

Potensi *Citicoline* dalam Menghambat Penurunan Fungsi Kognitif pada Gangguan Kognitif Ringan

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Elvan Wiyarta,¹ Febrilian Kristiawan,² Gideon Hot Partogi Sinaga²

¹Departemen Neurologi, ²Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: Penggunaan *citicoline* dikaitkan dengan perbaikan berbagai kondisi neurologis. Artikel ini bertujuan mengeksplorasi potensi *citicoline* untuk mencegah penurunan fungsi kognitif pasien *mild cognitive impairment* (MCI). **Metode:** Penelusuran literatur komprehensif melalui 10 *database*. Studi yang dipilih harus mencakup pasien dewasa dengan penurunan fungsi kognitif menggunakan *citicoline*. Seleksi artikel dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang ditentukan. Selanjutnya dilakukan telaah kritis dan penilaian *level of evidence*. **Hasil:** Dari total 265 studi yang diperoleh, 15 studi dipilih dan dianalisis. Hasil menunjukkan bahwa *citicoline* memiliki potensi mencegah penurunan fungsi kognitif, baik pada pasien MCI, penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, *stroke* iskemik, maupun pada orang sehat. Walaupun hasilnya beragam, *citicoline* secara konsisten signifikan dikaitkan dengan peningkatan skor *mini-mental state examination* (MMSE) dan uji kognitif lainnya. **Simpulan:** *Citicoline* memiliki potensi mencegah penurunan fungsi kognitif pasien MCI. Dibutuhkan lebih banyak penelitian untuk memahami efek jangka panjang dan mekanisme kerja *citicoline*.

Kata Kunci: Alzheimer, *citicoline*, kognitif, *mild cognitive impairment*, neurologis.

ABSTRACT

Background: Citicoline has been associated with the improvement of various neurological conditions. This article aims to explore the potential of citicoline in preventing cognitive decline in mild cognitive impairment (MCI). **Methods:** A comprehensive literature search was conducted through 10 databases. Studies selected should include adult with cognitive impairment using citicoline. Articles were selected according to specified inclusion and exclusion criteria. A critical review and Level of Evidence assessment is done. **Results:** From a total of 265 studies obtained, 15 were selected and analyzed. The results show that citicoline has the potential to prevent cognitive decline, in patients with MCI, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, ischemic stroke, and also in healthy individuals. Although results were varied, citicoline has consistently shown significant improvements in Mini-Mental State Examination (MMSE) scores and other cognitive tests. **Conclusion:** Citicoline has a potential in preventing cognitive decline in MCI. More research is needed to understand its long-term effects and mechanism of action. **Elvan Wiyarta, Febrilian Kristiawan, Gideon Hot Partogi Sinaga. Potency of Citicoline in Preventing Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment.**

Keywords: Alzheimer, citicoline, cognitive, *mild cognitive impairment*, neurological.



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

PENDAHULUAN

Gangguan kognitif ringan atau *mild cognitive impairment* (MCI) adalah penurunan fungsi kognitif yang memiliki pengaruh minimal pada aktivitas sehari-hari pasien, namun dapat sangat mengganggu.¹ Prevalensi MCI pada pasien dewasa berusia lebih dari 60 tahun adalah 6,7% hingga 25,2%, dan akan terus meningkat seiring usia.^{2,3} Pasien MCI lebih berisiko mengidap demensia dibandingkan populasi umum, dengan rata-rata konversi

tahunan MCI menjadi demensia sekitar 10%.⁴

MCI merupakan masalah signifikan untuk pasien, pengasuhnya (*caregiver*), dan sistem kesehatan secara umum.³ MCI dapat memengaruhi kualitas hidup dan kesejahteraan lansia, sedangkan pilihan terapi terbatas.² Banyak penelitian berfokus pada strategi pencegahan dan intervensi pengobatan.

Citicoline adalah bentuk aktif senyawa endogen *cytidine-5'-diphosphate* (CDP) *choline* yang telah banyak diteliti untuk berbagai penyakit neurologis akut, seperti *stroke* dan cedera otak traumatik.⁵⁻⁶ Penelitian *citicoline* pada penyakit neurodegeneratif terutama terkait *Alzheimer's disease* (AD) dan penyakit Parkinson.⁷ Potensi *citicoline* sebagai agen preventif untuk mencegah penurunan fungsi kognitif masih kurang diteliti.⁸ Bermejo, *et al*, berpendapat bahwa *citicoline* aman

Alamat Korespondensi email: elvan.wiyarta@ui.ac.id, febrilian.kr@gmail.com, gideonsinaga21@gmail.com



Tabel 1. PICOTS framework.

Item	Definisi
Populasi (<i>Population</i>)	Orang dewasa dengan gangguan fungsi kognitif, terdiagnosis <i>mild cognitive impairment</i> karena sebab apapun, terdiagnosis demensia karena sebab apapun (Alzheimer, vaskular, Parkinson, badan Lewy, atau <i>frontotemporal dementia</i>). Tidak ada restriksi jenis kelamin
Intervensi (<i>Intervention</i>)	<i>Citicoline</i> , baik sebagai pengobatan tunggal maupun adjuvan
Komparator (<i>Comparator</i>)	Pengobatan standar atau plasebo
Luaran (<i>Outcome</i>)	Perbaikan fungsi kognitif, dapat dinilai dengan skala apapun
Lingkup waktu (<i>Time</i>)	Tidak ada restriksi waktu
Desain studi (<i>Study design</i>)	Seluruh studi klinis, kecuali studi preklinik, studi kasus, dan <i>review</i> dalam bentuk apapun (<i>narrative, systematic, rapid, scoping, atau umbrella</i>)

terutama pada MCI. Studi ini diharapkan dapat menjadi dasar studi-studi terkait, terutama *citicoline* sebagai agen preventif MCI.

Skenario Klinis

Seorang wanita berusia 60 tahun, datang ke klinik praktik umum dengan keluhan penurunan kemampuan mengingat dalam beberapa bulan terakhir. Pasien mengatakan bahwa ia sering lupa tempat menaruh barang-barangnya dan sulit mengingat peristiwa atau percakapan yang baru saja terjadi. Namun, ia masih bisa menjalankan aktivitas rutinnnya dan tidak pernah merasa bingung atau tersesat. Riwayat penyakit kronis disangkal. Kakak pasien diketahui menderita AD.

Pada pemeriksaan fisik, tekanan darah 120/80 mmHg, denyut nadi 75x per menit, suhu tubuh 36,5°C, dan laju respirasi 16x per menit. Pemeriksaan neurologis fungsi motorik, sensorik, dan refleks dalam batas normal. Skrining fungsi kognitif menggunakan *mini-mental state examination* (MMSE) menghasilkan skor 24 dari 30, menunjukkan kemungkinan gangguan kognitif ringan. Hasil pemeriksaan laboratorium darah

lengkap, fungsi tiroid, dan kadar vitamin B12 menunjukkan semua dalam batas normal.

Dengan mempertimbangkan gejala, hasil pemeriksaan fisik, dan skor MMSE, diagnosis awal ditetapkan yaitu *mild cognitive impairment* (MCI), yang mungkin disebabkan oleh proses penuaan.

Pasien khawatir dengan diagnosis tersebut dan bertanya mengenai langkah preventif untuk menghindari perburukan. Pasien bertanya terkait konsumsi *citicoline*, obat yang ia ketahui dari kakaknya. Apakah konsumsi *citicoline* dapat menghambat penurunan fungsi kognitif pasien?

Rumusan Masalah

Untuk menjawab pertanyaan skenario klinis di atas, pertanyaan klinis disusun sesuai format PICOTS, yang terdiri dari *population, intervention, comparator, outcome, time, dan study design*¹⁰ (Tabel 1). Berdasarkan format tersebut, dapat dirumuskan pertanyaan klinis tipe terapeutik (terapi) untuk kasus ini, yakni "Bagaimana efektivitas *citicoline* dalam menghambat penurunan fungsi kognitif

pada pasien gangguan kognitif ringan (*mild cognitive impairment*)?"

METODE

Strategi Pencarian Literatur

Pencarian literatur komprehensif melalui 10 *database*, yaitu Elsevier EMBASE, PubMed MEDLINE, Cochrane CENTRAL, EBSCO CINAHL, Scopus, ProQuest, MedRxiv, BioRxiv, SSRN, dan Clinicaltrials.gov. *Searching strategy* dibuat khusus untuk masing-masing *database* sesuai Tabel 2. Seluruh proses pencarian dan analisis menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan, sebagai berikut:

Kriteria inklusi:

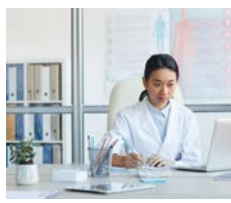
- Pasien dewasa dengan penurunan fungsi kognitif, terdiagnosis MCI, atau terdiagnosis demensia
- Penggunaan *citicoline*, baik monoterapi maupun adjuvan

Kriteria eksklusi:

- Studi preklinik, studi kasus, opini, tinjauan pustaka
- Studi tidak lengkap (parsial)

Tabel 2. Tabel rangkuman strategi pencarian (29 Juni 2023).

No	Strategi Pencarian	
	Database	Hits
1	(TITLE-ABS-KEY ('mild cognitive impairment' OR 'mci' OR 'cognitive decline' OR 'early dementia' OR 'incipient dementia' OR 'cognitive impairment, no dementia' OR 'cind' OR 'pre-dementia' OR 'early stage dementia' OR 'age associated memory impairment' OR 'aami' OR 'mild neurocognitive disorder' OR 'cognitive impairment' OR 'cognitive decline, age related' OR 'age related cognitive decline' OR 'neurocognitive disorder' OR 'prodromal alzheimer disease' OR 'memory impairment' OR 'cognitive deficit')) AND (TITLE-ABS-KEY ('cdp choline' OR 'brassel 1000' OR 'ceraxon' OR 'cidifos' OR 'cidiphos' OR 'citicoline' OR 'citicolin' OR 'citicolina' OR 'citicoline' OR 'cyticholine' OR 'cytidine 5 diphosphocholine' OR 'cytidine 5 diphosphorylcholine' OR 'cytidine diphosphate choline ester' OR 'cytidine diphosphocholine' OR 'cytocholine' OR 'nicholin' OR 'rexort' OR 'sauran' OR 'sinkron' OR 'sintoclar' OR 'somazina' OR 'cdp' OR 'cytidine 5 diphosphate' OR 'cytidine diphosphate' OR 'cytosine diphosphate' OR 'cytidine diphosphate choline')) AND (TITLE-ABS-KEY ('clinical trial, controlled' OR 'controlled clinical comparison' OR 'controlled clinical drug trial' OR 'controlled clinical experiment' OR 'controlled clinical study' OR 'controlled clinical test' OR 'controlled clinical trial'))	194
	Scopus	



2	<p>(<i>mild cognitive impairment</i>/exp OR <i>mild cognitive impairment</i>' OR <i>'mci</i>' OR <i>'cognitive decline</i>/exp OR <i>'cognitive decline</i>' OR <i>'early dementia</i>' OR <i>'incipient dementia</i>' OR <i>'cognitive impairment, no dementia</i>' OR <i>'cind</i>' OR <i>'pre-dementia</i>' OR <i>'early stage dementia</i>' OR <i>'age associated memory impairment</i>' OR <i>'aami</i>' OR <i>'mild neurocognitive disorder</i>/exp OR <i>'mild neurocognitive disorder</i>' OR <i>'cognitive impairment</i>/exp OR <i>'cognitive impairment</i>' OR <i>'cognitive decline, age related</i>' OR <i>'age related cognitive decline</i>/exp OR <i>'age related cognitive decline</i>' OR <i>'neurocognitive disorder</i>/exp OR <i>'neurocognitive disorder</i>' OR <i>'prodromal alzheimer disease</i>/exp OR <i>'prodromal alzheimer disease</i>' OR <i>'memory impairment</i>/exp OR <i>'memory impairment</i>' OR <i>'cognitive deficit</i>/exp OR <i>'cognitive deficit</i>') AND (<i>'cdp choline</i>/exp OR <i>'cdp choline</i>' OR <i>'brassel 1000</i>/exp OR <i>'brassel 1000</i>' OR <i>'ceraxon</i>/exp OR <i>'ceraxon</i>' OR <i>'cidifos</i>/exp OR <i>'cidifos</i>' OR <i>'cidiphos</i>/exp OR <i>'cidiphos</i>' OR <i>'citicholine</i>/exp OR <i>'citicholine</i>' OR <i>'citicolin</i>/exp OR <i>'citicolin</i>' OR <i>'citicolina</i>/exp OR <i>'citicolina</i>' OR <i>'citicoline</i>/exp OR <i>'citicoline</i>' OR <i>'cyticholine</i>/exp OR <i>'cyticholine</i>' OR <i>'cytidine 5 diphosphocholine</i>/exp OR <i>'cytidine 5 diphosphocholine</i>' OR <i>'cytidine 5 diphosphorylcholine</i>' OR <i>'cytidine diphosphate choline ester</i>/exp OR <i>'cytidine diphosphate choline ester</i>' OR <i>'cytidine diphosphocholine</i>/exp OR <i>'cytidine diphosphocholine</i>' OR <i>'cytocholine</i>/exp OR <i>'cytocholine</i>' OR <i>'nicholin</i>/exp OR <i>'nicholin</i>' OR <i>'rexort</i>/exp OR <i>'rexort</i>' OR <i>'sauran</i>/exp OR <i>'sauran</i>' OR <i>'sinkron</i>/exp OR <i>'sinkron</i>' OR <i>'sintoclar</i>/exp OR <i>'sintoclar</i>' OR <i>'somazina</i>/exp OR <i>'somazina</i>' OR <i>'cdp</i>/exp OR <i>'cdp</i>' OR <i>'cytidine 5 diphosphate</i>' OR <i>'cytidine diphosphate</i>/exp OR <i>'cytidine diphosphate</i>' OR <i>'cytosine diphosphate</i>/exp OR <i>'cytosine diphosphate</i>' OR <i>'cytidine diphosphate choline</i>/exp OR <i>'cytidine diphosphate choline</i>') AND (<i>'clinical trial, controlled</i>/exp OR <i>'clinical trial, controlled</i>' OR <i>'controlled clinical comparison</i>/exp OR <i>'controlled clinical comparison</i>' OR <i>'controlled clinical drug trial</i>/exp OR <i>'controlled clinical drug trial</i>' OR <i>'controlled clinical experiment</i>/exp OR <i>'controlled clinical experiment</i>' OR <i>'controlled clinical study</i>/exp OR <i>'controlled clinical study</i>' OR <i>'controlled clinical test</i>/exp OR <i>'controlled clinical test</i>' OR <i>'controlled clinical trial</i>/exp OR <i>'controlled clinical trial</i>')</p>	50
Elsevier EMBASE		50
3	<p>(MH <i>"Mild Cognitive Impairment"</i> OR TI <i>"mild cognitive impairment"</i> OR AB <i>"mild cognitive impairment"</i> OR <i>"mci"</i> OR MH <i>"Cognitive Decline"</i> OR TI <i>"cognitive decline"</i> OR AB <i>"cognitive decline"</i> OR <i>"early dementia"</i> OR <i>"incipient dementia"</i> OR <i>"cognitive impairment, no dementia"</i> OR <i>"cind"</i> OR <i>"pre-dementia"</i> OR <i>"early stage dementia"</i> OR <i>"age associated memory impairment"</i> OR <i>"aami"</i> OR MH <i>"Mild Neurocognitive Disorder"</i> OR TI <i>"mild neurocognitive disorder"</i> OR AB <i>"mild neurocognitive disorder"</i> OR MH <i>"Cognitive Impairment"</i> OR TI <i>"cognitive impairment"</i> OR AB <i>"cognitive impairment"</i> OR <i>"cognitive decline, age related"</i> OR MH <i>"Age Related Cognitive Decline"</i> OR TI <i>"age related cognitive decline"</i> OR AB <i>"age related cognitive decline"</i> OR MH <i>"Neurocognitive Disorder"</i> OR TI <i>"neurocognitive disorder"</i> OR AB <i>"neurocognitive disorder"</i> OR MH <i>"Prodromal Alzheimer Disease"</i> OR TI <i>"prodromal alzheimer disease"</i> OR AB <i>"prodromal alzheimer disease"</i> OR MH <i>"Memory Impairment"</i> OR TI <i>"memory impairment"</i> OR AB <i>"memory impairment"</i> OR MH <i>"Cognitive Deficit"</i> OR TI <i>"cognitive deficit"</i> OR AB <i>"cognitive deficit"</i>) AND (TI <i>"cdp choline"</i> OR AB <i>"cdp choline"</i> OR SU <i>"cdp choline"</i> OR TI <i>"brassel 1000"</i> OR AB <i>"brassel 1000"</i> OR SU <i>"brassel 1000"</i> OR TI <i>"ceraxon"</i> OR AB <i>"ceraxon"</i> OR SU <i>"ceraxon"</i> OR TI <i>"cidifos"</i> OR AB <i>"cidifos"</i> OR SU <i>"cidifos"</i> OR TI <i>"cidiphos"</i> OR AB <i>"cidiphos"</i> OR SU <i>"cidiphos"</i> OR TI <i>"citicholine"</i> OR AB <i>"citicholine"</i> OR SU <i>"citicholine"</i> OR TI <i>"citicolin"</i> OR AB <i>"citicolin"</i> OR SU <i>"citicolin"</i> OR TI <i>"citicolina"</i> OR AB <i>"citicolina"</i> OR SU <i>"citicolina"</i> OR TI <i>"citicoline"</i> OR AB <i>"citicoline"</i> OR SU <i>"citicoline"</i> OR TI <i>"cyticholine"</i> OR AB <i>"cyticholine"</i> OR SU <i>"cyticholine"</i> OR TI <i>"cytidine 5 diphosphocholine"</i> OR AB <i>"cytidine 5 diphosphocholine"</i> OR SU <i>"cytidine 5 diphosphocholine"</i> OR <i>"cytidine 5 diphosphorylcholine"</i> OR TI <i>"cytidine diphosphate choline ester"</i> OR AB <i>"cytidine diphosphate choline ester"</i> OR SU <i>"cytidine diphosphate choline ester"</i> OR TI <i>"cytidine diphosphocholine"</i> OR AB <i>"cytidine diphosphocholine"</i> OR SU <i>"cytidine diphosphocholine"</i> OR TI <i>"cytocholine"</i> OR AB <i>"cytocholine"</i> OR SU <i>"cytocholine"</i> OR TI <i>"nicholin"</i> OR AB <i>"nicholin"</i> OR SU <i>"nicholin"</i> OR TI <i>"rexort"</i> OR AB <i>"rexort"</i> OR SU <i>"rexort"</i> OR TI <i>"sauran"</i> OR AB <i>"sauran"</i> OR SU <i>"sauran"</i> OR TI <i>"sinkron"</i> OR AB <i>"sinkron"</i> OR SU <i>"sinkron"</i> OR TI <i>"sintoclar"</i> OR AB <i>"sintoclar"</i> OR SU <i>"sintoclar"</i> OR TI <i>"somazina"</i> OR AB <i>"somazina"</i> OR SU <i>"somazina"</i> OR TI <i>"cdp"</i> OR AB <i>"cdp"</i> OR SU <i>"cdp"</i> OR <i>"cytidine 5 diphosphate"</i> OR TI <i>"cytidine diphosphate"</i> OR AB <i>"cytidine diphosphate"</i> OR SU <i>"cytidine diphosphate"</i> OR TI <i>"cytosine diphosphate"</i> OR AB <i>"cytosine diphosphate"</i> OR SU <i>"cytosine diphosphate"</i> OR TI <i>"cytidine diphosphate choline"</i> OR AB <i>"cytidine diphosphate choline"</i> OR SU <i>"cytidine diphosphate choline"</i>) AND (TI <i>"clinical trial, controlled"</i> OR AB <i>"clinical trial, controlled"</i> OR SU <i>"clinical trial, controlled"</i> OR TI <i>"controlled clinical comparison"</i> OR AB <i>"controlled clinical comparison"</i> OR SU <i>"controlled clinical comparison"</i> OR TI <i>"controlled clinical drug trial"</i> OR AB <i>"controlled clinical drug trial"</i> OR SU <i>"controlled clinical drug trial"</i> OR TI <i>"controlled clinical experiment"</i> OR AB <i>"controlled clinical experiment"</i> OR SU <i>"controlled clinical experiment"</i> OR TI <i>"controlled clinical study"</i> OR AB <i>"controlled clinical study"</i> OR SU <i>"controlled clinical study"</i> OR TI <i>"controlled clinical test"</i> OR AB <i>"controlled clinical test"</i> OR SU <i>"controlled clinical test"</i> OR TI <i>"controlled clinical trial"</i> OR AB <i>"controlled clinical trial"</i> OR SU <i>"controlled clinical trial"</i>)</p>	78
EBSCO CINAHL		78
4	<p>(<i>"mild cognitive impairment"</i> OR <i>"mci"</i> OR <i>"cognitive decline"</i> OR <i>"early dementia"</i> OR <i>"incipient dementia"</i> OR <i>"cognitive impairment, no dementia"</i> OR <i>"cind"</i> OR <i>"pre-dementia"</i> OR <i>"early stage dementia"</i> OR <i>"age associated memory impairment"</i> OR <i>"aami"</i> OR <i>"mild neurocognitive disorder"</i> OR <i>"cognitive impairment"</i> OR <i>"cognitive decline, age related"</i> OR <i>"age related cognitive decline"</i> OR <i>"neurocognitive disorder"</i> OR <i>"prodromal alzheimer disease"</i> OR <i>"memory impairment"</i> OR <i>"cognitive deficit"</i>) AND (<i>"cdp choline"</i> OR <i>"brassel 1000"</i> OR <i>"ceraxon"</i> OR <i>"cidifos"</i> OR <i>"cidiphos"</i> OR <i>"citicholine"</i> OR <i>"citicolin"</i> OR <i>"citicolina"</i> OR <i>"citicoline"</i> OR <i>"cyticholine"</i> OR <i>"cytidine 5 diphosphocholine"</i> OR <i>"cytidine 5 diphosphorylcholine"</i> OR <i>"cytidine diphosphate choline ester"</i> OR <i>"cytidine diphosphocholine"</i> OR <i>"cytocholine"</i> OR <i>"nicholin"</i> OR <i>"rexort"</i> OR <i>"sauran"</i> OR <i>"sinkron"</i> OR <i>"sintoclar"</i> OR <i>"somazina"</i> OR <i>"cdp"</i> OR <i>"cytidine 5 diphosphate"</i> OR <i>"cytidine diphosphate"</i> OR <i>"cytosine diphosphate"</i> OR <i>"cytidine diphosphate choline"</i>) AND (<i>"clinical trial, controlled"</i> OR <i>"controlled clinical comparison"</i> OR <i>"controlled clinical drug trial"</i> OR <i>"controlled clinical experiment"</i> OR <i>"controlled clinical study"</i> OR <i>"controlled clinical test"</i> OR <i>"controlled clinical trial"</i>)</p>	20
ProQuest		20



5	(("Mild Cognitive Impairment"[Mesh] OR "mild cognitive impairment"[tiab] OR "MCI"[tiab] OR "cognitive decline"[tiab] OR "early dementia"[tiab] OR "incipient dementia"[tiab] OR "cognitive impairment, no dementia"[tiab] OR "CIND"[tiab] OR "pre-dementia"[tiab] OR "early stage dementia"[tiab] OR "age associated memory impairment"[tiab] OR "AAMI"[tiab] OR "mild neurocognitive disorder"[tiab] OR "cognitive impairment"[tiab] OR "cognitive decline, age related"[tiab] OR "age related cognitive decline"[tiab] OR "neurocognitive disorder"[tiab] OR "prodromal alzheimer disease"[tiab] OR "memory impairment"[tiab] OR "cognitive deficit"[tiab]) AND ("cdp choline"[tiab] OR "brassel 1000"[tiab] OR "ceraxon"[tiab] OR "cidifos"[tiab] OR "cidiphos"[tiab] OR "citicoline"[tiab] OR "citicolin"[tiab] OR "citicolina"[tiab] OR "citicoline"[tiab] OR "cyticholine"[tiab] OR "cytidine 5 diphosphocholine"[tiab] OR "cytidine 5 diphosphorylcholine"[tiab] OR "cytidine diphosphate choline ester"[tiab] OR "cytidine diphosphocholine"[tiab] OR "cytocholine"[tiab] OR "nicholin"[tiab] OR "rexort"[tiab] OR "sauran"[tiab] OR "sinkron"[tiab] OR "sintoclar"[tiab] OR "somazina"[tiab] OR "cdp"[tiab] OR "cytidine 5 diphosphate"[tiab] OR "cytidine diphosphate"[tiab] OR "cytosine diphosphate"[tiab] OR "cytidine diphosphate choline"[tiab]) AND ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "Comparative Study"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[tiab]))	PubMed MEDLINE	18
6	#1 MeSH descriptor: [Mild Cognitive Impairment] explode all trees. #2 "mild cognitive impairment":ti,ab,kw. #3 "mci":ti,ab,kw. #4 "cognitive decline":ti,ab,kw. #5 "early dementia":ti,ab,kw. #6 "incipient dementia":ti,ab,kw. #7 "cognitive impairment, no dementia":ti,ab,kw. #8 "CIND":ti,ab,kw. #9 "pre-dementia":ti,ab,kw. #10 "early stage dementia":ti,ab,kw. #11 "age associated memory impairment":ti,ab,kw. #12 "AAMI":ti,ab,kw. #13 "mild neurocognitive disorder":ti,ab,kw. #14 "cognitive impairment":ti,ab,kw. #15 "cognitive decline, age related":ti,ab,kw. #16 "age related cognitive decline":ti,ab,kw. #17 "neurocognitive disorder":ti,ab,kw. #18 "prodromal alzheimer disease":ti,ab,kw. #19 "memory impairment":ti,ab,kw. #20 "cognitive deficit":ti,ab,kw. #21 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR.	Cochrane CENTRAL	0
7	("cognitive impairment") AND ("citicoline")	MedRxiv	2
8	("cognitive impairment") AND ("citicoline")	BioRxiv	6
9	Citicoline	SSRN	4

Keterangan: CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; SSRN: Social Science Research Network.

Seleksi Artikel

Penelusuran literatur dilakukan pada tanggal 29 Juni 2023 pada seluruh database tanpa restriksi waktu, tempat, ataupun bahasa. Seluruh alur proses seleksi dapat dilihat pada Gambar.

HASIL

Karakteristik Studi dan Telaah Kritis

Dari total 265 studi yang dinilai, 15 studi ikut dianalisis untuk laporan kasus berbasis bukti ini. Seluruh karakteristik studi ditampilkan pada Tabel 3. Telaah kritis juga dilakukan pada masing-masing studi sesuai ketentuan Oxford Centre of Evidence-Based Medicine critical appraisal checklist yang khusus dibuat untuk pertanyaan klinis terapeutik (terapi).¹¹ Telaah kritis dilakukan terhadap tiga domain, yakni validity, importance, dan applicability.

Komponen validity terdiri dari 4 subdomain, yaitu randomization (apakah studi terkait dilakukan secara acak?), follow-up (apakah semua pasien pada kedua grup memiliki karakteristik yang sama di awal studi dan seluruhnya dianalisis pada akhir studi?),

blinding (apakah dilakukan blinding?), dan intervention (apakah kedua kelompok mendapatkan perlakuan yang sama selain intervensi – citicoline - yang diberikan?). Komponen importance dihitung berdasarkan nilai estimates masing-masing studi, bisa berupa odds ratio (OR), relative risk (RR), mean difference (MD), atau hazard ratio (HR) disertai ukuran presisi dan signifikansinya. Terakhir, komponen applicability ditentukan berdasarkan nilai number need to treat/NNT (banyak orang yang perlu mendapatkan intervensi [citicoline] agar didapatkan satu pasien sembuh (peningkatan fungsi kognitif)) dan similarity (apakah pasien studi memiliki karakteristik yang sama dengan kasus?). Telaah kritis dan masing-masing komponennya secara komprehensif dirangkum dalam Tabel 3.

Tampilan Tabel 3

Penilaian Level of Evidence

Penilaian level of evidence (LoE) dilakukan berdasarkan LoE Oxford Centre of Evidence-Based Medicine tahun 2011.¹² Hasil penilaian seluruh studi dapat dilihat pada Tabel 3. Ketentuan LoE tersebut adalah sebagai berikut:

- LoE dapat ditingkatkan satu tingkat karena ukuran efek besar (RR>2 atau RR<0,5) atau dua tingkat karena ukuran efek sangat besar (RR>5 atau RR<0,2). LoE dapat diturunkan satu tingkat masing-masing karena ketidaktepatan (IK lebar: batas atas – batas bawah 95%IK >1 [untuk peningkatan risiko] atau >0,8 [untuk penurunan risiko]), ketidaklangsungan (PICO studi tidak berlaku untuk PICO pertanyaan), dan kualitas studi buruk (skor validitas <3).
- LoE dapat diturunkan dua tingkat masing-masing karena ketidaktepatan sangat serius (IK sangat lebar: batas atas – batas bawah 95%IK >5 [untuk peningkatan risiko] atau >0,5 [untuk penurunan risiko]) atau kualitas studi sangat buruk (validitas skor <2).
- LoE dimulai dengan level IV untuk studi kasus-kontrol, level III untuk studi kohort, level II untuk studi observasional dengan efek dramatis atau uji klinis tidak acak, level I untuk uji klinis acak.

Tabel 3. Karakteristik dan telaah kritis seluruh studi yang diinklusi.

Penulis, Tahun	Populasi (Sampel)	Desain Studi	Regimen Sejak Diagnosis	Validity				Importance		Applicability		LoE
				Randomization	Follow-up	Blinding	Interventions	Luaran	MD (p-value)	NNT	similarity	
Gavrilova, 2011 ⁵	MCI (38 pasien)	Uji klinis, <i>single-centre</i>	<i>Citicoline</i> oral 2x1.000 mg monoterapi, 3 bulan	✗	✓	✗	✗	MMSE kasus (45 v.s. 0 hari)	MD: 0,00 (NS)	N/A	✓	IV ^{c,d}
								MMSE kasus (90 v.s. 0 hari)	MD: 1,00 (<0,001*)	N/A	✓	IV ^{c,d}
Cotroneo, 2013 ¹³	MCI (349 pasien)	Kasus kontrol, multisenter	<i>Citicoline</i> oral 2x500 mg, monoterapi, 9 bulan	✗	✓	✗	✓	MMSE 6 bulan (kasus v.s. kontrol)	MD: 2,30 (<0,001*)	N/A	✓	IV ^{b,d}
								MMSE 9 bulan (kasus v.s. kontrol)	MD: 3,30 (<0,001*)	N/A	✓	IV ^{b,d}
Mashin, 2017 ⁸	MCI (736 pasien)	Kasus kontrol, multisenter	<i>Citicoline</i> oral 1x1.000 mg, monoterapi, 1 bulan	✗	✓	✗	✗	MMSE kasus (15 v.s. 0 hari)	MD: 3,00 (<0,05*)	N/A	✓	V ^{c,d}
								MMSE kasus (30 v.s. 0 hari)	MD: 3,00 (<0,05*)	N/A	✓	V ^{c,d}
Selezneva, 2020 ¹⁵	MCI (80 pasien)	Uji klinis, <i>single-centre</i>	<i>Citicoline</i> oral 1x1.000 mg, monoterapi, 3 bulan, berjarak 1,5 tahun	✗	✓	✗	✗	MMSE kasus (3 v.s. 0 bulan)	MD: 0,90 (<0,05*)	N/A	✓	IV ^{c,d}
								MMSE kasus (1,5 v.s. 0 tahun)	MD: 1,20 (<0,05*)	N/A	✓	IV ^{c,d}
								MMSE kasus (3 v.s. 0 tahun)	MD: 1,00 (<0,05*)	N/A	✓	IV ^{c,d}
Nemkova, 2021a ⁷	MCI (54 pasien)	Uji klinis, <i>single-centre</i>	<i>Citicoline</i> oral 1x500 mg, monoterapi, 1 bulan	✗	✓	✗	✓	<i>Paired associate</i> 15 hari (kasus v.s. kontrol)	MD: 0,30 (0,008*)	N/A	✓	III ^{b,d}
								<i>Paired associate</i> 30 hari (kasus v.s. kontrol)	MD: 0,10 (0,012*)	N/A	✓	III ^{b,d}
Nemkova, 2021b ¹⁴	MCI (58 pasien)	Uji klinis, <i>single-centre</i>	<i>Citicoline</i> oral 1x500 mg, monoterapi, 1 bulan	✗	✓	✗	✓	<i>Graphic sample</i> kasus (15 v.s. 0 hari)	MD: 5,60 (<0,001*)	N/A	✓	III ^{b,d}
								<i>Graphic sample</i> kasus (30 v.s. 0 hari)	MD: 2,60 (NS)	N/A	✓	III ^{b,d}
Selezneva, 2021a ¹	MCI (82 pasien)	Uji klinis, <i>single-centre</i>	<i>Citicoline</i> oral 1.000 mg, monoterapi, 3 bulan	✗	✓	✗	✗	MMSE kasus+ApoE4(-) (3 v.s. 0 bulan)	MD: 0,90 (<0,05*)	N/A	✓	IV ^{c,d}
								MMSE kasus+ApoE4(+) (3 v.s. 0 bulan)	MD: 1,00 (<0,05*)	N/A	✓	IV ^{c,d}
Selezneva, 2021b ¹⁶	MCI (90 pasien)	Uji klinis, <i>single-centre</i>	<i>Citicoline</i> oral 1.000 mg, monoterapi, 3 bulan	✗	✓	✗	✗	MMSE kasus (3 v.s. 0 bulan)	MD: 1,00 (<0,05*)	N/A	✓	IV ^{c,d}
								MMSE kasus (6 v.s. 0 bulan)	MD: 0,60 (<0,05*)	N/A	✓	IV ^{c,d}
Gareri, 2016 ¹⁸	AD (197 pasien)	Kasus kontrol, multisenter	<i>Citicoline</i> oral 1.000 mg, monoterapi, 9 bulan	✗	✓	✗	✓	MMSE 6 bulan (kasus v.s. kontrol)	MD: 1,63 (<0,001*)	N/A	✗	IV ^{b,d}
								MMSE 9 bulan (kasus v.s. kontrol)	MD: 2,48 (<0,001*)	N/A	✗	IV ^{b,d}
Castagna, 2016 ¹⁷	AD (174 pasien)	Kasus kontrol, multisenter	<i>Citicoline</i> oral 1.000 mg, adjuvan, 12 bulan	✗	✓	✗	✓	MMSE 6 bulan (kasus v.s. kontrol)	MD: 1,98 (0,001*)	N/A	✗	IV ^{b,d}
								MMSE 12 bulan (kasus v.s. kontrol)	MD: 2,96 (<0,001*)	N/A	✗	IV ^{b,d}
Castagna, 2021a ⁴	AD (104 pasien)	Kasus kontrol, multisenter	<i>Citicoline</i> oral 1.000 mg, adjuvan, 12 bulan	✗	✓	✗	✓	MMSE 6 bulan (kasus v.s. kontrol)	MD: -0,07 (NS)	N/A	✗	IV ^{b,d}
								MMSE 12 bulan (kasus v.s. kontrol)	MD: 0,32 (NS)	N/A	✗	IV ^{b,d}



Castagna, 2021b ²	AD (170 pasien)	Kasus kontrol, multisenter	Citicoline oral 1.000 mg, adjuvan, 12 bulan	✗	✓	✗	✓	MMSE 6 bulan (kasus v.s. kontrol)	MD: 0,76 (NS)	N/A	✗	IV ^{b,d}
								MMSE 12 bulan (kasus v.s. kontrol)	MD: 1,06 (0,022*)	N/A	✗	IV ^{b,d}
Li, 2016 ¹⁹	PD (81 pasien)	Kasus kontrol, multisenter	Citicoline oral 3x600 mg, adjuvan, 18 bulan	✗	✓	✗	✓	MoCA 12 bulan (kasus v.s. kontrol)	MD: 1,12 (<0,05*)	N/A	✗	IV ^{b,d}
								MoCA 18 bulan (kasus v.s. kontrol)	MD: 1,63 (<0,01*)	N/A	✗	IV ^{b,d}
Mushba, 2016 ⁶	Stroke iskemik (60 pasien)	Uji klinis, single-centre	Citicoline IV 2x1.000 mg, adjuvan, 10 hari	✗	✓	✗	✗	MMSE 6 bulan (kasus v.s. kontrol)	MD: 2,28 (<0,05*)	N/A	✗	IV ^{c,d}
								MoCA 6 bulan (kasus v.s. kontrol)	MD: 1,40 (<0,05*)	N/A	✗	IV ^{c,d}
Nakazaki, 2021 ²⁰	Pasien sehat (100 pasien)	RCT, single-centre	Citicoline oral 1x500 mg, monoterapi, 3 bulan	✓	✓	✓	✓	Paired associate 3 bulan (kasus v.s. kontrol)	MD: 0,12 (<0,05*)	N/A	✓	I ^d
								Composite memory 3 bulan (kasus v.s. kontrol)	MD: 4,20 (<0,05*)	N/A	✓	I ^d

AD: Alzheimer's disease; IK: interval kepercayaan; IV: intravena; LoE: level of evidence; MCI: mild cognitive impairment; MD: mean difference; MMSE: mini-mental state examination; MoCA: montreal cognitive assessment; N/A: not applicable; NNT: number needed to treat; NS: not significant; PD: Parkinson's disease; RCT: randomized controlled trial. P-value kurang dari 0,05 dianggap signifikan secara statistik.

^aLoE dapat ditingkatkan satu tingkat karena ukuran efek besar (RR>2 atau RR<0,5) atau dua tingkat karena ukuran efek sangat besar (RR>5 atau RR<0,2).

^bLoE dapat diturunkan satu level masing-masing karena ketidaktepatan (IK lebar: batas atas – batas bawah 95%IK >1 [untuk peningkatan risiko] atau >0,8 [untuk penurunan risiko]), ketidaklangsungan (PICO studi tidak berlaku untuk PICO pertanyaan), dan kualitas studi yang buruk (skor validitas <3). ^cLoE dapat diturunkan menjadi dua level masing-masing karena ketidaktepatan yang sangat serius (IK sangat lebar: batas atas – batas bawah 95%IK >5 [untuk peningkatan risiko] atau >0,5 [untuk penurunan risiko]) atau kualitas studi yang sangat buruk (validitas skor <2). ^dLoE dimulai dengan level IV untuk studi kasus-kontrol, level III untuk studi kohort, level II untuk studi observasional dengan efek dramatis atau uji klinis tidak acak, level I untuk uji klinis acak.

DISKUSI

Berdasarkan tinjauan literatur yang telah dilakukan, tampak bahwa *citicoline* memiliki potensi mencegah penurunan fungsi kognitif, bahkan tidak hanya terbatas pada pasien MCI,^{1,5,7,8,13-16} namun juga pada populasi pasien AD,^{2,4,17,18} penyakit Parkinson,¹⁹ stroke iskemik,⁶ dan bahkan orang sehat.²⁰ Penelitian-penelitian tersebut dilakukan selama periode tahun 2011 hingga 2021, dengan jumlah sampel berbeda-beda, mulai dari 38 pasien hingga 736 pasien. Beberapa desain penelitian telah digunakan, mulai dari kasus kontrol, uji klinis, hingga *randomized controlled trial* (RCT), baik *single-center* maupun multisenter.

Hasil telaah efektivitas *citicoline* pada pasien MCI menunjukkan hasil yang beragam. Mulai dari studi Gavrilo, *et al*, (2011) hingga penelitian terakhir oleh Selezneva (2021),^{5,16} *citicoline* secara konsisten menunjukkan peningkatan signifikan skor MMSE serta uji kognitif lainnya. Rata-rata peningkatan diamati pada periode yang berbeda-beda, tergantung durasi dan dosis pengobatan.

Meski tidak ada peningkatan signifikan pada awal pengobatan dalam beberapa penelitian, peningkatan signifikan sering terjadi dalam

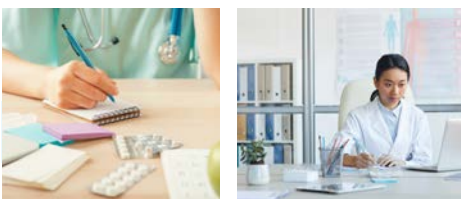
jangka waktu yang lebih panjang; dalam penelitian Controneo, *et al*,¹³ peningkatan skor MMSE terjadi setelah 6 hingga 9 bulan pengobatan. Sementara itu, pada penelitian Selezneva, *et al*, tahun 2020, peningkatan signifikan terjadi dalam jangka waktu 3 bulan hingga 3 tahun.¹⁵ Penelitian Mashin, *et al*, dan Nemkova, *et al*,^{7,8,14} menunjukkan peningkatan signifikan dalam waktu yang lebih singkat, yaitu antara 15 hingga 30 hari. Dalam 2 penelitian terakhir oleh Selezneva, *et al*, peningkatan signifikan skor MMSE ditemukan pada pasien ApoE4(-) dan ApoE4(+) hanya dalam 3 bulan.^{1,15} Secara khusus, penelitian Selezneva menunjukkan bahwa pengaruh genetik (misalnya riwayat AD pada *first-degree relatives*, seperti pada skenario kasus di atas) memiliki peran penting dalam menentukan efektivitas *citicoline*.^{1,15} Oleh sebab itu, ada baiknya melakukan anamnesis terkait riwayat AD dalam keluarga pada pasien MCI.

Selain durasi pengobatan, dosis obat juga penting. Pada berbagai penelitian yang dibahas, dosis *citicoline* bervariasi, mulai dari 500 mg hingga 1.000 mg yang diberikan satu atau dua kali sehari. Dapat diamati bahwa meskipun dosis obat dan frekuensi pemberiannya

berbeda, peningkatan signifikan pada fungsi kognitif pasien tetap terjadi.

Dalam penelitian Gavrilo, *et al*,⁵ *citicoline* diberikan dalam dosis lebih tinggi, yaitu 1.000 mg 2 kali sehari selama 3 bulan, sementara dalam penelitian Controneo 13 dosis *citicoline* lebih rendah, yaitu 500 mg dua kali sehari, namun berlangsung lebih lama, yaitu selama 9 bulan. Kedua penelitian ini sama-sama melaporkan peningkatan signifikan skor MMSE pasien.^{5,13} Temuan ini menunjukkan bahwa *citicoline* tetap efektif, baik pada dosis lebih tinggi dalam jangka waktu lebih pendek maupun dosis lebih rendah dalam jangka waktu lebih lama.

Demikian pula, dalam penelitian Mashin, *et al*,⁸ dan Nemkova, *et al*,^{7,8,14} *citicoline* diberikan dengan dosis 1.000 mg dan 500 mg per hari, masing-masing selama 1 bulan; keduanya menunjukkan peningkatan signifikan skor MMSE serta uji fungsi kognitif lainnya. Studi-studi terakhir oleh Selezneva, *et al*, menggunakan dosis 1.000 mg per hari selama 3 bulan, menunjukkan peningkatan signifikan skor MMSE.^{1,15,16} Temuan ini menunjukkan bahwa dosis yang sama diberikan dalam



jangka waktu berbeda-beda juga dapat memberikan hasil positif.

Secara keseluruhan, meskipun dosis dan durasi penggunaan *citicoline* dalam penelitian-penelitian ini berbeda, semuanya menunjukkan hasil positif dalam mencegah penurunan kognitif pada pasien MCI. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan dosis optimal dan durasi penggunaan *citicoline* untuk hasil terbaik.

Meskipun telah merangkum banyak studi, yang bisa disimpulkan karena keterbatasan data masing-masing studi. Mengingat pemeriksaan fungsi kognitif (seperti MMSE dan MoCA) berupa sistem skoring, sebagian besar studi cenderung melakukan analisis komparatif numerik, ketimbang komparatif kategorik. Keterbatasan nilai *cut-off* MMSE atau MoCA yang relevan juga bisa menjadi salah satu penyebabnya. Oleh karena itu, penelitian-penelitian selanjutnya diharapkan

melaporkan analisis yang lebih komparatif.

Simpulan dan Rekomendasi

Citicoline menunjukkan hasil positif dalam mencegah penurunan kognitif pasien MCI. Pasien MCI direkomendasikan untuk mengonsumsi *citicoline* 2x500 mg sampai 2x1.000 mg selama 1 sampai 3 bulan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Selezneva ND, Gavrilova SI, Roshchina IF, Ponomareva EV. Citicoline in the treatment of cognitive impairment in first-degree relatives of AD patients: The influence of the ApoE genotype. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2021;121(10Vyp2):30-6. DOI: 10.17116/jnevro202112110230.
2. Castagna A, Fabbo A, Manzo C, Lacava R, Ruberto C, Ruotolo G. A retrospective study on the benefits of combined citicoline, memantine, and acetylcholinesterase inhibitor treatments in older patients affected with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2021;79(4):1509-15. DOI: 10.3233/JAD-201211.
3. Bermejo PE, Dorado R, Zea-Sevilla MA. Role of citicoline in patients with mild cognitive impairment. *Neurosci Insights* 2023;18:26331055231152496. DOI: 10.1177/26331055231152496.
4. Castagna A, Manzo C, Fabbo A, Lacava R, Ruberto C, Ruotolo G. The CITIMERIVA study: CITicoline plus MEmantina plus RIVAstigmine in older patients affected with Alzheimer's disease. *Clin Drug Investig*. 2021;41(2):177-82. DOI: 10.1007/s40261-020-00996-2.
5. Gavrilova SI, Fedorova YB, Gantman MV, Kalyn YB, Kolykhalov IV. Ceraxon (citicoline) in the treatment of the mild cognitive impairment syndrome. *Zhurnal Neurologii i Psihiatrii imeni SS Korsakova*. 2011;111(12):16-20.
6. Mushba AV, Ivanova DS, Vinogradov OI. Assessing the impact of citicoline on the efficiency of rehabilitation measures in patients with ischemic stroke. *Zhurnal Neurologii i Psihiatrii imeni SS Korsakova* 2016;2016(2):71-5. DOI: 10.17116/jnevro20161162171-75.
7. Nemkova SA, Semenov DV, Petrova EA, Zavadenko NN, Vozvyshaeva MY. The effect of the use of the drug recognan (citicoline) on the state of higher mental functions in patients with mild cognitive impairment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova* 2021;121(9):51-7. DOI: 10.17116/jnevro202112109151.
8. Mashin VV, Belova LA, Bakhtogarmov IR, Bergelson TM, Sharafutdinova RR. Multicenter observational program for evaluation of the effectiveness of the recognan (citicoline) in the correction of cognitive impairment in patients with chronic cerebrovascular pathology. *Zhurnal Neurologii i Psihiatrii imeni SS Korsakova*. 2017;117(8):39-43. DOI: 10.17116/jnevro20171178139-43.
9. Bonvicini M, Travaglini S, Lelli D, Antonelli Incalzi R, Pedone C. Is citicoline effective in preventing and slowing down dementia? A systematic review and a meta-analysis. *Nutrients* 2023 Jan; 15(2): 386. DOI: 10.3390/nu15020386.
10. Eriksen MB, Frandsen TF. The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: A systematic review. *J Med Libr Assoc*. 2018;106(4):420-31.
11. Center for Evidence-Based Medicine. Critical appraisal checklist for therapy study [Internet]. [cited 2023 June 30]. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/critical-appraisal-tools>.
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 June 30]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
13. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, Lacava R, Fantò F, Monteleone F, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: The IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013;8:131-7. DOI: 10.2147/CIA.S38420.
14. Nemkova SA, Semenov DV, Zavadenko NN, Vozvyshaeva MY. The influence of the drug recognan (citicoline) on neurodynamic characteristics of mental activity in patients with mild cognitive impairment. *Zhurnal Neurologii i Psihiatrii imeni SS Korsakova*. 2021;121(1):43-6. DOI: 10.17116/jnevro202112101143.
15. Selezneva ND, Gavrilova SI, Ponomareva EV. Efficacy and safety of citicoline to prevent cognitive deficiency progression in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease: Prospective study. *Psychiatry (Moscow)* [Internet]. 2020;18(4):33-40. Available from: <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-33-40>.
16. Selezneva ND, Roshchina IF, Ponomareva EV, Gavrilova SI. Citicoline in the treatment of mild cognitive impairment in blood relatives of patients with Alzheimer's disease: Immediate and long-term Effects of Course Therapy. *Psychiatry (Moscow)*. 2021;19(4):42-51. DOI: 10.17116/jnevro202112110230.

ANALISIS



17. Castagna A, Cotroneo AM, Ruotolo G, Gareri P. The CITIRIVAD study: CITicoline plus RIVAstigmine in elderly patients affected with dementia study. *Clin Drug Investig.* 2016;36(12):1059-65. DOI: 10.1007/s40261-016-0454-3.
18. Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, Putignano D, Conforti R, Santamaria F, et al. The citicholinage study: Citicoline plus cholinesterase inhibitors in aged patients affected with Alzheimer's disease study. *J Alzheimers Dis.* 2017;56(2):557-65. DOI: 10.3233/JAD-160808.
19. Li Z, Wang P, Yu Z, Sun H, Zhang J, Cong Y, et al. Effect of citicoline adjuvant therapy on mild cognitive impairment in Parkinson's disease. 2016;9:4593-8.
20. Nakazaki E, Mah E, Sanoshy K, Citrolo D, Watanabe F. Citicoline and memory function in healthy older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Nutr.* 2021;151(8):2153-60. DOI: 10.1093/jn/nxab119.