



Efektivitas *Citicoline* dalam Meningkatkan Fungsi Kognitif

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Bagus Dermawan,¹ Arinta Puspita Wati,² Rahmi Ardhini²

¹Peserta ²Staf Pengajar

Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

ABSTRAK

Latar belakang: Kejadian gangguan kognitif meningkat seiring dengan pertambahan usia ataupun karena gangguan organik otak. *Citicoline* diduga dapat memperbaiki fungsi kognitif. Tulisan ini meninjau efektivitas *citicoline* dalam meningkatkan fungsi kognitif. **Metode:** Pencarian sistematis pada 3 *database*, yaitu PubMed, Scopus, dan EBSCO, sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel yang terpilih ditelaah kritis dan dianalisis lebih lanjut. **Hasil:** Dalam analisis terakhir, didapatkan 2 artikel untuk telaah kritis. Satu studi populasi sehat menunjukkan perbaikan fungsi kognitif terutama pada *domain* memori setelah pemberian *citicoline* 500 mg/hari selama 3 bulan, 1 studi lain pada populasi pasca-stroke iskemik menunjukkan perbaikan fungsi kognitif terutama pada *domain* atensi, eksekutif, dan orientasi temporal setelah pemberian *citicoline* 1.000 mg/hari selama 12 bulan. **Simpulan:** Pemberian *citicoline* dapat memperbaiki fungsi kognitif, baik pada populasi sehat maupun populasi pasca-stroke iskemik.

Kata Kunci: *Citicoline*, fungsi kognitif, stroke iskemik.

ABSTRACT

Background: The incidence of cognitive impairment increased with age and with the presence of brain organic disorders. Citicoline allegedly improved cognitive function. This article to review the effectiveness of citicoline in improving cognitive function. **Methods:** A systematic search was conducted on 3 study databases: PubMed, Scopus, and EBSCO, to select studies according to the inclusion and exclusion criteria. Selected articles were then critically reviewed and further analyzed. **Results:** In the final analysis, 2 articles were to be reviewed. In 1 study in a healthy population, citicoline 500 mg/day for 3 months showed improvement in cognitive function, especially in memory domain, in 1 other study on post-ischemic stroke population, citicoline 1,000 mg/day for 12 months showed improvement in cognitive function especially in the attention, executive, and temporal orientation domains. **Conclusion:** Citicoline can improve cognitive function in both healthy population and post-ischemic stroke population. **Bagus Dermawan, Arinta Puspita Wati, Rahmi Ardhini. Citicoline for Cognitive Function Improvement.**

Keywords : Citicoline, cognitive function, ischaemic stroke.



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

PENDAHULUAN

Harapan hidup manusia di seluruh dunia cenderung meningkat.¹ Proyeksi PBB menyebutkan bahwa 1 dari 6 orang (16%) akan berusia lebih dari 65 tahun pada tahun 2050.² Meningkatnya usia harapan hidup akan memiliki dampak besarnya tantangan kesehatan terkait bertambahnya usia, salah satu tantangan adalah gangguan kognitif pada lanjut usia (lansia).³ Gangguan kognitif dapat terjadi akibat pertambahan usia ataupun pasca-stroke.⁴

Hingga saat ini belum ada satupun agen

farmasi yang secara efektif dapat mencegah gangguan kognitif terkait usia.⁵ Salah satu zat yang diketahui dapat berdampak positif dalam mempertahankan fungsi kognitif otak adalah *choline*.^{6,7} *Choline* merupakan suatu zat yang penting untuk fungsi biologi sel, berperan dalam fungsi neurotransmisi kolinergik dan menjaga integritas struktur membran sel.^{8,9} Sebuah penelitian menyebutkan bahwa pengambilan *choline* di otak menurun seiring dengan bertambahnya usia,¹⁰ sehingga kadar *choline* plasma subjek lansia dapat menurun signifikan yang berdampak pada fungsi kognitif.¹¹ Asupan *choline* yang tinggi dalam

diet, dapat mencegah penurunan fungsi kognitif.¹²

Ilustrasi Kasus

Seorang wanita berusia 69 tahun datang dengan keluhan mudah lupa yang mulai disadari dalam 2 bulan terakhir. Dari anamnesis didapatkan pasien sering mengulang-ulang pertanyaan kepada keluarga. Pasien sering lupa apakah sudah melaksanakan ibadah shalat atau belum. Pada satu kesempatan pasien pernah keluar rumah dan tidak tahu jalan pulang. Pasien memiliki hobi bermusik, yang sudah tidak ditekuni dalam 6 bulan

Alamat Korespondensi email: dr.bagusdermawan@gmail.com



terakhir. Pasien saat ini masih bisa beraktivitas sehari-hari dengan bantuan minimal. Tidak didapatkan gangguan tidur ataupun gangguan *mood* pada pasien. Didapatkan riwayat rawat inap di rumah sakit 4 bulan yang lalu dengan keluhan tiba-tiba lemah anggota gerak sisi kanan. Setelah pemeriksaan *CT scan*, pasien dikatakan mengalami penyumbatan pembuluh darah di otak. Pada pemeriksaan fisik, keadaan umum pasien baik, tanda vital dalam batas normal, kekuatan anggota gerak sisi kanan dapat melawan gravitasi, akan tetapi segera kembali terjatuh.

Pada pemeriksaan MoCA Ina didapatkan nilai 23, skor iskemik Hachinski 9. Pada pemeriksaan *forward digit span* pasien hanya dapat menyebutkan hingga angka ke-3. Pada pemeriksaan *backward digit span* pasien hanya dapat menyebutkan hingga angka ke-2. Pasien gagal menyelesaikan pemeriksaan *recall of constructional praxis* serta *word list memory recall*, sehingga pasien dicurigai mengalami gangguan kognitif terutama *domain* atensi serta memori. Dokter mempertimbangkan apakah terapi *citicoline* dapat memperbaiki gangguan kognisi pasien.

METODE

Strategi Pencarian Literatur

Penelusuran dilakukan melalui beberapa *database*, yaitu PubMed, Scopus, dan EBSCO Host, pada 15 Juni 2023. Kata kunci yang digunakan adalah *citicoline*, *cognitive* menggunakan *Boolean AND* dan *OR*. Kata kunci pencarian dapat dilihat pada Tabel 2.

Kriteria Eligibilitas

Kriteria inklusi telaah ini adalah: (1) Investigasi peran *citicoline* terhadap fungsi kognitif; (2) Desain studi *randomized controlled trials*, percobaan klinis; (3) Populasi dewasa; (4) Luaran berupa parameter yang dapat dinilai secara kuantitatif. Sedangkan kriteria eksklusi telaah ini: (1) Bahasa selain bahasa Inggris dan bahasa Indonesia; (2) Naskah lengkap tidak tersedia; (3) Artikel berupa laporan kasus, kasus serial, tinjauan naratif, komentar/sudut pandang.

Alur Seleksi Studi

Penelusuran mendapatkan total 161 artikel untuk kemudian menjalani skrining judul dan abstrak, serta penilaian kelayakan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Didapatkan 3 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan

eksklusi, 1 merupakan laporan kasus. Dengan demikian, pada tahap akhir didapatkan total 2 artikel yang akan ditelaah. Karakteristik tiap studi dipaparkan pada Tabel 3. Untuk menilai tingkat bukti tiap studi digunakan *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Level of Evidence*.¹³

TELAAH KRITIS

Artikel yang telah diseleksi untuk laporan kasus berbasis bukti ini ditelaah kritis menggunakan *checklist* dari *Oxford Centre of Evidence-Based*

Medicine Critical Appraisal Checklist.¹³

1. Validitas
2. Kepentingan
3. Penerapan

DISKUSI

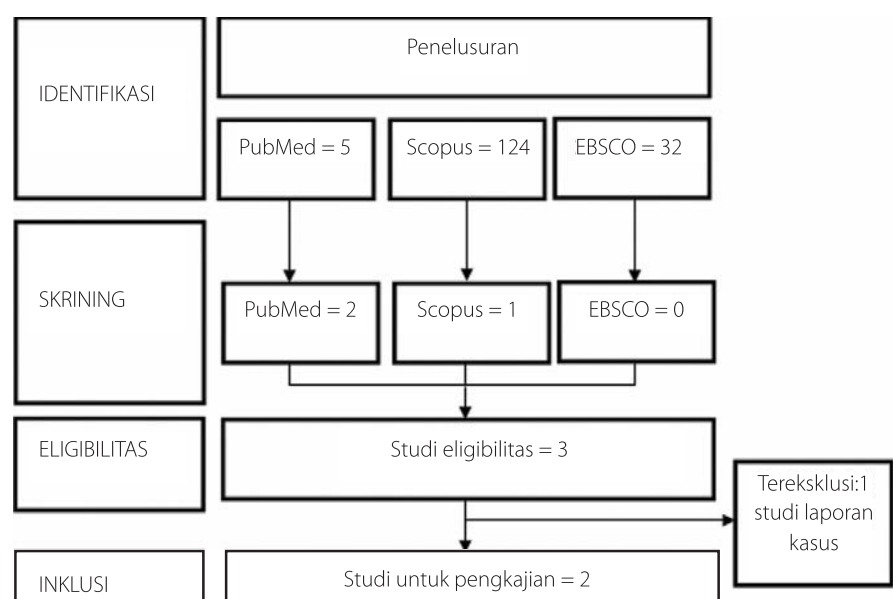
Dari 2 penelitian di atas, penggunaan *citicoline* dengan dosis 500 mg/hari selama 12 minggu dan dosis 1.000 mg/hari selama 12 bulan memberikan perbaikan luaran kognitif pada populasi sehat ataupun pada populasi pasien pasca-stroke iskemik.

Tabel 1. Formulasi PICO.

Pasien/Problem (P)	Intervensi (I)	Comparison (C)	Outcome (O)
Pasien dengan gangguan kognitif	Pemberian terapi <i>citicoline</i>	Plasebo atau tanpa terapi	Kemajuan fungsi kognitif
Tipe pertanyaan klinis	Intervensi		
Desain Studi	Uji coba terkontrol acak, uji klinis		

Tabel 2. Strategi pencarian literatur.

Database	Strategi Pencarian	Hasil
PubMed	<i>citicoline</i> : "cytidine diphosphate choline"[MeSH Terms] OR ("cytidine"[All Fields] AND "diphosphate"[All Fields] AND "choline"[All Fields]) OR "cytidine diphosphate choline"[All Fields] OR <i>citicoline</i> "[All Fields] <i>memory</i> : "memories"[All Fields] OR "memory"[MeSH Terms] OR "memory"[All Fields] OR "memory's"[All Fields]	5
Scopus	((TITLE-ABS-KEY(<i>citicoline</i>) AND TITLE-ABS-KEY(<i>memory</i>)) AND PUBYEAR > 2002 AND PUBYEAR < 2024)	124
EBSCO	AB <i>citicoline</i> AND <i>cognitive</i>	32



Skema. Alur seleksi studi.



Tabel 3. Karakteristik studi.

Penulis (Tahun)	Desain Studi	Subjek	Intervensi	Kontrol	Luaran	LoE
Nakazaki, <i>et al.</i> , (2021). ¹⁴	Uji coba terkontrol acak	100 pasien usia 5.085 tahun	<i>Citicoline</i> 500 mg/ hari selama 12 minggu (n=49)	Plasebo (n=51)	Test terkomputerisasi (<i>Cambridge Brain Sciences, Ontario, Canada</i>)	IIB
Sabin, <i>et al.</i> , (2013). ¹⁵	Uji coba terkontrol acak	347 pasien pasca-stroke iskemik	<i>Citicoline</i> 1.000 mg/ hari selama 12 bulan (n = 172)	Tanpa terapi (n = 175)	Pemeriksaan neurokognitif	IIB

Keterangan: LoE: *Level of evidence*.

Tabel 4. Validitas studi.

Pertanyaan	Nakazaki, <i>et al.</i> ¹⁴	Sabin, <i>et al.</i> ¹⁵
Apakah pemberian tata laksana untuk pasien dilakukan secara acak?	Ya	Ya
Apakah setiap kelompok memiliki karakteristik yang sama pada awal uji coba?	Ya	Ya
Selain perbedaan tata laksana, apakah setiap kelompok diberi perlakuan yang sama?	Ya	Ya
Apakah masa <i>follow up</i> pasien cukup panjang dan lengkap?	Ya	Ya
Apakah uji coba objektif? yaitu pasien dan dokter tetap "buta" terhadap pengobatan yang diterima?	Ya	Tidak jelas
Apakah kriteria terhadap luaran jelas?		

Tabel 5. Telaah kepentingan.

Pertanyaan	Nakazaki, <i>et al.</i> ¹⁴	Sabin, <i>et al.</i> ¹⁵
Seberapa besar efek pengobatan?	Peningkatan memori episodik kelompok perlakuan berdasarkan <i>paired association test</i>	Peningkatan fungsi kognitif kelompok perlakuan terutama fungsi atensi-eksekutif, orientasi temporal, serta skor mRS
Seberapa presisi perkiraan efek terapi?	Tidak tersedia	Tidak tersedia

Tabel 6. Telaah penerapan.

Pertanyaan	Nakazaki, <i>et al.</i> ¹⁴	Sabin, <i>et al.</i> ¹⁵
Apakah pasien saya berbeda dari pasien studi sehingga hasil studi tidak dapat diterapkan?	Tidak	Tidak
Dalam kondisi saya, apakah terapi mampu laksana?	Ya	Ya
Apakah keuntungan pengobatan melebihi potensi kerugian pada pasien saya?	Ya	Ya

Pada penelitian Nakazaki, pemberian *citicoline* dibandingkan plasebo memberikan perbaikan nilai pemeriksaan memori episodik pada populasi sehat. *Citicoline* diketahui

memberikan efek perbaikan pada fungsi pemrosesan bioenergi¹⁶ di lobus frontal dan membantu pergantian membran fosfolipid pada manusia.¹⁷

Alvarez-Sabin mendapatkan bahwa *citicoline* memberikan perbaikan, terutama pada *domain* atensi, eksekutif, orientasi temporal, dan nilai *modified ranking scale* (mRS). *Citicoline* bekerja pada beberapa *level* kaskade stroke iskemik, termasuk meningkatkan fosfatidilkolin dan sfingomelin membran sel, mengurangi kadar glutamat, menghambat pelepasan asam lemak bebas, menghambat ekspresi protein yang memicu apoptosis, dan memodifikasi beberapa molekul antiapoptosis.¹⁵ Di samping itu, *citicoline* juga merupakan substansi neuroregeneratif yang potensial untuk perbaikan fungsi kognitif pasca-stroke (efek neuroprotektif). *Citicoline* juga memiliki efek neuroplastisitas dan fungsi perbaikan neural yang dapat dimulai dalam beberapa hari hingga beberapa minggu pasca-stroke.¹⁵

Citicoline secara luas diketahui meningkatkan sintesis fosfatidilkolin yang merupakan fosfolipid primer membran sel neuron. Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa suplementasi *citicoline* meningkatkan kadar fosfatidilkolin di otak.^{18,19} *Citicoline* merupakan prekursor penting dalam sintesis neurotransmitter asetilkolin.²⁰ Asetilkolin dikenal sebagai neurotransmitter yang terlibat dalam fungsi kognitif, termasuk pembelajaran, memori, dan pemrosesan informasi. Suplementasi *citicoline* dapat meningkatkan produksi asetilkolin di otak dan meningkatkan fungsi kognitif terkait.¹²

Citicoline memiliki efek neuroprotektif yang dapat melindungi sel-sel saraf dari kerusakan akibat stres oksidatif.²¹ Efek ini dapat membantu mempertahankan integritas struktural dan fungsi optimal sel-sel saraf yang penting untuk kognisi yang sehat. *Citicoline* juga berperan dalam sintesis fosfatidilkolin, komponen utama membran sel. Membran sel yang sehat dan fleksibel penting untuk fungsi komunikasi sel-sel saraf. Dengan memperbaiki integritas membran sel, *citicoline* dapat mendukung transmisi sinyal saraf yang efisien dan meningkatkan fungsi kognitif.

Citicoline juga memiliki sifat anti-inflamasi,²² yang dapat membantu mengurangi peradangan di otak. Peradangan kronis di otak telah dikaitkan dengan berbagai gangguan neurodegeneratif dan penurunan fungsi kognitif. Dengan mengurangi peradangan, *citicoline* dapat melindungi sel-sel saraf dan meningkatkan fungsi kognitif.



Laporan kasus berbasis bukti ini memiliki keunggulan berupa cakupannya hanya menggunakan uji klinis dengan metode uji coba acak terkontrol. Kedua penelitian dilaksanakan dengan randomisasi yang baik, serta usia populasi yang tidak berbeda jauh meskipun memiliki karakteristik berbeda, yaitu pasien sehat dan pada pasien pasca-stroke iskemik, akan tetapi hal demikian makin menambah bukti perbaikan luaran kognitif pada penggunaan *citicoline*.

Simpulan

Pemberian *citicoline* selama 3–12 bulan dapat memberikan luaran yang baik pada peningkatan fungsi kognitif, baik pada populasi sehat dengan *age related cognitive impairment* maupun pada kelompok pasien dengan gangguan kognitif pasca-stroke iskemik, terutama pada fungsi memori. *Citicoline* memperbaiki fungsi kognitif dengan bekerja sebagai prekursor neurotransmitter, perlindungan sel saraf, perbaikan membran

sel, serta efek anti-inflamasi.

Rekomendasi

Dibutuhkan studi lebih lanjut terkait penggunaan *citicoline* secara lebih luas untuk dapat mengetahui dampak positif pada fungsi kognitif, baik yang berhubungan dengan usia maupun pasca-gangguan pembuluh darah otak.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability [Internet]. Vol. 109, Nature. 2019. p. 691. Available from: <https://www.who.int/data/gdo/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-life-expectancy-and-healthy-life-expectancy>.
2. United Nations. World population prospects 2019 Futuribles 1990 Mar;(141):49–78. PMID: 12283219.
3. Mooldijk SS, Yaqub A, Wolters FJ, Licher S, Koudstaal PJ, Ikram MK, et al. Life expectancy with and without dementia in persons with mild cognitive impairment in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2022;70(2):481–9. DOI: 10.1111/jgs.17520.
4. Patel MD, Coshall C, Rudd AG, Wolfe CDA. Cognitive impairment after stroke: Clinical determinants and its associations with long-term stroke outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(4):700–6. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50165.x.
5. Barnes LL, Dhana K, Liu X, Carey VJ, Ventrelle J, Johnson K, et al. Trial of the MIND diet for prevention of cognitive decline in older persons. *N Engl J Med*. 2023;389(7):602–11. DOI: 10.1056/NEJMoa2302368.
6. Fioravanti M, Buckley AE. Citicoline (cognizin) in the treatment of cognitive impairment. *Clin Interv Aging*. 2006;1(3):247–51. DOI: 10.2147/cia.2006.1.3.247.
7. Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, Putignano S, De Sarro G, Bruni AC. The role of citicoline in cognitive impairment: Pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1421–9. DOI: 10.2147/CIA.S87886.
8. Zeisel SH. Choline: Critical role during fetal development and dietary requirements in adults. 2006;(26):229–50. DOI: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111156.
9. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack; A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;364–467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375.
10. Cohen BM. Decreased brain choline uptake in older adults. *JAMA* 1995;274(11):902. PMID: 7674505.
11. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. World alzheimer report 2014 dementia and risk reduction an analysis of protective and modifiable factors executive summary dr Maeleann Guerchet dr Matthew prina [Internet]. 2014. Available from: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2014.pdf>.
12. Nurk E, Refsum H, Bjelland I, Drevon CA, Tell GS, Ueland PM, et al. Plasma free choline, betaine and cognitive performance: The Hordaland Health Study. *Br J Nutr*. 2013;109(3):511–9. DOI: 10.1017/S0007114512001249.
13. Howick J, Chalmers I, Lind J. OCEBM levels of evidence — centre for evidence-based medicine (CEBM), University of Oxford [Internet]. 2011. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>.
14. 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.
15. Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C, Santamarina E, Maisterra O, Ribo M, et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):146–54. DOI: 10.1159/000346602.
16. Carlier PG, Bertoldi D, Baligand C, Wary C, Fromes Y. Citicoline enhances frontal lobe bioenergetics as measured by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *NMR Biomed*. 2006;(September):954–67. DOI: 10.1002/nbm.1281.
17. Grieve SM, Williams LM, Paul RH, Clark CR, Gordon E. Cognitive aging, executive function, and fractional anisotropy: A diffusion tensor MR imaging study. *Imaging* 2007;28(2):226–35. PMID: 17296985.
18. Agut J, G-Coviella IL, Ortiz JA, Wurtman RJ. Oral cytidine 5'-diphosphate choline administration to rats increases brain phospholipid levels. *Ann NY Acad Sci*. 1993;695(1):318–20. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb23075.x.
19. Lopez-Coviella I, Agut J, Savci V, Ortiz JA, Wurtman RJ. Evidence that 5'-cytidinediphosphocholine can affect brain phospholipid composition by increasing choline and cytidine plasma levels. *J Neurochem*. 1995;65(2):889–94. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1995.65020889.x.



20. Jasielski P, Piędel F, Piwek M, Rocka A, Petit V, Rejdak K. Application of citicoline in neurological disorders: A systematic review. *Nutrients* 2020;12(10):1–20. DOI: 10.3390/nu12103113.
21. Hurtado O, Lizasoain I, Moro MA. Neuroprotection and recovery: Recent data at the bench on citicoline. *Stroke* 2011;42(Suppl. 1). DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.597435.
22. Mallah K, Couch C, Borucki DM, Toutonji A, Alshareef M, Tomlinson S. Anti-inflammatory and neuroprotective agents in clinical trials for CNS disease and injury: Where do we go from here? *Front Immunol.* 2020;11:1–26. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02021.