



Farmakologi Klinik Citicoline

Frans D. Suyatna

Departemen Farmakologi & Terapeutik

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

INTRODUKSI

Citicoline (CDP-choline) merupakan senyawa endogen yang berfungsi sebagai senyawa *intermediate* dalam sintesis fosfolipid membran, sintesis asetilkolin dan sebagai donor metil⁽¹⁾. Penelitian hewan menunjukkan efek baik dalam mengurangi kerusakan saraf akibat iskemia, gangguan tingkah laku dan mortalitas. Studi klinis menggunakan preparat parenteral dan oral pada manusia yang mengalami *stroke* menunjukkan perbaikan derajat kesadaran kekuatan motoris, kekuatan otot, sensoris, fungsi korteks yang lebih tinggi dan parameter neurologik tertentu dibandingkan plasebo.

Berikut dibahas farmakologi senyawa ini dengan penekanan pada preparat oral dan hasil penelitian preklinis dan klinik.

FARMAKOKINETIK

Citicoline oral bersifat larut air yang pada pemberian per oral cepat diabsorpsi. Kadar puncak plasma bersifat bifasik, pertama 1 jam, dan kedua yang lebih besar adalah 24 jam setelah makan obat. Bioavailabilitas > 90%, kurang dari 1% diekskresi dalam tinja.

Citicoline dihidrolisis dalam usus dan hati. Produk hasil hidrolisis pada dinding usus berupa kolin dan sitidin. Di dalam tubuh kedua senyawa ini terdistribusi dalam jaringan, termasuk susunan saraf pusat dan mengalami resintesis menjadi Citicoline oleh enzim cytidine-triphosphate-phosphocholine cytidyl transferase. Pemeriksaan kinetik Citicoline radioaktif menunjukkan bahwa 0.5 % radioaktivitas total ditemukan dalam SSP. Asupan SSP meningkat hingga ~ 2 % bila Citicoline diberikan secara intravena. Pemberian dalam liposom meningkatkan transport Citicoline eksogen ke dalam SSP.

Eliminasi citicoline terutama lewat pernafasan (CO₂) dan urin, waktu paruh eliminasi 5¹/₂ jam untuk CO₂ dan 71 jam untuk urin. Citicoline endogen berperan sebagai *intermediate* dalam biosintesis fosfolipid. Pemberian Citicoline pada tikus meningkatkan kadar kolin dan sitidin plasma dalam 6-8 jam. Pemberian kronik meningkatkan kadar fosfatidilkolin, fosfatidiletanolamin dan fosfatidilserin dalam otak.

Pemberian citicoline tunggal meningkatkan kadar kolin plasma pada subyek muda dan tua. Kadar kolin SSP pada subyek berusia tua menurun, sedangkan pada subyek berusia muda meningkat. Diduga sitidin yang merupakan bagian Citicoline diasup lebih banyak pada sel SSP subyek berusia tua dibandingkan subyek berusia muda. Berdasarkan hal ini diduga sitidin terutama berperan dalam stimulasi sintesis fosfatidilkolin pada subyek berusia tua. Peningkatan fosfodiester setelah pemberian sitikolin pada subyek berusia tua dianggap akibat peningkatan sintesis dan *turn-over* fosfolipid yang dapat memperbaiki defisit kognitif fungsional, yang ditemukan pada usia tua.

MEKANISME KERJA

Citicoline berfungsi dalam metabolisme fosfolipid, sebagai prekursor fosfatidilkolin dan asetilkolin. Pada penyakit Alzheimer citicoline memperbaiki fungsi kognitif dengan cara meningkatkan kadar kolin. Bila kebutuhan kolin meningkat, citicoline eksogen dapat mencegah katabolisme membran sel saraf dalam upaya memperoleh kolin untuk transmisi impuls.

Citicoline diduga bermanfaat dalam terapi *stroke* dengan cara memperbaiki kerusakan membran saraf lewat sintesis fosfatidilkolin, memperbaiki

aktivitas saraf kolinergik dengan cara meningkatkan produksi asetilkolin dan mengurangi akumulasi asam lemak di daerah kerusakan saraf.

Efek citicoline ini berlangsung lewat pencegahan autokanibalisme saraf, sebagai prekursor sfingomielin yang juga merupakan komponen fosfolipid membran sel saraf dan mengembalikan kadar kardiopilin yang merupakan komponen membran mitokondria. Efek perlindungan fosfolipid ini antara lain disebabkan penghambatan aktivitas fosfolipase A₂ oleh citicoline.

Percobaan pada hewan menunjukkan citicoline mencegah akumulasi beta amiloid yang berperan dalam penyakit Alzheimer dan memperbaiki memori.

STUDI PADA HEWAN

Pemberian citicoline pada hewan coba yang diinduksi iskemia otak menunjukkan perbaikan kadar fosfatidilkolin, peningkatan kadar glutathion dan aktivitas glutathion reduktase⁽²⁾. Manfaat citicoline dalam mencegah cedera jaringan SSP akibat iskemi (*stroke*) dan reperfusi juga diduga melalui efek antioksidannya. Penuaan otak diduga berhubungan dengan penurunan kadar fosfolipid membran sel sarafnya. Citicoline menghasilkan perbaikan kapasitas belajar dan memori serta performa motoris pada hewan berusia tua. Perbaikan lewat kerja kolinergik juga ditunjukkan oleh hewan yang disuntik skopolamin.

Efek terapeutik eksperimental citicoline telah diuji baik pada pemberian citicoline saja atau dalam kombinasi dengan trombolitik.

STUDI KLINIS

Citicoline intravena dosis 1000 mg/hari telah diteliti pada pasien *stroke*



dalam studi multisenter, tersamar ganda dan kontrol plasebo⁽³⁾. Hasil penelitian menunjukkan citicoline secara bermakna memperbaiki derajat kesadaran pasien dibandingkan plasebo. Studi lain juga menunjukkan efek citicoline dalam memperbaiki parameter neurologis seperti kekuatan otot, ambulasi dan fungsi kognitif di samping derajat kesadaran.

Citicoline Stroke Study⁽⁴⁾, suatu penelitian multisenter, tersamar ganda dan terkontrol membandingkan 3 dosis citicoline (500 mg; 1000 mg dan 2000 mg) pada 3 kelompok pasien yang terdiri dari 65 pasien stroke. Parameter penilaian adalah Barthel Index of Neurological Function dan NIH Stroke Scale (NIHSS). Hasilnya menunjukkan bahwa dengan dosis 500 mg dan 2000 mg citicoline, kemungkinan *recovery* dari *stroke* 2 x lebih baik dibandingkan plasebo. Tidak ditemukan perbedaan hasil kelompok citicoline 1000 mg dibandingkan plasebo. Kelompok studi yang sama melakukan studi ke dua meliputi 394 pasien. Hasil penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan hasil antara kelompok citicoline 500 mg dibandingkan plasebo. Namun distribusi pasien tidak merata. Pada kelompok plasebo ditemukan 34% *stroke* ringan dibandingkan dengan 22% pada kelompok citicoline.

Studi yang relatif terbaru mengenai citicoline dalam pengobatan stroke iskemik akut dilakukan oleh Clark et al.⁽⁵⁾. Penelitian ini mengikutsertakan 899 pasien, dengan desain multisenter dan tersamar ganda. Pasien mendapat 2000 mg (2 x 1000 mg/hari) atau plasebo. Parameter hasil diuji dengan *NIHSS Score*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien yang membaik setelah 6 minggu menurut Barthel Index secara bermakna lebih banyak dibandingkan plasebo. Namun hasil akhir menunjukkan tidak terdapat perbedaan antara kelompok citicoline dan plasebo. Kesimpulan penelitian ini citicoline aman, tetapi tidak efektif memperbaiki fungsi setelah stroke iskemik akut.

Efek citicoline 1000 mg/hari juga diteliti terhadap fungsi kognitif orang tua yang kehilangan memori ringan sampai sedang yang diukur dengan Mini Mental State Examination (MMSE)⁽⁶⁾. Hasil penelitian menunjukkan perbaikan *acquisition deficiency* (AE), sedangkan *encoding and organization* (EO) serta *cognitive efficiency* (CE) tidak berubah. Karena AE berhubungan dengan perhatian, maka disimpulkan bahwa efek citicoline disebabkan karena efek dopaminergik.

Efek citicoline terhadap *verbal memory* pada orang tua diteliti dalam studi tersamar ganda meliputi 95 pasien sehat usia 50-85 tahun. Pemberian citicoline 2000 mg/hari setelah 3 bulan menunjukkan perbaikan pada kelompok *poor-memory*. Perbaikan yang sama juga tampak pada studi lain.

Citicoline juga diteliti pada pasien trauma kepala. Hasil penelitian dengan 1000 mg citicoline IV menunjukkan perbaikan fungsi kognitif dan motoris pasien dibandingkan plasebo. Penelitian pada pasien Alzheimer menunjukkan bahwa 1000 mg/hari citicoline selama 1 bulan memperbaiki fungsi kognitif menurut pemeriksaan MMSE. Hasil penelitian lain, pemberian citicoline 12 minggu cenderung memperbaiki fungsi kognitif, namun tidak berbeda bermakna dengan plasebo. Sirkulasi darah otak ditemukan sedikit meningkat akibat citicoline dan efek ini diduga karena mekanisme imunogenik atau neurotropik.

Citicoline juga telah diteliti penggunaannya untuk penyakit glaukoma/amblyopia, Parkinson, dan demensia vaskular dengan hasil bervariasi.

TOKSIKOLOGI

LD50 citicoline IV adalah 4.600 mg/kgBB (mencit) dan 4.150 mg/kgBB (tikus)⁽⁷⁾. LD50 oral tidak dapat ditentukan karena tidak ada kematian pada dosis maksimum yang dapat dicoba.

Pada pemeriksaan toksisitas subkronik 30 hari, citicoline per oral dosis 100-150 mg/kgBB tidak menghasilkan

kelainan parameter biokimia, histologi dan urinalisis. Pemberian oral citicoline 1.5 g/kgBB secara kronik selama 6 bulan pada anjing tidak menyebabkan kelainan fisiologi, biokimia, neurologi dan morfologi.

Pada manusia sukarelawan sehat yang mendapat 600 mg, 1000 mg dan plasebo selama 5 hari berturut-turut dalam studi silang, nyeri kepala sementara didapatkan pada 4 individu yang mendapat 600 mg, 5 individu yang mendapat 1000 mg dan 1 pada plasebo. Tidak tampak kelainan hematologi, biokimia klinik dan uji neurologi.

Uji keamanan klinis atas 281 pasien usia 60-80 tahun dengan insufisiensi vaskular otak menunjukkan 5% mengalami efek samping sementara berupa sakit perut dan diare. Sebagian kecil berupa hipotensi, takikardia, bradikardia dan demam.

DAFTAR PUSTAKA

1. Conant R, Schauss AG. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly : A review of the literature. *Altem. Med. Rev.* 2004; 9 : 17-31.
2. Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Effects of citicoline on phospholipid and glutathione levels in transient cerebral ischemia. *Stroke* 2001; 32 : 2376-2381.
3. Spiers PA, Myers D, Hochanadel GS et al. Citicoline improves verbal memory in aging. *Arch Neurol* 1996; 53: 441-448.
4. Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients, Citicoline Stroke Study Group. *Neurology* 1997; 49: 671-678.
5. Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE. Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2001; 57: 1595-1602.
6. Agnoli A, Bruno G, Fioravanti M et al. Therapeutic approach to senile memory impairment : a double blind clinical trial with CDP choline. 1989; 649-654.
7. Gray T, Romero A, Sacristan A, Ortiz JA. CDP-choline : acute toxicity study. *Arzneimittelforschung* 1983; 33 : 1033-1034.