

Efektivitas Tetes Mata *Citicoline* terhadap Perbaikan Lapang Pandang dan Ketebalan Lapisan Serabut Saraf Retina pada Glaukoma Primer Sudut Terbuka

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Metta Dewi,^{1,2} Ariel Valentino Soetedjo^{1,3}

¹Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

²RSUD Kembangan, Jakarta Barat, DKI Jakarta, Indonesia

³RSUD Engku Haji Daud, Bintan, Kepulauan Riau, Indonesia

ABSTRAK

Glaukoma primer sudut terbuka (GPSTa) merupakan penyebab kedua terbesar kebutaan *irreversible* di seluruh dunia dan prevalensinya meningkat. *Citicoline* oral terbukti memiliki peran terhadap glaukoma, namun studi terkait tetes mata *citicoline* pada glaukoma masih terbatas. Dilakukan telaah kritis atas literatur terkait efektivitas *citicoline* dalam perbaikan *mean deviation* (MD) lapang pandang dan ketebalan lapisan serabut saraf retina (*retinal nerve fiber layer*/RNFL) pada GPSTa. Proses penelusuran literatur dilakukan pada 4 basis data, yaitu PubMed, Cochrane, Embase, dan Scopus. Dari 165 studi yang teridentifikasi awal, didapatkan 3 studi untuk proses telaah kritis. Studi Rossetti mendemonstrasikan perbedaan signifikan MD ($p=0,02$) dan RNFL ($p=0,04$) setelah pemberian tetes mata *citicoline* selama 3 tahun dibandingkan plasebo. Studi Mirachtsis menunjukkan setelah pemberian *citicoline* selama 3 bulan terdapat perbedaan signifikan RNFL ($p=0,029$), namun tidak ada perbaikan signifikan MD ($p>0,05$). Studi Parisi menunjukkan perbaikan MD pada pemberian *citicoline* 4 bulan (+0,56 dB) dan 6 bulan (+0,18 dB). Tetes mata *citicoline* memiliki potensi dalam menghambat progresivitas glaukoma dengan menghambat hilangnya RNFL, namun dalam hal perbaikan lapang pandang memerlukan studi lebih lanjut.

Kata Kunci: *Citicoline*, glaukoma, tetes mata.

ABSTRACT

Primary open-angle glaucoma (POAG) is the second leading cause of irreversible blindness worldwide with increasing prevalence. Oral citicoline has been shown to have a role in glaucoma; however, studies regarding citicoline eye drops for glaucoma are still limited. This is a critical appraisal of the literature on the effectiveness of citicoline in improving the mean deviation (MD) of the visual field and thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL) in POAG. A literature search was done on 4 databases: PubMed, Cochrane, Embase, and Scopus. From the 165 studies initially identified, 3 studies were qualified for critical review. Rossetti demonstrated significant MD ($p=0.02$) and RNFL ($p=0.04$) differences after 3 years of citicoline eye drops compared to placebo. Mirachtsis showed that after citicoline administration for 3 months there was a significant difference in RNFL ($p=0.029$), but no significant improvement in MD ($p>0.05$). Parisi showed an improvement in MD after 4 months (+0.56 dB) and 6 months (+0.18 dB) of citicoline administration. Citicoline eye drops have the potential to inhibit glaucoma progression by inhibiting RNFL loss, but further research is needed on visual field improvement. **Metta Dewi, Ariel Valentino Soetedjo. The Effectivity of Citicoline Eyedrops on the Visual Field Improvement and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Primary Open-angle Glaucoma.**

Keywords: Citicoline, glaucoma, eyedrops.



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

PENDAHULUAN

Glaukoma merupakan kelainan mata berupa *cupping* diskus optikus dengan defek lapang pandang akibat kerusakan sel ganglion retina; biasanya terkait dengan peningkatan tekanan intraokular.¹ Glaukoma dapat diklasifikasikan

menjadi glaukoma sudut terbuka, glaukoma sudut tertutup, serta glaukoma normotensi tanpa peningkatan tekanan intraokular.³

Glaukoma merupakan penyebab kedua terbesar kebutaan *irreversible* di seluruh dunia.²

Pada tahun 2020, diperkirakan 76 juta orang di seluruh dunia menderita glaukoma, di mana 57,5 juta di antaranya glaukoma primer sudut terbuka (GPSTa) dengan prevalensi global sebesar 2,2%; prevalensi glaukoma primer sudut tertutup (GPSTp) lebih rendah. Secara

Alamat Korespondensi email: mettadewi1998@gmail.com

ANALISIS

umum GPSTa lebih sering terjadi pada usia >40 tahun, sedangkan GPSTp lebih sering terjadi pada usia <40 tahun.^{2,4} Prevalensi glaukoma di Indonesia sebesar 0,46% dan terus meningkat setiap tahunnya.⁵

Kerusakan saraf pada glaukoma diperkirakan akibat peningkatan tekanan intraokular yang menyebabkan disfungsi vaskular dan iskemia, sehingga memicu kerusakan nervus optikus dan ganglion retina.^{1,6} Pada glaukoma sudut terbuka primer, peningkatan tekanan intraokular terkait dengan berkurangnya *outflow* atau drainase *aqueous humor*. Beberapa mekanisme yang terlibat meliputi perubahan struktural anyaman trabekulum (*trabecular meshwork*), seperti obstruksi oleh material asing berupa sel darah merah ataupun pigmen, kerusakan sel endotel trabekula, berkurangnya aktivitas fagositik sel endotelial trabekula, berkurangnya vakuola raksasa endotel kanal Schlemm, serta penyempitan pori-pori dan kepadatan dinding kanal Schlemm.^{1,6}

Selain itu, didapatkan mekanisme kerusakan saraf pada GPSTa yang tidak terkait dengan tekanan intraokular. Mekanisme ini meliputi berkurangnya perfusi okular akibat kelainan vaskular seperti hipertensi dan diabetes, kerusakan eksitotoksik akibat kadar glutamat berlebihan, berkurangnya faktor neurotropik, kerusakan saraf akibat autoimun, gagalnya mekanisme perbaikan sel, serta regulasi vaskularisasi retina dan koroid yang tidak normal.^{1,6}

Sejumlah obat-obatan telah digunakan untuk glaukoma, di antaranya alfa agonis (misalnya *brimonidine*) yang berperan mengurangi produksi dan meningkatkan *output aqueous humor*, penyekat beta (*timolol*), dan penghambat karbonik anhidrase (*acetazolamide*) untuk mengurangi produksi *aqueous humor*, analog prostaglandin (*latanoprost*) yang meningkatkan drainase *aqueous humor* dari bilik mata depan, serta agen miotikum (*pilocarpine*) yang mengkonstriksi pupil, sehingga jalan menuju anyaman trabekulum lebih terbuka, dan dengan demikian meningkatkan pengeluaran cairan. Akan tetapi, obat-obatan di atas yang merupakan standar pengobatan glaukoma, semuanya berfungsi menurunkan tekanan intraokular; belum ada obat yang bekerja terhadap kerusakan saraf optik. Padahal, neuropati optik merupakan penyebab utama

keluhan pada glaukoma dan pasien dengan tekanan intraokular terkontrol masih terus mengalami kerusakan saraf yang signifikan.⁷⁻⁹

Salah satu solusi untuk menangani kerusakan saraf adalah dengan menggunakan neurotropik, seperti *citicoline*. Beberapa studi telah menunjukkan peran *citicoline* oral terhadap glaukoma sudut terbuka primer. Studi Sahin, *et al*, (2022) menunjukkan *citicoline* oral mampu mencegah kehilangan lapisan serabut saraf retina (*retinal nerve fiber layer/RNFL*), sehingga menghambat progresivitas glaukoma.¹⁰ Studi Lanza, *et al*, (2019) juga berhasil menunjukkan perbaikan *mean deviation* (MD) lapang pandang secara signifikan dengan terapi *citicoline*.¹¹ Namun, karena patologi glaukoma terletak pada segmen posterior, *citicoline* harus dapat mencapai konsentrasi tinggi di cairan vitreus.

Strategi untuk meningkatkan konsentrasi *citicoline* di vitreus adalah menggunakan sediaan topikal, yaitu tetes mata. Studi Carnevale, *et al*, (2019) mendemonstrasikan bahwa tetes mata *citicoline* dapat memberikan konsentrasi tinggi.¹² Selain itu, studi Roberti, *et al*, (2014) mendemonstrasikan efek



SKENARIO KLINIS

Seorang wanita berusia 49 tahun mengeluh pandangan kedua matanya seperti tertutup awan hitam sejak 1 bulan. Keluhan mata merah disangkal, terdapat riwayat menggunakan kacamata tetapi lupa jenis kelainan refraksinya. Keluhan silau saat melihat cahaya, mata nyeri saat melihat cahaya, mudah tersandung, pandangan sempit seperti melihat dari lubang kunci, mata pegal, mual muntah, pandangan seperti tertutup tirai, trauma pada mata disangkal. Riwayat penyakit hipertensi, diabetes, dan riwayat keluarga dengan keluhan sama disangkal.

Pada pemeriksaan fisik, kesadaran pasien *compos mentis* dan tampak sakit ringan. Pemeriksaan status lokalis mata menunjukkan pupil bulat dan isokor, gerakan bola mata dalam batas normal, visus OD 6/7,5 dan visus OS 6/6, TIO (tekanan intraokular) OD 23,3 dan TIO OS 24, tidak terdapat injeksi konjungtiva ataupun silier kedua mata, tidak ada infiltrat kornea pada kedua mata, serta kedua lensa mata jernih. Pada funduskopi, terdapat gambaran *cupping* dengan rasio *cup/disc* kedua mata 0,6-0,7, serta ekskavasio glaukoma pada kedua mata.

Tabel 1. Formulasi PICO.

Pasien/Problem (P)	Intervention (I)	Comparison (C)	Outcome (O)
Pasien dewasa glaukoma primer sudut terbuka yang mendapat terapi standar penurun tekanan intraokular.	Tetes mata <i>citicoline</i> .	Plasebo menggunakan tetes air mata buatan atau tidak mendapat terapi <i>citicoline</i> .	Lapang pandang dinilai dengan <i>mean deviation</i> (MD) pada alat <i>Humphrey Field Analyzer</i> (HFA). Ketebalan lapisan serat saraf retina (<i>retinal nerve fiber layer/RNFL</i>).
Tipe Pertanyaan Klinis	Terapi		
Desain Studi	Tinjauan sistematis dan meta-analisis dari uji coba terkontrol acak dan uji klinis, uji coba terkontrol acak, uji klinis		

RUMUSAN MASALAH

neuroprotektif tetes mata *citicoline* terhadap fungsi sel ganglion retina pada tikus.¹³ Akan tetapi, studi efektivitas tetes mata *citicoline* terhadap glaukoma pada manusia masih sedikit. Laporan kasus berbasis bukti ini bertujuan menelaah secara kritis literatur yang membahas peran tetes mata *citicoline* dalam memperbaiki lapang pandang dan lapisan serabut saraf retina pada GPSTa.

METODE

Metode Penelusuran Literatur

Penelusuran literatur dilakukan pada 17 Juni 2023 menggunakan 4 basis data, yaitu PubMed, Scopus, Embase, dan Cochrane. Selama penelusuran, digunakan kata kunci glaukoma, *citicoline*, lapang pandang, beserta terminologi yang terkait. Kata kunci dan basis data yang digunakan dalam studi ini dapat dilihat di **Tabel 2**.

Kriteria Eligibilitas

Kriteria Inklusi:

- Membahas peran tetes mata *citicoline* pada glaukoma primer sudut terbuka
- Desain studi: meta-analisis dan kajian sistematis dari uji coba terkontrol acak, uji coba terkontrol acak, uji klinis
- Populasi dewasa

Kriteria Eksklusi:

- Hasil selain penilaian lapang pandang dan ketebalan lapisan serabut saraf retina
- Bahasa selain Bahasa Inggris dan Indonesia
- Studi pada hewan
- Naskah lengkap tidak ada

HASIL

Alur Seleksi Studi

Karakteristik Studi

Pada awal pencarian literatur didapatkan 165 studi, kemudian terpilih 3 studi dengan desain uji klinis terkontrol acak (**Gambar**). Karakteristik tiap artikel dideskripsikan pada **Tabel 3**. Tingkat bukti ilmiah tiap artikel dinilai menggunakan *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Level of Evidence*.^{14,15}

Telaah Kritis Appraisal

Telaah kritis menggunakan *checklist Oxford Centre of Evidence-Based Medicine*.¹¹

1. Validitas

2. Kepentingan

3. Aplikabilitas

PEMBAHASAN

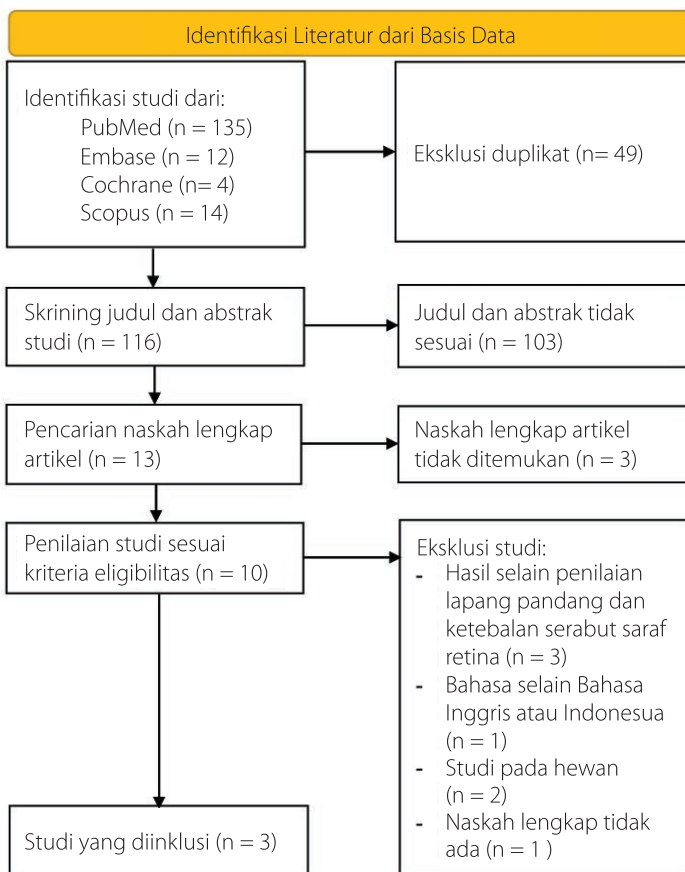
Citicoline atau *cytidine-5'-diphosphocholine* (*CDP-choline*) merupakan salah satu senyawa kimia yang terlibat dalam sintesis membran sel, banyak diteliti untuk efeknya dalam bidang neurologi, oftalmologi, dan psikiatri. Dalam tubuh manusia, *citicoline* dipecah menjadi *cytidine* dan *choline* dengan hidrolisis dan defosforilasi. Kedua senyawa tersebut merupakan substrat pembentuk *phosphatidylcholine* dan *CDP-choline* pada neuron. *Citicoline* diketahui memiliki keamanan yang baik dengan toksisitas minimal dan dimetabolisme dengan cepat dengan produk akhir dieliminasi sebagai karbon dioksida.¹⁹⁻²¹

Citicoline dikenal dengan efek neuroprotektifnya yang bekerja pada regulasi homeostasis dan proses penuaan neuron, meningkatkan kadar *neurotransmitter* sinaps seperti *dopamine* dan *norepinephrine* yang melindungi neuron dari hipoksia, serta *acetylcholine*, mempreservasi *cardiolipin* dan *sphingomyelin*, proteksi dari eksotoksitas glutamat, dan mempertahankan fungsi mitokondria.²¹ *Citicoline* juga berperan menghambat inflamasi yang disebabkan oleh iskemia dengan menghambat fosfolipase A2. Dengan inhibisi enzim ini, *citicoline* juga berperan menghambat pembentukan spesies oksigen reaktif dan kerusakan saraf. Efek anti-apoptotiknya diketahui berefek positif terhadap glaukoma dan ambliopia.¹⁹⁻²¹

Glaukoma merupakan penyakit degeneratif yang melibatkan nervus optikus dan sel ganglion retina, berakibat pada gangguan lapang pandang yang dapat berlanjut kebutaan. Studi menunjukkan degenerasi neuron tidak hanya terjadi pada kedua situs tersebut, melainkan juga sepanjang jarak visual dan otak.²² *Citicoline* telah banyak diteliti dan digunakan dalam beberapa tahun terakhir sebagai terapi adjuvan untuk glaukoma di samping obat-obatan penurun tekanan intraokular karena sifatnya sebagai neuroprotektor. Lanza, *et al*,¹¹ menemukan bahwa pasien yang diberi *citicoline* 500 mg per oral memiliki nilai MD lapang pandang yang signifikan lebih baik dibandingkan kelompok kontrol setelah 18 bulan ($p < 0,039$)

Tabel 2. Metode penelusuran literatur.

Basis Data	Strategi Penelusuran dan Kata Kunci	Temuan
PubMed	((((((citicoline) OR (citicoline[MeSH Terms])) OR (cdp choline[MeSH Terms])) OR (cdp choline)) AND (glaucoma)) OR (glaucomatous)) AND (eye drops)	135
Scopus	("citicoline" OR "cdp-choline" OR "cdp choline") AND ("glaucoma" OR "glaucomatous") AND ("eye drops")	14
Embase	("citicoline" OR "cdp-choline" OR "cdp choline") AND ("glaucoma" OR "glaucomatous") AND ("eye drops")	12
Cochrane	("citicoline" OR "cdp-choline" OR "cdp choline") AND ("glaucoma" OR "glaucomatous") AND ("eye drops")	4



Gambar. Alur seleksi studi.

ANALISIS



dan 24 bulan ($p < 0,006$), dengan nilai MD relatif stabil. Rerata RNFL kelompok perlakuan juga signifikan lebih tinggi (70,39 vs 64,91 μm , $p < 0,01$). Sahin, *et al.*¹⁰ mendapatkan rerata RNFL lebih tinggi pada kelompok *citicoline* 250 mg dalam 3 bulan dibandingkan *baseline* ($p = 0,038$).

Pemberian *citicoline* secara topikal dalam bentuk tetes mata banyak diteliti dengan harapan bekerja langsung pada sel ganglion dan saraf, sehingga meningkatkan efektivitas. Sebuah studi pada model hewan mendapatkan *citicoline* mencapai vitreus, dengan asam hialuronat berat molekul tinggi dan *benzalkonium chloride* sebagai vehikulum.¹⁷

Dari 3 studi yang menggunakan *citicoline* tetes mata ditelaah dalam tinjauan ini, didapatkan MD lapang pandang yang bervariasi. Studi Mirachtsis¹⁶ tidak mendapatkan perbedaan MD yang signifikan setelah intervensi selama

3 bulan. Sementara itu, intervensi oleh Parisi¹⁷ selama 4 bulan mendapatkan perbaikan nilai MD (+0,56 dB) pada kelompok *citicoline*, sedangkan pada bulan ke-6, 2 bulan setelah terapi *citicoline* dihentikan, perubahan nilai MD menurun dibandingkan pengukuran bulan ke-4 (+0,18 dB) meskipun masih lebih besar dibandingkan kelompok plasebo (-0,34 dB), menunjukkan efektivitas terapi tetes mata *citicoline* secara klinis. Di sisi lain, Rossetti⁹ menunjukkan perubahan nilai MD dalam 3 tahun yang lebih kecil pada kelompok intervensi dibandingkan kelompok kontrol (-0,41 vs -2,22 dB; $p = 0,02$).

Hasil yang berbeda ini diperkirakan akibat beberapa alasan. Pertama, kemungkinan dosis *citicoline* atau vehikulum yang berbeda. Parisi¹⁷ dan Rossetti⁹ menggunakan komposisi *citicoline* tetes mata yang sama, yaitu *citicoline* sodium 0,2 g, asam hialuronat 0,02 g, *benzalkonium chloride* 0,001 gram, cairan larutan injeksi 10 mL. Parisi¹⁷ menggunakan

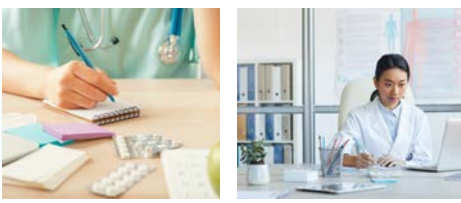
dosis 3 tetes sehari, sedangkan Rossetti⁹ 3 kali sehari. Mirachtsis¹⁶ tidak menyatakan komposisi tetes mata yang digunakan. Penggunaan tetes mata terkadang sulit disamaratakan di antara subjek penelitian; bisa saja tidak sesuai dosis jika penggunaan kurang tepat, misalnya tetesan kurang atau lebih, penetasan tidak tepat di mata, dan lainnya. Selain itu, durasi terapi juga memengaruhi hasil; berdasarkan hasil di atas dapat diperkirakan bahwa terapi *citicoline* topikal selama 3 bulan belum memperlihatkan perbaikan MD yang signifikan. Perbaikan MD diperlihatkan setelah penggunaan selama 4 bulan dan setelah 3 tahun nilai MD secara signifikan lebih baik dibandingkan plasebo, meskipun dengan perubahan negatif. Hal ini menandakan tetes mata *citicoline* efektif memproteksi saraf mata, meskipun seiring waktu, efek neuroprotektif tetes mata *citicoline* tidak dapat mengimbangi progresivitas penyakit. Penggunaan tetes mata *citicoline* secara signifikan lebih baik dibandingkan dengan tidak menggunakan

Tabel 3. Karakteristik studi.

Penulis (Tahun)	Desain Studi	Populasi (Rerata Usia \pm SD)	Intervensi	Perbandingan	Hasil	Evaluasi (Follow-up)	Tingkat Bukti
Rossetti, ⁹ <i>et al.</i> (2020)	Uji coba terkontrol acak	78 pasien GPSTa (74 \pm 12,2 pada kelompok <i>citicoline</i> dan 71,4 \pm 11,8 pada kelompok plasebo)	Tetes mata <i>citicoline</i> 3 kali sehari selama 3 tahun	Plasebo (tetes air mata buatan)	Mean deviation (MD) lapang pandang dan ketebalan serabut saraf retina (RNFL)	3 tahun	2
Mirachtsis, ¹⁶ <i>et al.</i> (2019)	Uji coba terkontrol acak	59 pasien GPSTa (rerata usia tidak ditampilkan)	Tetes mata <i>citicoline</i> 3 kali sehari selama 3 bulan	Plasebo (tetes air mata buatan)	Mean deviation (MD) lapang pandang dan ketebalan serabut saraf retina (RNFL)	3 bulan	2
Parisi, ¹⁷ <i>et al.</i> (2015)	Uji coba terkontrol acak	56 pasien GPSTa (52,1 \pm 4,66 pada kelompok <i>citicoline</i> dan 52,7 \pm 4,78 pada kelompok plasebo)	Tetes mata <i>citicoline</i> 3 kali sehari selama 4 bulan, diikuti fase wash out pada bulan 5-6	Terapi standar saja dan tidak mendapat <i>citicoline</i>	Mean deviation (MD) lapang pandang	4 dan 6 bulan	2

Tabel 4. Telaah validitas.

Pertanyaan	Rossetti ⁹ (2020)	Mirachtsis ¹⁶ (2019)	Parisi ¹⁷ (2015)
Apakah pemberian tata laksana untuk pasien dilakukan secara acak?	Ya	Ya	Ya
Apakah setiap kelompok memiliki karakteristik yang sama pada awal mula uji coba?	Ya	Tidak jelas	Ya
Selain perbedaan tata laksana, apakah setiap kelompok diberi perlakuan yang sama?	Ya	Ya	Ya
Apakah semua pasien yang masuk percobaan diperhitungkan? Kemudian apakah mereka dianalisis dalam kelompok yang diacak?	Ya	Ya	Ya
Apakah uji coba objektif atau pasien dan dokter tetap "buta" terhadap pengobatan yang diterima?	Ya	Ya	Ya



sama sekali. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mendukung teori ini.

Ketebalan RNFL pada kelompok *citicoline* signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo pada studi Mirachtsis¹⁶ setelah 3 bulan ($p=0,029$) dan Rossetti⁹ setelah 3 tahun ($p=0,04$). Hasil ini didukung oleh perubahan RNFL yang lebih rendah selama 3 tahun pada kelompok *citicoline* ($-1,86 \mu\text{m}$) dibandingkan kelompok plasebo ($-2,99 \mu\text{m}$, $p=0,02$). Glaukoma menyebabkan kerusakan sel ganglion retina, akson, dan sel glia; menyebabkan perubahan struktural RNFL serta gangguan penglihatan. Rerata ketebalan RNFL yang terasosiasi dengan defek lapang pandang, yaitu $89 \mu\text{m}$.²³ Tanpa *citicoline*, Geng²⁴ menemukan bahwa setelah 18 bulan ketebalan RNFL mengalami perubahan sebesar $-1,60 \mu\text{m}$, $-1,42 \mu\text{m}$, dan $-0,30 \mu\text{m}$ pada kelompok dengan defek lapang pandang ringan, sedang, dan berat pada *baseline*.

Tetes mata *citicoline* terbukti dapat mencegah penipisan RNFL pada pasien GPSTa

berdasarkan hasil telaah ini. Rossetti⁹ juga menyatakan bahwa perubahan ketebalan RNFL pada 18 bulan sebesar $+0,1 \mu\text{m}$, lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok plasebo ($-1 \mu\text{m}$), dan jika dibandingkan dengan studi Geng.²⁴

Kelebihan studi ini adalah semua artikel yang ditelaah merupakan uji coba terkontrol acak, yaitu desain studi yang terpilih untuk menjawab pertanyaan klinis. Kelemahan studi ini adalah rerata usia antar studi yang variatif dan tidak dinyatakan pada satu studi, sehingga hasilnya belum tentu dapat diaplikasikan untuk pasien pada skenario kasus. Selain itu, durasi terapi dan waktu evaluasi terapi pada ketiga studi berbeda-beda, sehingga bisa memengaruhi hasil.

SIMPULAN

Simpulan

Dari laporan kasus berbasis bukti ini ditemukan bahwa tetes mata *citicoline* bila ditambahkan ke terapi standar dapat berpotensi menghambat perburukan GPSTa dengan

menghambat hilangnya lapisan serabut saraf retina. Namun, untuk perbaikan lapang pandang pasien GPSTa masih memerlukan studi lebih lanjut.

Saran

Dilakukan studi lebih lanjut terkait perbandingan *citicoline* sediaan tetes mata dengan sediaan oral untuk GPSTa, supaya didapat perbandingan efektivitas dan keamanan yang lebih jelas terkait sediaan *citicoline* yang terbaik untuk penyakit mata seperti GPSTa. Selain itu, sebaiknya dibuat studi kajian sistematis dan meta-analisis terkait penggunaan *citicoline* pada GPSTa.

Tabel 5. Telaah kepentingan.

Pertanyaan	Rossetti ⁹ (2020)	Mirachtsis ¹⁶ (2019)	Parisi ¹⁷ (2015)
Seberapa besar efek pengobatan?	Terdapat perbedaan signifikan perubahan MD setelah 3 tahun pada kelompok <i>citicoline</i> ($-0,41 \text{ dB}$) dibandingkan kelompok plasebo ($-2,22 \text{ dB}$) ($p=0,02$). Pada evaluasi 3 tahun, nilai RNFL signifikan lebih tinggi pada kelompok <i>citicoline</i> ($64 \pm 11,1 \mu\text{m}$) dibandingkan kelompok plasebo ($59 \pm 11,3 \mu\text{m}$) ($p=0,04$). Besar perubahan RNFL selama 3 tahun signifikan lebih rendah pada kelompok <i>citicoline</i> ($-1,86 \mu\text{m}$) dibandingkan kelompok plasebo ($-2,99 \mu\text{m}$) ($p=0,02$).	Tidak terdapat perbedaan signifikan MD lapang pandang antara kelompok <i>citicoline</i> dan plasebo ($p>0,05$). Pada evaluasi 3 bulan, nilai RNFL signifikan lebih tinggi pada kelompok <i>citicoline</i> ($94,3 \pm 11,2 \mu\text{m}$) dibandingkan kelompok plasebo ($83,2 \pm 11,7 \mu\text{m}$) ($p=0,029$).	Pada evaluasi 4 bulan, terdapat perbedaan besar perubahan MD pada kelompok <i>citicoline</i> ($+0,56 \text{ dB}$) dibandingkan kelompok plasebo ($-0,24 \text{ dB}$). Pada evaluasi 6 bulan, terdapat perbedaan besar perubahan MD pada kelompok <i>citicoline</i> ($+0,18 \text{ dB}$) dibandingkan kelompok plasebo ($-0,34 \text{ dB}$) [terapi <i>citicoline</i> dihentikan setelah 4 bulan, bulan 5-6 merupakan fase <i>wash-out</i>].
Seberapa presisi perkiraan efek terapi?	Tidak tersedia	Tidak tersedia	Tidak tersedia

Tabel 6. Telaah aplikabilitas.

Pertanyaan	Rossetti ⁹ (2020)	Mirachtsis ¹⁶ (2019)	Parisi ¹⁷ (2015)
Apakah pasien saya berbeda dari pasien studi sehingga hasil studi tidak dapat diterapkan?	Ya (kelompok usia berbeda)	Tidak jelas (kelompok usia studi tidak diketahui)	Tidak
Dalam kondisi saya, apakah terapi ini mampu laksana?	Tidak (belum tersedia di Indonesia)	Tidak (belum tersedia di Indonesia)	Tidak (belum tersedia di Indonesia)
Apakah keuntungan pengobatan melebihi potensi kerugian pada pasien saya?	Ya	Ya	Ya



DAFTAR PUSTAKA

1. Primary Open-Angle Glaucoma - EyeWiki [Internet]. 2023 [cited: 2023 Jun 28]. Available from: https://eyewiki.aao.org/Primary_Open-Angle_Glaucoma
2. Zhang N, Wang J, Li Y, Jiang B. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: A meta-analysis and systematic review. *Sci Rep*. 2021;11(1):13762.
3. American Academy of Ophthalmology. Glaucoma: Definitions and classification [Internet]. 2015 [cited: 2023 Jun 28]. Available from: <https://www.aao.org/education/disease-review/glaucoma-definitions-classification>
4. Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. *Cureus*. 2020;12(11):e11686.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Infodatin: Situasi glaukoma di Indonesia [Internet]. 2019 [cited: 2023 Jun 28]. Available from: https://www.kemkes.go.id/downloads/resources/download/pusdatin/infodatin/infoDatin_glaukoma_2019.pdf
6. Evangelho K, Mogilevskaia M, Losada-Barragan M, Vargas-Sanchez JK. Pathophysiology of primary open-angle glaucoma from a neuroinflammatory and neurotoxicity perspective: a review of the literature. *Int Ophthalmol*. 2019;39(1):259–71.
7. American Academy of Ophthalmology. Glaucoma Eye Drops [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2023 [cited: 2023 Jun 28]. Available from: <https://www.aao.org/eye-health/diseases/glaucoma-eyedrop-medicine>
8. Sheybani A, Scott R, Samuelson TW, Kahook MY, Bettis DI, Ahmed IK, et al. Open-angle Glaucoma: Burden of illness, current therapies, and the management of nocturnal IOP variation. *Ophthalmol Ther*. 2020;9(1):1–14.
9. Rossetti L, Lester M, Tranchina L, Ottobelli L, Coco G, Calcatelli E, et al. Can treatment with citicoline eyedrops reduce progression in glaucoma? The results of a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Glaucoma*. 2020;29(7):513–20.
10. Sahin AK, Kapti HB, Uzun A. Effect of oral citicoline therapy on retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer in patients with primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2022;15(3):483–8.
11. Lanza M, Gironi Carnevale UA, Mele L, Bifani Sconocchia M, Bartollino S, Costagliola C. Morphological and functional evaluation of oral citicoline therapy in chronic open-angle glaucoma patients: A pilot study with a 2-year follow-up. *Front Pharmacol*. 2019;10:1117.
12. Carnevale C, Manni G, Roberti G, Micera A, Bruno L, Cacciamani A, et al. Human vitreous concentrations of citicoline following topical application of citicoline 2% ophthalmic solution. *PLoS One*. 2019;14(11):e0224982.
13. Roberti G, Tanga L, Parisi V, Sampalmieri M, Centofanti M, Manni G. A preliminary study of the neuroprotective role of citicoline eye drops in glaucomatous optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62(5):549–53.
14. OCEBM Levels of Evidence — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford [Internet]. 2023 [cited: 2022 Jun 3]. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>
15. Critical Appraisal tools — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford [Internet]. 2023 [cited: 2023 Jun 25]. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/critical-appraisal-tools>
16. Mirachtsis T, Theofilou G, Sorkou K, Lalias T, Marinopoulos K, Sioulis C. Randomized clinical study of the citicoline effect in glaucoma and glaucoma phacoemulsified patients. *Acta Ophthalmologica* [Internet]. 2019 [cited: 2023 Jun 29];97(S263). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-3768.2019.5119>
17. Parisi V, Centofanti M, Ziccardi L, Tanga L, Michelessi M, Roberti G, et al. Treatment with citicoline eye drops enhances retinal function and neural conduction along the visual pathways in open angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(8):1327–40.
18. Rossetti L, Lester M, Tranchina L, Ottobelli L, Coco G, Calcatelli E, et al. Can treatment with citicoline eyedrops reduce progression in glaucoma? The results of a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Glaucoma*. 2020;7:513–20.
19. Jasielski P, Piędel F, Piwek M, Rocka A, Petit V, Rejda K. Application of citicoline in neurological disorders: A systematic review. *Nutrients*. 2020;12(10):3113.
20. Secades JJ, Gareri P. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update. *Rev Neurol*. 2022;75(s05):S1–89.
21. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: Facts, doubts and unresolved issues. *CNS Drugs*. 2014;28(3):185–93.
22. Jünemann AGM, Grieb P, Rejda R. [The role of citicoline in glaucoma]. *Ophthalmologe*. 2021;118(5):439–48.
23. Alasil T, Wang K, Yu F, Field MG, Lee H, Baniyadi N, et al. Correlation of retinal nerve fiber layer thickness and visual fields in glaucoma: A broken stick model. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(5):953–9.
24. Geng W, Wang D, Han J. Trends in the retinal nerve fiber layer thickness changes with different degrees of visual field defects. *J Ophthalmol*. 2020;2020:e4874876.