



# Peran *Citicoline* Oral sebagai Terapi Tambahan Glaukoma

## Laporan Kasus Berbasis Bukti

**Wina Sinaga**

Departemen Ilmu Gizi, Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo,  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

### ABSTRAK

Glaukoma merupakan penyebab kedua kebutaan secara global. Salah satu cara mencegah perburukan glaukoma sudut terbuka adalah dengan menurunkan tekanan intraokular; namun pada tekanan intraokular terkontrol baik, masih dibutuhkan alternatif terapi neuroprotektor, potensi yang diperkirakan terdapat pada *citicoline*. Laporan kasus berbasis bukti ini meninjau efektivitas *citicoline* oral sebagai terapi tambahan glaukoma, melalui PubMed, Scopus, Cochrane, EBSCO Host, dan Google Scholar. Dari 22 studi yang teridentifikasi awal, 3 artikel dipilih untuk telaah kritis. Lanza M, *et al*, mendapatkan RNFL dan GCC kelompok *citicoline* 500 mg lebih tinggi bermakna, 70,39 dan 71,19  $\mu\text{m}$ ,  $p < 0,01$  dibandingkan kontrol, setelah 12 bulan. Studi Sahin AK, *et al*, menunjukkan RNFL lebih tinggi bermakna pada bulan ketiga dibandingkan awal pada kelompok *citicoline* oral 250 mg,  $p = 0,038$ . Penelitian Putri VC, *et al*, setelah 60 hari, berdasarkan analisis subkelompok, terdapat perbedaan bermakna pada perubahan ketebalan RNFL dan GCIPL sebelum dan setelah intervensi pada glaukoma ringan di kelompok *citicoline* 500 mg dan pada glaukoma sedang–berat di kelompok *citicoline* 1.000 mg. Suplementasi *citicoline* oral mencegah perburukan glaukoma secara bermakna, sehingga dapat diberikan sebagai terapi tambahan.

**Kata Kunci:** *Citicoline*, glaukoma, terapi oral tambahan.

### ABSTRACT

Glaucoma is the second-leading global cause of blindness. Lowering intraocular pressure can prevent the worsening of open-angle glaucoma, but alternative neuroprotective therapies are needed; citicoline is supposed to have neuroprotective potential. This evidence-based case report was to review the effectiveness of oral citicoline as an adjunct therapy for glaucoma. From 22 studies identified through PubMed, Scopus, Cochrane, EBSCO Host, and Google Scholar, three articles were selected for critical review. Lanza M. found the RNFL and GCC of the citicoline group 500 mg were significantly higher, 70.39 and 71.19  $\mu\text{m}$ ,  $p < 0,01$  compared to controls, after 12 months. Sahin A, *et al*, showed that the RNFL was significantly higher in the third month than baseline in the oral citicoline 250 mg group,  $p = 0.038$ . Putri VC, *et al*, found that after 60 days, based on sub-group analysis, there was a significant difference in RNFL and GCIPL thickness changes after citicoline 500 mg intervention in the mild glaucoma group and after citicoline 1,000 mg in the moderate-severe glaucoma group. Oral citicoline supplementation prevents significant worsening of glaucoma, it can be given as an adjunct therapy. **Wina Sinaga. The Role of Oral Citicoline as an Adjunct Therapy of Glaucoma.**

**Keywords:** Citicoline, glaucoma, additional oral therapy.



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

### PENDAHULUAN

Sekitar 70 juta orang di seluruh dunia mengalami glaukoma yang merupakan penyebab utama kedua kebutaan secara global.<sup>1-3</sup> Prevalensi glaukoma di Indonesia sekitar 0,46%, atau setara 4-5 orang tiap 1.000 penduduk. Menurut data rumah sakit di Indonesia, kunjungan glaukoma meningkat dari 65.774 pada tahun 2015 menjadi 427.091 pada tahun 2017.<sup>4</sup> Glaukoma akibat

sumbatan sebagian saluran pengalir *aqueous humour* merupakan glaukoma sudut terbuka.<sup>5</sup>

Salah satu cara mencegah perburukan glaukoma sudut terbuka adalah dengan menurunkan tekanan intraokular dan mencegah hipertensi okular menjadi glaukoma sudut terbuka.<sup>6</sup> Namun, pada pasien dengan tekanan intraokular terkontrol baik, masih dibutuhkan terapi alternatif neuroprotektor.<sup>7</sup>

*Citicoline* memiliki potensi neuromodulasi dan neuroprotektor yang telah teruji efektif pada berbagai kasus klinis.<sup>8,9</sup> Manfaat *citicoline* juga terlihat pada sistem visual, misalnya ambliopia dan neuropati optik.<sup>10,11</sup>

Laporan kasus berbasis bukti ini disusun untuk meninjau efektivitas suplementasi *citicoline* oral sebagai terapi tambahan glaukoma. Pencegahan perburukan glaukoma dalam

**Alamat Korespondensi** email: [wina.sinaga01@ui.ac.id](mailto:wina.sinaga01@ui.ac.id)

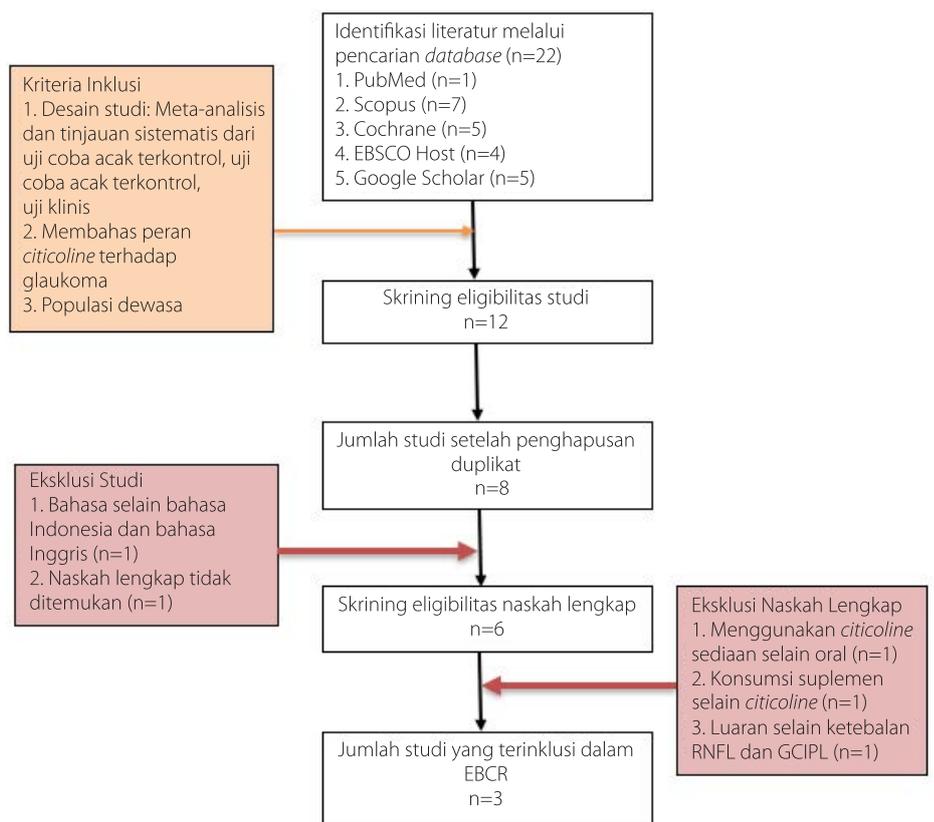


studi ini didefinisikan dengan perubahan ketebalan *retinal nerve fiber layer* (RNFL) dan *ganglion cell-inner plexiform layer* (GCIPL).

**SKENARIO KLINIS**

Seorang perempuan usia 52 tahun datang dengan keluhan penglihatan perlahan-lahan buram pada kedua mata sejak 6 tahun terakhir. Keluhan mata merah, nyeri, dan keluar air mata disangkal. Pasien juga mengaku sering nyeri kepala di sisi kanan. Tidak ada mual, muntah, ataupun fotofobia. Riwayat penyakit sebelumnya dan riwayat penyakit keluarga disangkal.

Pada status oftalmologi, didapatkan ketajaman penglihatan dengan koreksi terbaik 20/20 dengan refraksi -0,75 dan -1,75 (170°) pada mata kanan dan 20/20 dengan -2,00 (160°) pada mata kiri. Tekanan intraokular dengan tonometri didapatkan mata kanan 14 mmHg dan mata kiri 12 mmHg. Segmen anterior kedua mata dalam batas normal. Sudut iridokornea normal terbuka dengan semua struktur sudut terlihat dengan baik. Pada oftalmoskopi, ditemukan ekskavasi abnormal kepala saraf optik bilateral. Pada pemeriksaan lapang pandang Humphrey, didapatkan *mean deviation* (MD) mata kanan adalah -11,70 dan mata kiri adalah -5,45. Dengan *false negative error* di mata kanan adalah 26% dan 0% di mata kiri. Rasio *cup-to-disc* (C/D) 0,83 pada kedua mata. Hasil pemeriksaan RNFL rata-rata adalah 76 µm pada kedua mata, pada *corneal pachymetry* didapatkan hasil mata kanan 512 µm dan 516 µm untuk mata kiri. Pasien didiagnosis glaukoma sudut terbuka tipe normotensi. Pasien diberi terapi topikal *brimatoprost drops* 0,1 mg/mL 1 tetes pada kedua mata 1 kali sehari. Dokter



**Gambar.** Alur seleksi studi.

Keterangan: RNFL: *retinal nerve fiber layer*; GCIPL: *ganglion cell-inner plexiform layer*; EBCR: *evidence-based case report*

mempertimbangkan apakah pemberian *citicoline* oral dapat mencegah perburukan glaukoma pada pasien ini.

**RUMUSAN MASALAH METODE**

Penelusuran bukti dilakukan pada tanggal 01 Mei 2023 melalui berbagai sumber data, yaitu PubMed, Scopus, Cochrane, EBSCO Host, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan adalah *glaucoma*, *citicoline*, dan oral. Hasil

penelusuran terdapat pada **Tabel 2**.

**Kriteria Kelayakan**

Kriteria Inklusi:

- Investigasi peran *citicoline* oral terhadap glaukoma
- Desain studi: Meta-analisis dan tinjauan sistematis dari uji coba acak terkontrol, uji coba acak terkontrol, uji klinis.
- Populasi dewasa

**Tabel 1.** Formulasi PICO.

Pasien/Problem (P)	Intervention (I)	Comparison (C)	Outcome (O)
Pasien glaukoma dengan terapi standar	<i>Citicoline</i> oral	Plasebo atau suplemen lain	Pencegahan perburukan glaukoma
Tipe pertanyaan klinis	Terapi		
Desain studi	Meta-analisis dan tinjauan sistematis dari uji coba terkontrol acak dan uji klinis, uji coba terkontrol acak, uji klinis		

**Tabel 2.** Metode penelusuran bukti.

Basis Data	Strategi Penelusuran dan Kata Kunci	Temuan
PubMed	(( <i>Glaucoma</i> ) AND ( <i>Citicoline</i> )) AND ( <i>Oral</i> )	1
Scopus	(( <i>Glaucoma</i> ) AND ( <i>Citicoline</i> )) AND ( <i>Oral</i> )	7
Cochrane	(( <i>Glaucoma</i> ) AND ( <i>Citicoline</i> )) AND ( <i>Oral</i> )	5
EBSCOhost	(( <i>Glaucoma</i> ) AND ( <i>Citicoline</i> )) AND ( <i>Oral</i> )	4
Google Scholar	(( <i>Glaucoma</i> ) AND ( <i>Citicoline</i> )) AND ( <i>Oral</i> )	5



**Tabel 3.** Karakteristik studi.

Penulis (Tahun)	Desain Studi	Populasi (Rerata Usia+SD)	Intervensi	Perbandingan	Hasil	Tingkat Bukti
Lanza M, <i>et al.</i> <sup>13</sup> (2019)	Uji coba terkontrol acak	60 pasien glaukoma sudut terbuka, 64,1±5,8 tahun pada kelompok <i>citicoline</i> dan 62,9±7,2 tahun pada kelompok kontrol	<i>Citicoline</i> 500 mg/hari diikuti 2 tahun	Tidak diberi <i>citicoline</i>	Perubahan ketebalan RNFL dan GCIPL	2
Sahin AK, <i>et al.</i> <sup>14</sup> (2022)	Uji coba terkontrol acak	54 pasien glaukoma sudut terbuka, 52,23±7,52 tahun pada kelompok <i>citicoline</i> dan 53,71±7,89 tahun pada kelompok kontrol	<i>Citicoline</i> 250 mg selama 3 bulan	Tidak diberi <i>citicoline</i>	Perubahan ketebalan RNFL dan GCIPL	2
Putri VC, <i>et al.</i> <sup>15</sup> (2022)	Uji coba terkontrol acak	50 subjek glaukoma sudut terbuka usia 58±9 pada kelompok <i>citicoline</i> 1.000 mg dan 57,1±10,3 pada kelompok <i>citicoline</i> 500 mg	<i>Citicoline</i> 1.000 mg selama 60 hari	<i>Citicoline</i> 500 mg	Perubahan ketebalan RNFL dan GCIPL	2

Keterangan: RNFL: *retinal nerve fiber layer*; GCIPL: *ganglion cell-inner plexiform layer*.

**Tabel 4.** Telaah validitas.

Pertanyaan	Lanza M, <i>et al.</i> <sup>13</sup> (2019)	Sahin AK, <i>et al.</i> <sup>14</sup> (2022)	Putri VC, <i>et al.</i> <sup>15</sup> (2022)
Apakah pemberian tata laksana untuk pasien dilakukan secara acak?	Ya	Ya	Ya
Apakah setiap kelompok memiliki karakteristik yang sama pada awal uji coba?	Ya	Ya	Ya
Selain perbedaan tata laksana, apakah setiap kelompok diberi perlakuan yang sama?	Ya	Ya	Ya
Apakah semua pasien yang masuk percobaan diperhitungkan? Dan apakah mereka dianalisis dalam kelompok yang diacak?	Tidak	Ya	Tidak
Apakah uji coba objektif atau pasien dan dokter tetap "buta" terhadap pengobatan?	Tidak disebutkan	Tidak disebutkan	Ya

**Tabel 5.** Telaah kepentingan.

Pertanyaan	Lanza M, <i>et al.</i> <sup>13</sup> (2019)	Sahin AK, <i>et al.</i> <sup>14</sup> (2022)	Putri VC, <i>et al.</i> <sup>15</sup> (2022)
Seberapa besar efek pengobatan?	Rerata ketebalan <i>retinal nerve fiber layer</i> (RNFL) dan <i>ganglion cell-inner plexiform layer</i> (GCIPL) pada kelompok <i>citicoline</i> lebih tinggi bermakna (70,39 dan 71,19 $\mu\text{m}$ , $p < 0,01$ ) dibandingkan kelompok kontrol (64,91 dan 65,60 $\mu\text{m}$ ). Hasil tersebut terlihat stabil pada pemantauan berikutnya di kelompok <i>citicoline</i> , sedangkan kelompok kontrol mengalami penipisan bermakna ( $p < 0,001$ ).	Perubahan rata-rata dan ketebalan <i>retinal nerve fiber layer</i> (RNFL) kuadran inferior pada kelompok <i>citicoline</i> setelah 3 bulan lebih tinggi bermakna dibandingkan kelompok kontrol ( $p=0,006$ dan $p=0,014$ ). Tidak ada perbedaan bermakna pada kedua kelompok dalam perubahan ketebalan <i>ganglion cell-inner plexiform layer</i> (GCIPL) dan ketebalan <i>retinal nerve fiber layer</i> (RNFL) kuadran superior, nasal dan temporal.	Tidak terdapat perbedaan bermakna pada perubahan ketebalan <i>retinal nerve fiber layer</i> (RNFL) dan <i>ganglion cell-inner plexiform layer</i> (GCIPL) pada kedua kelompok.
Seberapa presisi perkiraan efek terapi?	Tidak tersedia	Tidak tersedia	Tidak tersedia

**Tabel 6.** Telaah penerapan.

Pertanyaan	Lanza M, <i>et al.</i> <sup>13</sup> (2019)	Sahin AK, <i>et al.</i> <sup>14</sup> (2022)	Putri VC, <i>et al.</i> <sup>15</sup> (2022)
Apakah pasien klinis berbeda dari pasien studi, sehingga hasil studi tidak dapat diterapkan?	Tidak	Tidak	Tidak
Dalam kondisi klinis saat ini, apakah terapi yang diberikan mampu laksana?	Ya	Ya	Ya
Apakah keuntungan pengobatan melebihi potensi kerugian pada pasien klinis saat ini?	Ya	Ya	Ya



#### Kriteria Eksklusi:

- Bahasa selain bahasa Inggris
- Hasil selain ketebalan RNFL dan GCIPL
- Naskah lengkap tidak didapatkan
- Pemberian *citicoline* parenteral atau tetes
- Konsumsi suplemen selain *citicoline*

## HASIL PENELITIAN

### Karakteristik Studi

Penelitian awal menemukan 22 studi. Setelah melalui seleksi, diperoleh 3 artikel untuk telaah kritis yang merupakan uji coba terkontrol acak. **Tabel 3** memuat karakteristik setiap studi. Penilaian tingkat bukti tiap studi dilakukan dengan *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 level of evidence*.<sup>12</sup>

### Telaah Kritis

Telaah kritis artikel yang telah diseleksi menggunakan daftar *Oxford Centre of Evidence-Based Medicine critical appraisal checklist*. Daftar tersebut meliputi aspek validitas, kepentingan, dan penerapan.<sup>12</sup>

## DISKUSI

Dari ketiga penelitian, diketahui kisaran dosis *citicoline* adalah 250-1.000 mg untuk mendapatkan peningkatan ketebalan RNFL dan GCIPL. Pada penelitian Lanza M, *et al*,<sup>13</sup> setelah 18 bulan terapi tambahan, nilai rerata *standard automated white-on-white perimetry (SAP) mean deviation (MD)* kelompok *citicoline* oral 500 mg lebih tinggi secara bermakna, yaitu -7,25 db ( $p=0,039$ ) dibandingkan kelompok kontrol, yaitu -8,6 db. Hasil tersebut stabil pada kunjungan berikutnya, sedangkan pada kelompok kontrol, rerata nilai MD makin turun bermakna, yaitu -9,28 db ( $p<0,001$ ). Rerata RNFL dan ketebalan *ganglion cell complex (GCC)* pada kelompok *citicoline* lebih tinggi secara bermakna, yaitu 70,39 dan 71,19  $\mu\text{m}$  ( $p<0,01$ ), dibandingkan kelompok kontrol, yaitu 64,91 dan 65,6  $\mu\text{m}$  setelah 12 bulan terapi *citicoline*. Hasil tersebut pada kelompok *citicoline* terlihat stabil pada pemantauan berikutnya, sedangkan kelompok kontrol mengalami penurunan bermakna ( $p<0,001$ ). Hasil penelitian ini menunjukkan terapi *citicoline* oral efektif mencegah perburukan glaukoma sudut terbuka.<sup>13</sup>

Studi Sahin AK, *et al*,<sup>14</sup> menunjukkan rerata ketebalan RNFL lebih tinggi bermakna ( $p=0,038$ ) pada bulan ketiga dibandingkan awal pada kelompok *citicoline* oral 250 mg. Perbaikan ini mengalami regresi parsial

setelah periode *wash out* satu bulan. Tidak terdapat perubahan bermakna pada RNFL kuadran superior, nasal, temporal, dan inferior pada bulan ketiga dan keempat ( $p>0,05$ ). Perubahan rerata dan ketebalan RNFL kuadran inferior pada kelompok *citicoline* setelah tiga bulan lebih tinggi bermakna ( $p=0,006$ ), dibandingkan kelompok kontrol ( $p=0,014$ ). Tidak terdapat perbedaan bermakna di antara kedua kelompok pada perubahan ketebalan GCIPL dan RNFL kuadran superior, nasal, dan temporal ( $p>0,05$ ). Penelitian ini menyimpulkan bahwa terapi oral *citicoline* dapat mencegah penurunan RNFL jangka pendek pada glaukoma sudut terbuka. Studi ini menunjukkan bahwa *citicoline* berhasil bermakna mencegah perburukan glaukoma dengan potensi efek neuroproteksi.<sup>14</sup>

Penelitian Putri VC, *et al*,<sup>15</sup> setelah 60 hari memperoleh hasil tidak terdapat perbedaan bermakna pada nilai MD, RNFL, dan GCIPL kedua kelompok. Nilai tengah MD meningkat pada kelompok *citicoline* 1.000 mg dari awal -9,96 dB menjadi -5 dB setelah 60 hari dan dari analisis intrakelompok terdapat perbedaan bermakna dengan  $p=0,008$ . Berdasarkan analisis subkelompok, juga terdapat perbedaan bermakna sebelum dan setelah intervensi pada glaukoma ringan yang diberi *citicoline* 500 mg dan pada glaukoma sedang-berat yang diberi *citicoline* 1.000 mg. Ketebalan RNFL dan GCIPL kedua kelompok cenderung stabil. Ditemukan efek samping mual pada 2 subjek penelitian yang menerima *citicoline* 500 mg dan 1.000 mg.<sup>15</sup>

Penelitian kasus kontrol Parisi, *et al*,<sup>15</sup> membandingkan efek *citicoline* oral dosis 1.600 mg dan parenteral dosis 1.000 mg/hari selama 60 hari pada pasien glaukoma. Didapatkan hasil perbaikan fungsi retina dan konduksi neural sepanjang jalur visual untuk kedua rute pemberian. Hasil penelitian tersebut mengonfirmasi efektivitas *citicoline* oral setara dengan jalur parenteral.<sup>16</sup> Pemberian secara oral dijadikan pilihan terapi karena efek samping minimal, meningkatkan kepatuhan, dan mempertahankan kadar *citicoline* jangka panjang di dalam sirkulasi tubuh sistemik yang tidak diperoleh dari pemberian jalur topikal atau parenteral.<sup>17</sup>

Mekanisme kerja *citicoline* diperkirakan sebagai substrat antara pada sintesis fosfatidilkolin yang merupakan komponen

membran neuron. *Citicoline* mengaktivasi biosintesis struktur fosfolipid membran neuron, meningkatkan metabolisme struktur serebral, dan juga menghambat degradasi fosfolipid.<sup>18</sup> Melalui metode elektrofisiologi, diketahui bahwa *citicoline* menginduksi peningkatan fungsi sel ganglion dan konduksi neural sepanjang jalur visual post-retina, sehingga menstimulasi peningkatan fungsi visual pada glaukoma.<sup>16</sup>

*Citicoline* berasal dari bahan makanan *choline* dan *cytidine*. Jika kebutuhan *choline* meningkat, suplementasi *citicoline* dapat dipilih sebagai pilihan yang aman dan efektif. Bioavailabilitas *choline* lebih dari 90% pada rute oral dan parenteral.<sup>19</sup> Bahan makanan sumber *choline* antara lain kuning telur, hati, dan kacang kedelai.<sup>20</sup> Asupan *choline* cenderung menurun seiring usia dan terdapat variasi kebutuhan individu. Sekitar 50% populasi dapat memiliki polimorfisme genetik yang memengaruhi kebutuhan *choline*, sehingga dapat meningkatkan risiko defisiensi.<sup>21</sup>

*Citicoline* dapat diberikan dalam bentuk suplemen makanan pada populasi target, yaitu usia paruh baya sampai lanjut usia dengan dosis maksimal 500 mg per hari. Jika diberikan dalam bentuk makanan untuk tujuan medis khusus, maksimal kandungan *citicoline* adalah 250 mg per saji dan asupan maksimal dari bahan makanan tersebut adalah 1.000 mg per hari. *Citicoline* langsung dihidrolisis setelah dikonsumsi, dipecah ke dalam bentuk *choline* dan *cytidine*, masuk ke dalam jalur metabolisme protein.<sup>22</sup>

Keunggulan laporan kasus berbasis bukti ini adalah subjek memiliki rata-rata usia yang sama dan variabel yang diteliti sama, yaitu RNFL dan GCL. Keterbatasannya adalah tidak tersedia data asupan *citicoline* dari makanan, sehingga tidak dapat mengetahui kecukupan asupan *citicoline* total.

## SIMPULAN

Suplementasi *citicoline* oral mencegah perburukan glaukoma secara bermakna. *Citicoline* dapat diberikan sebagai terapi tambahan glaukoma. Sebaiknya dilakukan penelitian asupan dan kadar *citicoline* pada pasien glaukoma.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Malihi M, Moura Filho ER, Hodge DO, Sit AJ. Long-term trends in glaucoma-related blindness in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology* 2014;121(1):134-41. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.09.003.
2. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262-7. DOI: 10.1136/bjo.2005.081224.
3. Mahabadi N, Foris LA, Tripathy K. Open angle glaucoma [Internet]. 2023 [cited 2023 May 01]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441887/>
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. InfoDatin: Situasi glaukoma di Indonesia. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2019. p.1-12.
5. Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan. Apa itu glaukoma? [Internet]. 2022 [cited 2023 May 01]. Available from: [https://yankes.kemkes.go.id/view\\_artikel/1059/apa-itu-glaukoma](https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/1059/apa-itu-glaukoma)
6. Fogagnolo P, Rossetti L. Medical treatment of glaucoma: Present and future. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20(7):947-59. DOI: 10.1517/13543784.2011.579901.
7. Baltmr A, Duggan J, Nizari S, Salt TE, Cordeiro MF. Neuroprotection in glaucoma - Is there a future role? *Exp Eye Res*. 2010;91(5):554-66. DOI: 10.1016/j.exer.2010.08.009.
8. Alvarez-Sabín J, Román GC. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. *Brain Sci*. 2013;3(3):1395-414. DOI: 10.3390/brainsci3031395.
9. Secades JJ. Role of citicoline in the management of traumatic brain injury. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14(5):410. DOI: 10.3390/ph14050410
10. Fresina M, Dickmann A, Salerni A, De Gregorio F, Campos EC. Effect of oral CDP-choline on visual function in young amblyopic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(1):143-50. DOI: 10.1007/s00417-007-0621-6.
11. Parisi V, Coppola G, Ziccardi L, Gallinaro G, Falsini B. Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline): A pilot study in patients with non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *Eur J Neurol*. 2008;15(5):465-74. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02099.x.
12. Howick J, Chalmers I, Lind J, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, et al. Oxford Centre for evidence-based medicine 2011 levels of evidence [Internet]. [cited 2023 May 01]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
13. 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. DOI: 10.3389/fphar.2019.01117.
14. 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. DOI: 10.18240/ijo.2022.03.17.
15. Putri VC, Asrory VDO. Comparison of the Effect of 1000mg and 500mg oral citicoline on visual field and ganglion cell layer thickness in primary open angle glaucoma. *J Ophthalmol*. 2022;7:1-10.
16. Parisi V, Coppola G, Centofanti M, Oddone F, Angrisani AM, Ziccardi L, et al. Evidence of the neuroprotective role of citicoline in glaucoma patients. *Prog Brain Res*. 2008;173:541-54. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)01137-0.
17. Grieb P, Jünemann A, Rekas M, Rejdak R. Citicoline: A food beneficial for patients suffering from or threatened with glaucoma. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:73. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00073.
18. Gandolfi S, Marchini G, Caporossi A, Scuderi G, Tomasso L, Brunoro A. Cytidine 5'-diphosphocholine (citicoline): Evidence for a neuroprotective role in glaucoma. *Nutrients* 2020;12(3):793. DOI: 10.3390/nu12030793.
19. Synoradzki K, Grieb P. Citicoline: A superior form of choline? *Nutrients* 2019;11(7):1569. DOI: 10.3390/nu11071569.
20. Patterson KY, Bhagwat SA, Williams JR, Howe JC, Holden JM. Database for the choline content of common foods [Internet]. [cited 2023 May 01]. Available from: [www.ars.usda.gov/ARSUserFiles/80400525/Data/Choline/Choln02.pdf](http://www.ars.usda.gov/ARSUserFiles/80400525/Data/Choline/Choln02.pdf).
21. Zeisel SH, da Costa KA. Choline: An essential nutrient for public health. *Nutr Rev*. 2009;67(11):615-23. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2009.00246.x.
22. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion on the safety of "citicoline" as a novel food ingredient. EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA). *EFSA J* [Internet]. 2013;11(10). Available from: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2013.3421>