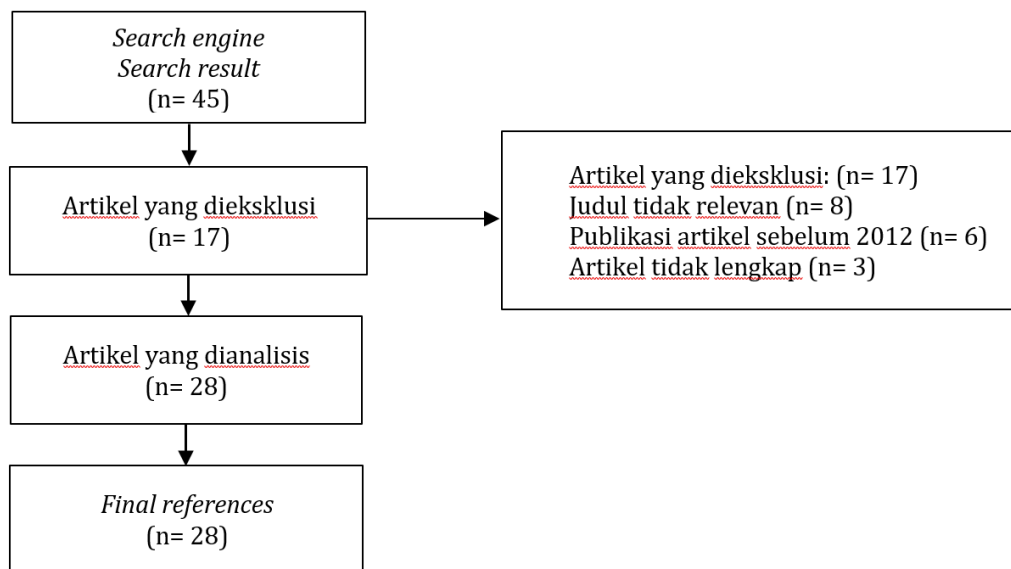
Penilaian tingkat keparahan atau progresivitas stroke dapat dilakukan dengan beberapa metode, antara lain *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), *Glasgow Coma Scale* (GCS) dan *Full Outline of UnResponsiveness score* (FOUR). NIHSS merupakan skor untuk menentukan tingkat defisit neurologis pada pasien stroke yang dapat digunakan sebagai prediktor disabilitas guna menilai derajat keparahan klinis pasien stroke saat masuk rumah sakit<sup>5</sup>. GCS yang secara luas digunakan untuk memprediksi mortalitas dan prognosis penyakit, mengevaluasi hal-hal berikut: respon membuka mata, verbal, dan motorik dengan skor 3-15 (koma hingga *compos mentis*)<sup>6</sup>. Skor FOUR dianggap melengkapi hal yang tidak ada pada GCS. Penelitian menjelaskan bahwa skor GCS dan FOUR adalah prediktor akurat terhadap mortalitas pasca stroke iskemik akut, dan menghasilkan prediksi yang sama dengan NIHSS, meskipun NIHSS lebih akurat daripada skor GCS dan FOUR dalam memprediksi hasil neurologis yang buruk<sup>7</sup>.

Penilaian disabilitas neurologis pasien stroke dapat dilakukan dengan skor *Barthel Index* (BI) atau *modified Rankin scale* (mRS). BI merupakan suatu instrumen yang digunakan untuk menilai tingkat ketergantungan dalam pengkajian fungsional dan mobilitas pasien dalam melakukan beberapa aktivitas. Pada penilaian jangka panjang, BI tidak cukup sensitif dan akurat dalam mengukur perbaikan disabilitas neurologis pasien stroke iskemik akut, sehingga diganti atau digunakan bersama dengan skala lainnya<sup>8</sup>. Skor mRS merupakan skor yang umum digunakan untuk mengukur tingkat disabilitas atau ketergantungan pasien stroke dalam melakukan aktivitas sehari-hari maupun penyebab disabilitas neurologis lainnya<sup>9</sup>. Skor mRS dirancang untuk mengukur pemulihan pasca stroke, tetapi juga sering digunakan untuk menggambarkan disabilitas neurologis pra-stroke. Beberapa penelitian membuktikan validitas dan reliabilitas mRS, dimana data yang dilaporkan mendukung pendapat bahwa mRS adalah instrumen yang baik untuk menilai kondisi pemulihan pasca stroke yang sering digunakan untuk menggambarkan disabilitas pra-stroke, serta memiliki sensitivitas yang baik dalam membedakan disabilitas neurologis residual pada penderita stroke iskemik akut kategori ringan-sedang<sup>10</sup>.

### Aktivitas Sitikolin sebagai Neuroprotektor

Sitikolin (*cytidine-5'-diphosphocholine* or *CDP-choline*) merupakan senyawa *endogen* alami (biosintesis *phosphatidylcholine*) yang terdiri dari dua molekul esensial berupa *cytidine* dan *choline* yaitu fosfolipid struktural membran sel, dimana adanya kerusakan membrane sel dan gangguan metabolisme fosfolipid yang berimplikasi terhadap patofisiologi iskemia serebral. Hal ini menunjukkan pentingnya komponen sitikolin sebagai proteksi saraf dan kemampuannya untuk meningkatkan sintesis *phosphatidylcholine* pada kerusakan saraf otak<sup>3</sup>. Sitikolin memiliki jendela terapeutik yang panjang dan aktif pada berbagai tahap *temporal* serta biokimia di beberapa tahap kaskade iskemik pada stroke iskemik akut, seperti meningkatkan proses penghambatan *apoptosis*, *angiogenesis*, *neurogenesis*, *gliogenesis*, *synaptogenesis*, dan modulasi neurotransmitter. Pertama, sitikolin mampu menstabilkan membran sel dengan meningkatkan *phosphatidylcholine* dan sintesis *sphingomyelin*. Dalam pemberian oral, hampir seluruhnya diserap, dan bioavailabilitasnya tidak berbeda signifikan dengan pemberian intravena. Sitikolin merupakan obat yang aman, dimana secara eksperimental terbukti bahwa sitikolin meningkatkan jumlah noradrenalin dan dopamin di sistem saraf pusat, namun tidak memiliki efek serius pada sistem kolinergik dan dapat ditoleransi dengan baik<sup>11-13</sup>.

Kedua, sitikolin menghambat pelepasan asam lemak bebas dengan merangsang reaksi *choline phosphotransferase* otak terhadap sintesis *phosphatidylcholine*, terutama asam arakidonat, yang



Gambar 1. Flowchart proses seleksi artikel

Tabel I. Kata kunci menggunakan metode PICO

Pertanyaan	Jawaban
<i>Population</i>	Pasien laki-laki atau perempuan dengan usia $\geq 18$ tahun yang terdiagnosa stroke iskemik akut dengan atau tanpa komorbid
<i>Intervention</i>	Sitikolin atau Asam folat
<i>Comparison</i>	Neuroprotektor lain/ terapi standar/ plasebo
<i>Outcome</i>	Efektivitas penggunaan sitikolin vs asam folat dalam menurunkan disabilitas neurologis pada pasien stroke iskemik akut.

Tabel II. Hasil pencarian artikel menggunakan kata kunci berdasarkan analisis PICO

Database	Hasil
PubMed	( <i>citicoline</i> ) OR ( <i>folic acid</i> ) AND ( <i>acute ischemic stroke</i> ) AND ( <i>disability neurological</i> ); diperoleh 10 artikel
Scopus	( <i>citicoline</i> ) OR ( <i>folic acid</i> ) AND ( <i>acute ischemic stroke</i> ) AND ( <i>disability neurological</i> ); diperoleh 5 artikel
Science Direct	( <i>citicoline</i> ) OR ( <i>folic acid</i> ) AND ( <i>acute ischemic stroke</i> ) AND ( <i>disability neurological</i> ); diperoleh 7 artikel
Wiley Online Library	( <i>citicoline</i> ) OR ( <i>folic acid</i> ) AND ( <i>acute ischemic stroke</i> ) AND ( <i>disability neurological</i> ); diperoleh 2 artikel
Springer Link	( <i>citicoline</i> ) OR ( <i>folic acid</i> ) AND ( <i>acute ischemic stroke</i> ) AND ( <i>disability neurological</i> ); diperoleh 2 artikel

berhubungan dengan iskemia. Ketiga, untuk melindungi membran, sitikolin menghambat pelepasan glutamat selama iskemia. Sitikolin telah terbukti mengurangi pelepasan aktivasi produk *caspase* yang merusak dengan menghambat ekspresi protein yang terlibat dalam *apoptosis* setelah oklusi arteri serebral bagian tengah. Sitikolin meningkatkan sintesis asam nukleat, protein, asetilkolin dan neurotransmitter lainnya, serta mengurangi pembentukan radikal bebas. Sitikolin mampu menghambat tahapan kaskade iskemik otak yang berbeda secara bersamaan, guna melindungi jaringan yang cedera/ rusak. Oleh karena itu, sitikolin dapat membantu pemulihan kerusakan jaringan saraf otak, defisit motorik dengan meningkatkan pertumbuhan sinaptik dan neuroplastisitas melalui penurunan defisit neurologis<sup>3,14</sup>.

Menurut penelitian *systematic review* oleh Pinzon dkk, 2018<sup>15</sup>, tiga studi menyimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik dalam hal *outcome* pengobatan antara sitikolin dan kelompok lain. Namun, studi terakhir menjelaskan bahwa sitikolin efektif dalam mencegah gangguan kognitif pasca stroke. Studi RCT menemukan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara sitikolin atau placebo selama 6 minggu terhadap nilai *stroke volume* dan nilai NIHSS, BI serta mRs ketika diberikan segera setelah terapi rekanalisasi, pasien yang berhasil dilakukan trombolisis maupun pasien yang menjalani trombektomi mekanik<sup>16,17</sup>. Sitikolin aman untuk digunakan dan mungkin memiliki efek yang menguntungkan pada pasien stroke iskemik akut derajat ringan hingga sedang yaitu: skor NIHSS awal < 14, pasien lansia > 70 tahun dan pasien yang tidak diberikan terapi rt-PA (*recombinant tissue plasminogen alteplase*). Beberapa penelitian *The Citicoline in Acute Ischemic Stroke (CAISR)* memang menunjukkan tidak ada agen neuroprotektor lain yang memiliki efek menguntungkan dalam uji klinis konfirmatif maupun efek positif dalam analisis subkelompok. Namun, sitikolin adalah satu-satunya agen neuroprotektor yang dalam sejumlah percobaan klinis berbeda secara terus-menerus memiliki beberapa manfaat neuroprotektif<sup>14,18</sup>.

Pada fase subakut dan kronis stroke iskemik, sitikolin menunjukkan efek neuroregeneratif. Perawatan akut dan jangka panjang dengan sitikolin aman dan pada sebagian besar studi klinis terbukti efektif. Pemberian suplementasi sitikolin pada pasien stroke iskemik selama perawatan fase akut menunjukkan perbedaan perbaikan pada perubahan tingkat gangguan (skor NIHSS) dan disabilitas neurologis (skor BI), tetapi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan pada perubahan skor mRs (*handycaps*)<sup>12,19</sup>. Hal ini didukung oleh Sabin dkk, 2013<sup>3</sup> yang menunjukkan bahwa pasien dengan stroke iskemik akut tingkat sedang hingga berat (NIHSS  $\geq$  8) yang diberikan terapi sitikolin secara oral dalam waktu 24 jam sejak onset selama enam minggu menunjukkan peningkatan yang signifikan secara statistik sebesar 33% dan mencapai pemulihan sempurna pada minggu ke-12. Pasien yang diterapi dengan sitikolin menunjukkan kecenderungan memiliki nilai fungsional dan perbaikan disabilitas neurologis yang lebih baik, diukur dengan mRS pada bulan ke-6 dan 12. Berdasarkan temuan penelitian oleh Mazaheri dkk, 2018<sup>20</sup>, penggunaan sitikolin pada pasien stroke akut tidak memberikan efek yang signifikan pada pengobatan penyakit dalam jangka pendek. Namun, pemberian obat ini dalam jangka panjang dapat berdampak signifikan pada efektivitas perbaikan klinis pasien dengan stroke iskemik. Pemberian sitikolin yang berkepanjangan pada dosis optimal (1000 mg/ hari) telah terbukti dapat ditoleransi dengan sangat baik untuk meningkatkan mekanisme *neurogenesis* dan perbaikan saraf *endogen*.

Pasien yang mendapatkan 1000 mg sitikolin selama delapan minggu, terbukti dapat mengembalikan tingkat rangsangan *intracortical* yang sebagian tergantung pada transmisi kolinergik selama pasca stroke iskemik akut. Penelitian lain menyimpulkan bahwa terdapat peningkatan motorik yang signifikan pada pasien stroke iskemik akut yang mendapatkan pengobatan dengan sitikolin 500 mg/hari selama 5 hari berdasarkan penilaian MMTS (*Manual Muscle Testing Scale*)<sup>21</sup>. Sitikolin telah terbukti menjadi senyawa yang berguna dalam mencegah perkembangan demensia, meningkatkan fungsi kognitif dan prognosis setelah stroke. Sitikolin memiliki beragam efek dan dapat menjadi senyawa penting dalam pengobatan berbagai penyakit neurologis<sup>22</sup>. Singkatnya, sitikolin mampu meningkatkan mekanisme pelindung dan perbaikan saraf otak pada pasien dengan stroke iskemik akut. Pengobatan jangka panjang dengan sitikolin terbukti aman dan efektif dalam meningkatkan kognitif pasca stroke serta meningkatkan pemulihan fungsional pasien.

### **Aktivitas Asam Folat sebagai Neuroprotektor**

Stroke iskemik sebagian besar disebabkan oleh aterosklerosis, dan peningkatan kadar homosistein dianggap berperan dalam aterosklerosis. Trombosit (PLT) memainkan peran penting dalam patogenesis penyakit vaskular. Trombosit berkontribusi pada perkembangan aterosklerosis melalui interaksi dengan endotelium atau jaringan ikat sekunder akibat cedera endotel. Dalam keadaan fisiologis normal, sel endotel dapat menghambat perlekatan trombosit dengan kapasitasnya untuk menghasilkan zat antitrombotik (misalnya prostasiklin dan heparin). Terdapat kemungkinan bahwa berbagai bentuk cedera endotel dapat meningkatkan perlekatan trombosit dan pelepasan konstituen trombosit, seperti adanya peningkatan homosistein total (tHcy). Dengan demikian,

trombosit yang rendah bisa menjadi penanda cedera endotel. Selain itu, peningkatan total homosistein (tHcy) dapat meningkatkan oksidasi lipoprotein densitas rendah dan mekanisme dominan dimana tHcy mempengaruhi fungsi endotel vaskular melibatkan stres oksidatif dan konsumsi oksida nitrat bioaktif yang merupakan faktor risiko cedera endotelium, aterosklerosis, dan penyakit kardiovaskular<sup>23,24</sup>.

Homosistein adalah asam amino yang mengandung sulfur dan merupakan prekursor metionin dan sistein. Homosistein diubah kembali menjadi metionin dengan menerima gugus metil dari 5-metiltetrahidrofolat, bentuk aktif folat, atau betain dalam jalur remetilasi<sup>25,26</sup>. Hiperhomosisteinemia adalah gangguan metabolisme umum yang dianggap sebagai faktor risiko stroke iskemik, ditandai dengan peningkatan sistemik asam amino tiol, homosistein, metabolit yang berpotensi toksik yang terbentuk sebagai perantara dari siklus metionin. Namun, masih belum jelas apakah predisposisi hiperhomosisteinemia dapat berkontribusi pada tingkat keparahan stroke<sup>27</sup>. Dalam penelitian Yilmaz dkk, 2023<sup>28</sup>, hiperhomosisteinemia, diketahui memiliki efek negatif pada fibrinolisis dan integritas pembuluh darah, tidak terdapat efek yang signifikan terhadap efikasi, prognosis dan komplikasi tPA intravena. Sebagai kesimpulan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar Hcy secara independen memprediksi hasil yang tidak baik pada pasien AIS yang menerima terapi trombolitik. Namun, kontribusi Hcy terhadap hasil, meskipun signifikan, relatif kecil ketika mempertimbangkan semua faktor perancu lainnya<sup>24</sup>.

Asam folat memiliki efek perlindungan terhadap stroke iskemik, namun mekanisme farmakologis perlindungannya masih belum jelas. Adapun pendekatan teoritis sejauh ini menjelaskan bahwa proses metabolisme homosistein membutuhkan kofaktor antara lain vitamin B12, vitamin B6 dan vitamin B9 (asam folat), yang apabila terjadi defisiensi maka dapat memengaruhi aktivitas enzim dan proses metabolisme homosistein sehingga kadarnya dalam tubuh dapat meningkat. Folat dan vitamin B12 diperlukan untuk konversi Hcy menjadi metionin, sedangkan vitamin B6 diperlukan untuk konversi Hcy menjadi sistein. Kekurangan folat, vitamin B12, dan vitamin B6 menyebabkan akumulasi Hcy. Hiperhomosisteinemia menyebabkan sejumlah perubahan pada dinding pembuluh darah, antara lain disfungsi endotel yang disebabkan oleh induksi TNF- $\alpha$  dan sintesis nitrit oksida (NO) dengan efek proinflamasi<sup>25,26</sup>. Oleh karena itu, asam folat dapat memberikan efek antioksidan dan antiinflamasi<sup>23,29</sup>. Studi meta analisis menyatakan bahwa penggunaan vitamin B (asam folat atau vitamin B9, vitamin B12, dan vitamin B6) pada pasien stroke dapat mengurangi kejadian stroke berulang secara signifikan<sup>30</sup>. Secara umum, dosis harian asam folat 0,4-0,8 mg cukup untuk pencegahan stroke<sup>31</sup>.

Studi epidemiologis melaporkan adanya hubungan antara genotipe MTHFR (*methylenetetrahydro-folate reductase*), tHcy tinggi, dan peningkatan risiko stroke. Apabila penyebab hiperhomosisteinemia tetap tidak dapat dijelaskan dan persisten, disarankan dilakukan pengukuran MTHFR, dan dianjurkan pemberian suplemen harian dengan 0,5 mg asam folat dan vitamin B12. Kombinasi ini diharapkan dapat mengurangi tHcy sekitar seperempat hingga sepertiga (misalnya, dari sekitar 12 umol/L menjadi 8–9 umol/L<sup>32</sup>). *Asymmetric dimethylarginine (ADMA)* adalah penghambat *endogen sintase nitrat oksida endogen (eNOS)* yaitu enzim yang mengkatalisis pembentukan NO dari arginin. Pasien stroke iskemik akut memiliki tingkat ADMA inhibitor NOS endogen yang tinggi. Pemberian suplementasi asam folat dan vitamin B12 selama 2 dan 12 minggu pada pasien stroke iskemi akut, dapat menurunkan kadar ADMA dan Hcy secara signifikan ( $p < 0,05$ ). Penelitian ini menegaskan kembali bahwa ADMA dapat dianggap sebagai *biomarker* risiko terjadinya stroke iskemik akut<sup>33</sup>.

Studi lain menunjukkan bahwa asam folat dan vitamin B tidak secara langsung memperbaiki gangguan kognitif pada lansia, tetapi dapat mengurangi kejadian penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular dengan mengurangi kadar hcy. Pada penelitian Song dkk, 2019 menjelaskan bahwa tidak terdapat korelasi maupun perbedaan yang signifikan secara statistik antara asam folat, vitamin B12 terhadap hcy<sup>34</sup>. Hal ini didukung oleh penelitian Rakasiwi dkk, 2021<sup>35</sup>, penggunaan asam folat selama perawatan minggu pertama tidak signifikan secara statistik dalam mengurangi durasi rawat inap pasien stroke iskemik akut ( $p = 0,442$ ). Ditemukan bahwa tidak terdapat korelasi antara kadar tHcy dan skor pemeriksaan neurologis, lokasi infark serta faktor risiko lainnya. Selain itu, penelitian sebelumnya juga mencatat bahwa tidak terdapat korelasi yang signifikan antara kadar tHcy dan keparahan klinis stroke yang ditentukan dengan skor mRS<sup>25</sup>. Namun, pada penelitian ini

memiliki beberapa keterbatasan, antara lain penelitian ini berupa *narrative review* yang masih membahas secara meluas terkait efektivitas sitikolin dan asam folat terhadap pebaikan disabilitas neurologis pasien stroke iskemik akut. Sehingga dibutuhkan penelitian prospektif dengan pemberian intervensi secara langsung terhadap pasien dengan eligibilitas yang lebih ketat.

## KESIMPULAN

Sitikolin memiliki kemampuan *neuroprotection* dan *neurorepair* di beberapa tahap kaskade iskemik pada stroke iskemik akut, seperti meningkatkan proses penghambatan *apoptosis*, *angiogenesis*, *neurogenesis*, *gliogenesis*, *synaptogenesis*, dan modulasi neurotransmitter. Sitikolin merupakan neuroprotektor yang aman dan efektif untuk pasien stroke iskemik akut. Pasien yang diobati dengan sitikolin menunjukkan kecenderungan memiliki nilai fungsional dan perbaikan disabilitas neurologis pasien pra, pasca serta pengobatan stroke jangka panjang. Pada penggunaan asam folat biasanya dikombinasi dengan vitamin B12 atau vitamin B6. Asam Folat terbukti efektif untuk mencegah stroke dengan mekanisme menurunkan homosistein serta sebagai agen antiinflamasi dan anti oksidan. Namun, data terkait fungsinya dalam menurunkan disabilitas neurologis pasca stroke atau sebagai pengobatan jangka panjang masih sangat terbatas.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Coupland AP, Thapar A, Qureshi MI, Jenkins H, Davies AH. The definition of stroke. *J R Soc Med*. 2017;110(1):9-12.
2. Saver JL, Altman H. Relationship Between Neurologic Deficit Severity and Final Functional Outcome Shifts and Strengthens During First Hours After Onset. *Stroke*. 2012;43(6):1537-1541.
3. Álvarez-Sabín J, Román G. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke. *Brain Sciences*. 2013;3(4):1395-1414.
4. Abdelghany H, Elsayed M, Elmeligy A, Hatem G. Prediction of acute cerebrovascular stroke disability using mSOAR score (Stroke subtype, Oxfordshire Community Stroke Project, age, mRS and NIHSS). *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2023;59(1):21.
5. Teresa D, Pinzon RT, Adisaputro S. Baseline Stroke Severity as a Predictor of 30-Day Post-Ischemic Stroke Disability Outcome. *JKB*. Published online April 9, 2022.
6. Atiş ŞE, Bozan Ö, Ferhatlar ME, Kalkan A. Effectiveness of the Full Outline of UnResponsiveness Score in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Cureus*. Published online March 5, 2022.
7. Wiśniewski A, Filipka K, Puchowska M, Piec K, Jaskólski F, Ślusarz R. Validation of a Polish version of the National Institutes of Health Stroke Scale: Do moderate psychometric properties affect its clinical utility? Barboza MA, ed. *PLoS ONE*. 2021;16(4):e0249211.
8. Quinn TJ, Langhorne P, Stott DJ. Barthel Index for Stroke Trials: Development, Properties, and Application. *Stroke*. 2011;42(4):1146-1151.
9. Uyttenboogaart M, Luijckx GJ, Vroomen PCAJ, Stewart RE, Keyser J. Measuring disability in stroke: relationship between the modified Rankin scale and the Barthel index. *J Neurol*. 2007;254(8):1113-1117.
10. Lee SY, Kim DY, Sohn MK, et al. Determining the cut-off score for the Modified Barthel Index and the Modified Rankin Scale for assessment of functional independence and residual disability after stroke. Wu O, ed. *PLoS ONE*. 2020;15(1):e0226324.
11. Martinov M, Gusev E. Current knowledge on the neuroprotective and neuroregenerative properties of citicoline in acute ischemic stroke. *JEP*. Published online October 2015:17.
12. Wahyudi R, Hasmono D, Fitriana R, Armal K. Injected Citicoline Improves Impairment and Disability during Acute Phase Treatment in ischemic Stroke Patients. *FMI*. 2016;51(4):245.
13. Yang Y hui, Lei L, Bao Y ping, Zhang L. An Integrated Metabolomic Screening Platform Discovers the Potential Biomarkers of Ischemic Stroke and Reveals the Protective Effect and Mechanism of Folic Acid. *Front Mol Biosci*. 2022;9:783793.
14. Overgaard K. The Effects of Citicoline on Acute Ischemic Stroke: A Review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014;23(7):1764-1769.
15. Pinzon R, Sanyasi R. Is There Any Benefit of Citicoline For Acute Ischemic Stroke? Systematicreview Of Current Evidences. *JCR*. Published online 2018:11-14.

16. Agarwal A, Vishnu VY, Sharma J, et al. Citicoline in acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. De Rosa S, ed. *PLoS ONE*. 2022;17(5):e0269224.
17. Martí-Carvajal AJ, Valli C, Martí-Amarista CE, Solà I, Martí-Fàbregas J, Bonfill Cosp X. Citicoline for treating people with acute ischemic stroke. Cochrane Stroke Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;2020(12).
18. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380(9839):349-357.
19. Secades JJ, Alvarez-Sabín J, Castillo J, et al. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016;25(8):1984-1996.
20. Mazaheri S, Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran, Darvish M, et al. A Comparative Study on the Effect of Citicoline on Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Avicenna J Clin Med*. 2018;25(1):20-27.
21. Premi E, Cantoni V, Benussi A, et al. Citicoline Treatment in Acute Ischemic Stroke: A Randomized, Single-Blind TMS Study. *Front Neurol*. 2022;13:915362.
22. Jasielski P, Piędel F, Piwek M, Rocka A, Petit V, Rejdak K. Application of Citicoline in Neurological Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(10):3113.
23. Kong X, Huang X, Zhao M, et al. Platelet Count Affects Efficacy of Folic Acid in Preventing First Stroke. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(19):2136-2146.
24. Li L, Ma X, Zeng L, et al. Impact of homocysteine levels on clinical outcome in patients with acute ischemic stroke receiving intravenous thrombolysis therapy. *PeerJ*. 2020;8:e9474.
25. Kirmir A, Ege A, Basarili A, Karadag M. Correlation between homocysteine levels and stroke in patients with acute ischemic stroke. *Med-Science*. 2018;(0):1.
26. Yuan S, Mason AM, Carter P, Burgess S, Larsson SC. Homocysteine, B vitamins, and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *BMC Med*. 2021;19(1):97.
27. Poddar R. Hyperhomocysteinemia is an emerging comorbidity in ischemic stroke. *Experimental Neurology*. 2021;336:113541.
28. Yilmaz E, Sarıönder Gencer E, Arsava EM, Topcuoğlu MA. The Effect of Homocysteine Levels on Thrombolytic Treatment in Acute Ischemic Stroke. *tnd*. 2023;28(4):242-247.
29. Laurretta MP, Melotti RM, Sangermano C, George AM, Badenes R, Bilotta F. Homocysteine Plasmatic Concentration in Brain-Injured Neurocritical Care Patients: Systematic Review of Clinical Evidence. *JCM*. 2022;11(2):394.
30. Wang L, Cui W, Nan G, Yu Y. Meta-analysis reveals protective effects of vitamin B on stroke patients. *Translational Neuroscience*. 2015;6(1):150-156.
31. Huo Y, Qin X, Wang J, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis: Folic acid supplementation in stroke prevention. *International Journal of Clinical Practice*. 2012;66(6):544-551.
32. Hankey GJ. B vitamins for stroke prevention. *Stroke Vasc Neurol*. 2018;3(2):51-58.
33. Xia XS, Li X, Wang L, Wang JZ, Ma JP, Wu CJ. Supplementation of folic acid and vitamin B12 reduces plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with acute ischemic stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014;21(9):1586-1590.
34. Song J, Xu C, Zhang J, Gao L. From clinical appearance to accurate management in acute ischemic stroke patients: With the guidance of innovative traditional Chinese medicine diagnosis. *Brain Behav*. 2019;9(10).
35. Rakasiwi R, Ikawati Z, Setyopranoto I. Efektivitas Penggunaan Asam Folat Dalam Memperbaiki Luaran Fungsional Pasien Stroke Iskemik Akut. Published online 2021.