



Efektivitas *Citicoline* dalam Terapi Demensia

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Mawaddah Ar Rochmah,¹ Erupsiana Fitri Indrihapsari,² Dhite Bayu Nugroho^{3,4}

¹Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

²KSM Neurologi, RS PKU Muhammadiyah, Surakarta

³Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

⁴Clinical Epidemiology and Biostatistic Unit, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

Latar belakang: Dalam pengembangan terapi farmakologis untuk demensia, khususnya penyakit Alzheimer, beberapa jenis terapi yang banyak digunakan: penyekat *acetylcholine esterase* (*acetylcholine esterase inhibitors/AChEI*), penyekat reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA), dan prekursor kolinergik. Studi ini bertujuan untuk menelaah bukti terkait efektivitas suplementasi *citicoline* pada terapi standar untuk memperlambat progresi atau memperbaiki gejala pasien demensia. **Metode:** Penelusuran artikel studi uji klinis melalui *database*: Pubmed, EBSCOhost, Scopus, dan Cochrane dalam kurun sepuluh tahun terakhir. **Hasil:** Dari 300 artikel yang didapat, lima studi diseleksi untuk ditelaah kritis. Empat studi menunjukkan peningkatan rerata MMSE kelompok *citicoline* + terapi standar (intervensi) dibandingkan kelompok terapi standar (kontrol) signifikan saat *follow-up* pada 3–12 bulan. Satu studi menunjukkan peningkatan rerata MMSE kelompok intervensi yang signifikan pada *follow-up* 12 bulan dibandingkan *baseline*. **Simpulan:** Suplementasi *citicoline* 1.000 mg/hari per oral pada terapi standar demensia jangka panjang mampu memberikan efek positif untuk fungsi kognitif pada pasien demensia. Hasil telaah validitas dan penerapan kelima studi menjadi pertimbangan aplikasi klinis sehari-hari.

Kata Kunci: Demensia, *citicoline*, terapi

ABSTRACTS

Background: In the development of pharmacological therapy for dementia, especially Alzheimer's disease, several types of therapy are widely used: acetylcholine esterase inhibitors/AChEI, N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors inhibitors, and cholinergic precursor. This study aims to review the evidence on the effectiveness of citicoline supplementation to the standard therapy of dementia to prevent the progression or improve the manifestations of dementia. **Methods:** A literature search was performed in the following databases: Pubmed, EBSCOhost, Scopus, and Cochrane within the last ten years. **Results:** Of the 300 articles, five studies were eligible for critical appraisal. Four studies showed a significant mean MMSE score increase in the citicoline + standard therapy group (intervention) compared to the standard therapy group (control) during the follow-up period between 3–12 months. One study showed a significant mean MMSE score increase in the intervention group compared to the control group. **Conclusion:** Oral citicoline supplementation of 1,000 mg/day to the standard therapy showed a positive effect on cognitive function in dementia patients. Critical appraisal of validity and application of the included studies should be considered upon daily clinical application. **Mawaddah Ar Rochmah, Erupsiana Fitri Indrihapsari, Dhite Bayu Nugroho. The Effectivity of Citicoline for Dementia**

Keywords: Dementia, citicoline, therapy



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

PENDAHULUAN

Demensia merupakan penurunan fungsi kognitif dibandingkan tingkat kognitif sebelumnya yang cukup signifikan hingga mengganggu fungsi pekerjaan, domestik, atau sosial.¹ Konsep demensia bisa dibagi menjadi dua kategori: neurodegeneratif/

ireversibel atau non-neurodegeneratif/reversibel.¹ Demensia neurodegeneratif di antaranya penyakit Alzheimer, demensia *Lewy body*, *multiple system atrophy*, gangguan gerak non-Parkinson (penyakit Huntington, penyakit Wilson, dll), ensefalopati traumatik kronis (penyakit Prion, penyakit Creutzfeldt-Jakob),

penyakit saraf motorik (*amyotrophic lateral sclerosis*). Demensia non-neurodegeneratif di antaranya demensia vaskular, *normal pressure hydrocephalus*, penyebab metabolik (hipotiroidisme, uremia kronik, dll), penyebab autoimun (ensefalitis limbik, ensefalopati Hashimoto, dll), penyebab neoplasma,

Alamat Korespondensi email: mawaddah_ar@ugm.ac.id



penyebab infeksi, penyebab toksin, penyebab defisiensi nutrisi (B12, tiamin, niasin, dll). Demensia campuran juga ditemukan pada pasien yang menderita penyakit Alzheimer dan demensia vaskular.¹

Evaluasi dan diagnosis demensia meliputi 4 elemen berikut: (1) Anamnesis menyeluruh tanda dan gejala klinis, (2) Pemeriksaan neurologis dengan titik berat pemeriksaan status mental, (3) Pemeriksaan laboratorium untuk penanda biologis khusus metabolik/fisiologis, seperti panel tiroid, kadar B12, vitamin D, dan (4) Pencitraan otak dengan MRI.¹ Pada anamnesis, pemeriksa bisa menekankan perburukan penyakit dalam kurun waktu bulan hingga tahun. Pemeriksaan status mental harus meliputi berbagai domain fungsi mental, di antaranya atensi, memori, kemampuan visuospasial, fungsi eksekutif, dan tingkah laku sosial. Beberapa alat yang bisa digunakan untuk skrining status mental adalah *mini mental state examination* (MMSE) dan *montreal cognitive assessment* (MoCA).^{2,3}

Dengan kemajuan diagnosis dini dan skrining demensia serta meningkatnya angka harapan hidup, prevalensi demensia diperkirakan makin meningkat. Berdasarkan *World Alzheimer Report* tahun 2013, jumlah penderita penyakit Alzheimer di seluruh dunia saat itu diestimasikan sebanyak 44 juta orang.⁴ Diperkirakan jumlahnya akan bertambah 50% pada tahun 2023 dan meningkat menjadi 3x lipat pada tahun 2050.⁴ Hal ini belum termasuk pasien yang terdiagnosis demensia neurodegeneratif lain, seperti demensia *Lewy body*, *multiple system atrophy*, gangguan gerak non-Parkinson, yang jumlahnya tidak sebesar penyakit Alzheimer.

Dalam hal terapi farmakologis untuk demensia, khususnya untuk penyakit Alzheimer, banyak terapi yang digunakan meliputi penyekat *acetylcholine esterase* (*acetylcholine esterase inhibitors*/AChEI), penyekat reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA), dan prekursor kolinergik.⁵ Terapi-terapi ini diharapkan bisa memperlambat progresi demensia. AChEI, di antaranya *donepezil*, *rivastigmine*, dan *galantamine*, dilaporkan efektif untuk terapi penyakit Alzheimer dengan tingkat keparahan ringan hingga sedang.⁶ Mekanisme kerja AChEI diperkirakan dengan mengurangi produksi *amyloid-β* dan toksitasnya, memodulasi ekspresi isoform

cholinesterase, dan meningkatkan ekspresi reseptor nikotinik.⁷ *Memantine*, jenis penyekat reseptor NMDA, bekerja menghambat efek glutamat yang merupakan asam amino eksitatorik pada patofisiologi berbagai macam penyakit neurologis seperti penyakit Alzheimer, *stroke*, dan epilepsi.⁸ *CDP-choline* (*cytidine-5'-diphosphate choline*) merupakan mononukleotida yang terdiri dari *ribose*, *cytosine*, *pyrophosphate*, dan *choline*. Senyawa ini merupakan senyawa endogen tubuh yang dalam bentuk eksogen disebut *citicoline*.⁹ Karena terbentuk dari *choline*, senyawa ini berperan dalam biosintesis *acetylcholine*.^{10,11} *Citicoline* mampu memberikan efek baik pada penurunan kognitif degeneratif dan vaskular dengan cara meningkatkan kadar *acetylcholine* intrasinaptik, sintesis fosfolipid, fungsi seluler, perbaikan neuron, serta meningkatkan neuroplastisitas.^{10,11}

SKENARIO KLINIS

Laki-laki, berusia 75 tahun, rutin kontrol ke Poli Saraf dengan diagnosis demensia tipe campuran dalam 5 tahun terakhir. Pasien awalnya dikeluhkan mudah lupa untuk hal-hal sederhana, misalnya meletakkan barang, mengingat janji, menghafal nomor telepon penting, dan lainnya hingga kemudian lupa dengan orang-orang di sekitarnya. Kemudian, gejala berkembang menjadi mudah tersesat di lingkungan yang familiar serta mudah marah dan tersinggung jika ditemani oleh keluarga saat keluar rumah. Beberapa kali pasien juga diketahui mengalami halusinasi visual, terutama malam hari. Fungsi bahasa menurun bertahap, dari yang awalnya

bicara minimal hingga sekarang sama sekali tidak memahami pertanyaan atau perintah. Pasien tidak banyak melakukan aktivitas yang berhubungan dengan perencanaan, keuangan, atau pengambilan keputusan dalam aktivitas sehari-hari. Pemeriksaan neurologis menunjukkan tidak ada kelemahan ekstremitas ataupun defisit saraf kranial. Pemeriksaan neuropsikologis menunjukkan afasia global serta gangguan perilaku (*Behavioral and Psychiatric Symptoms of Dementia*/BPSD). Hasil pencitraan MRI menunjukkan atrofi global hemisfer serebri bilateral. Dari hasil pemeriksaan laboratorium, didapatkan peningkatan kolesterol total dan LDL. Tidak didapatkan riwayat hipertensi, diabetes melitus, penyakit jantung, *stroke*, atau penyakit kronis lainnya. Riwayat keluarga ada penyakit Alzheimer pada ibu pasien. Terapi dalam 2 tahun pertama adalah *rivastigmine patch* 4,6 mg/24 jam dan *statin*. Namun, terapi *patch* mulai sering dilepas sendiri oleh pasien karena merasa tidak nyaman, sehingga diganti menjadi *donepezil* oral 10 mg/24 jam dan *statin*.

Saat ini, pasien dilaporkan gerakannya mulai melambat sejak beberapa bulan terakhir. Pasien harus dibantu untuk mulai berdiri, bisa berjalan sendiri perlahan dengan langkah-langkah kecil. Pasien juga mulai tidak stabil dalam berjalan, sehingga selalu perlu pendampingan. Kegiatan sehari-hari seperti makan, mandi, berpakaian, dan *toileting* sudah dibantu penuh. Beberapa malam terakhir, pasien sering dilaporkan menggigil dan berkeringat hebat tanpa disertai demam.

Tabel 1. Formulasi PICO

Patient/Population (P)	Intervention (I)	Comparison (C)	Outcome (O)
Demensia	<i>Citicoline</i> + Terapi standar	Terapi standar	Fungsi kognitif dan luaran fungsional
Tipe pertanyaan klinis	Terapi		
Desain studi	Uji klinis, uji klinis terkontrol acak		

Tabel 2. Strategi pencarian literatur.

Database	Strategi Pencarian	Hit
Pubmed	((<i>dementia</i> [Title/Abstract]) OR (<i>cognitive impairment</i> [Title/Abstract])) AND (<i>citicoline</i> [Title/Abstract])	40
EBSCOhost	AB <i>citicoline</i> AND AB (<i>dementia</i> or <i>alzheimers</i> or <i>cognitive impairment</i> or <i>memory loss</i>)	58
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (<i>citicoline</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>dementia</i>) OR TITLE-ABS-KEY (<i>cognitive</i> AND <i>impairment</i>))	141
Cochrane	(<i>dementia</i> OR <i>cognitive impairment</i> OR <i>memory loss</i>) AND (<i>citicoline</i>)	61

ANALISIS

Dari pemeriksaan fisik, ditemukan tanda-tanda vital normal, kecuali detak jantung 120 kali per menit. Tidak ditemukan adanya tremor istirahat ataupun muka topeng, namun didapatkan adanya *Parkinsonian gait* dengan *small shuffling steps*, *cogwheel rigidity* di keempat ekstremitas, dan *pull test* (+). Pasien diduga mengalami demensia *Lewy Body* disertai disfungsi otonom. Regimen terapi rutin dilanjutkan ditambah *levodopa/benserazide* 1x125 mg dan *citicoline* 2x500 mg oral.

RUMUSAN MASALAH

Pertanyaan Telaah

Studi ini bertujuan untuk menelaah bukti terkait efektivitas suplementasi *citicoline* untuk memperlambat progresi atau memperbaiki gejala demensia. Oleh karena itu, pertanyaan klinis untuk telaah studi ini adalah "Bagaimana efektivitas suplementasi *citicoline* dikombinasikan dengan terapi standar terhadap progresi penyakit pasien demensia?". Formulasi PICO (*Patient/population – Intervention – Comparison – Outcome*) telaah studi ini secara detail diuraikan pada **Tabel 1**.

METODE

Strategi Pencarian Literatur

Pencarian literatur untuk laporan kasus berbasis bukti ini dilakukan pada 4 *database* elektronik, yaitu Pubmed, EBSCOhost, Scopus, dan Cochrane pada 19 Juni 2023 menggunakan kata kunci pencarian sesuai pertanyaan klinis seperti tertera pada **Tabel 2**. Penelusuran dibatasi dalam kurun waktu sepuluh tahun terakhir (1 Januari 2013–19 Juni 2023) untuk memastikan literatur terbaru untuk selanjutnya ditelaah klinis. Seluruh literatur yang didapat dari ketiga *database* kemudian disaring untuk menemukan studi kombinasi suplementasi *citicoline* dengan terapi standar dibandingkan terapi standar saja pada semua jenis pasien demensia untuk kemudian dievaluasi progresi penyakitnya.

Kriteria Kelayakan

Kriteria inklusi telaah ini adalah: (1) Subjek terdiagnosis demensia sebelum mendapatkan suplementasi *citicoline*, (2) Subjek dewasa, (3) *Citicoline* diberikan sebagai suplementasi terhadap terapi standar pada kelompok intervensi, (4) Desain studi uji klinis atau uji klinis terkontrol acak, (5) Subjek diikuti atau *di-follow-up* dalam kurun waktu minimal 3 bulan. Kriteria eksklusi telaah ini adalah: (1)

Bahasa selain bahasa Inggris atau Indonesia, (2) Naskah lengkap tidak tersedia.

Alur Seleksi Studi

Seleksi studi telaah ini mengikuti alur yang ditampilkan pada **Gambar 1**. Alur seleksi studi ini mengikuti diagram alur PRISMA 2020 untuk telaah sistematis yang berasal dari *database* dan registri.¹² Penelusuran ketiga *database* pada 10 tahun terakhir menggunakan kata kunci yang tertera di **Tabel 2** menghasilkan 300 artikel, meliputi: 40 artikel dari Pubmed, 58 artikel dari EBSCOhost, 141 artikel dari Scopus, dan 61 artikel dari Cochrane. Setelah skringing duplikasi, literatur yang menjalani skringing judul dan abstrak sebanyak 148 artikel. Dari 20 artikel yang diskringing naskah lengkapnya, 1 artikel yang dieksklusi karena tidak bisa

didapatkan naskah lengkapnya. Setelah melakukan skringing kelayakan naskah lengkap sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi pada 19 artikel, didapatkan lima artikel yang diinklusi dalam telaah ini.^{5,9,13-15}

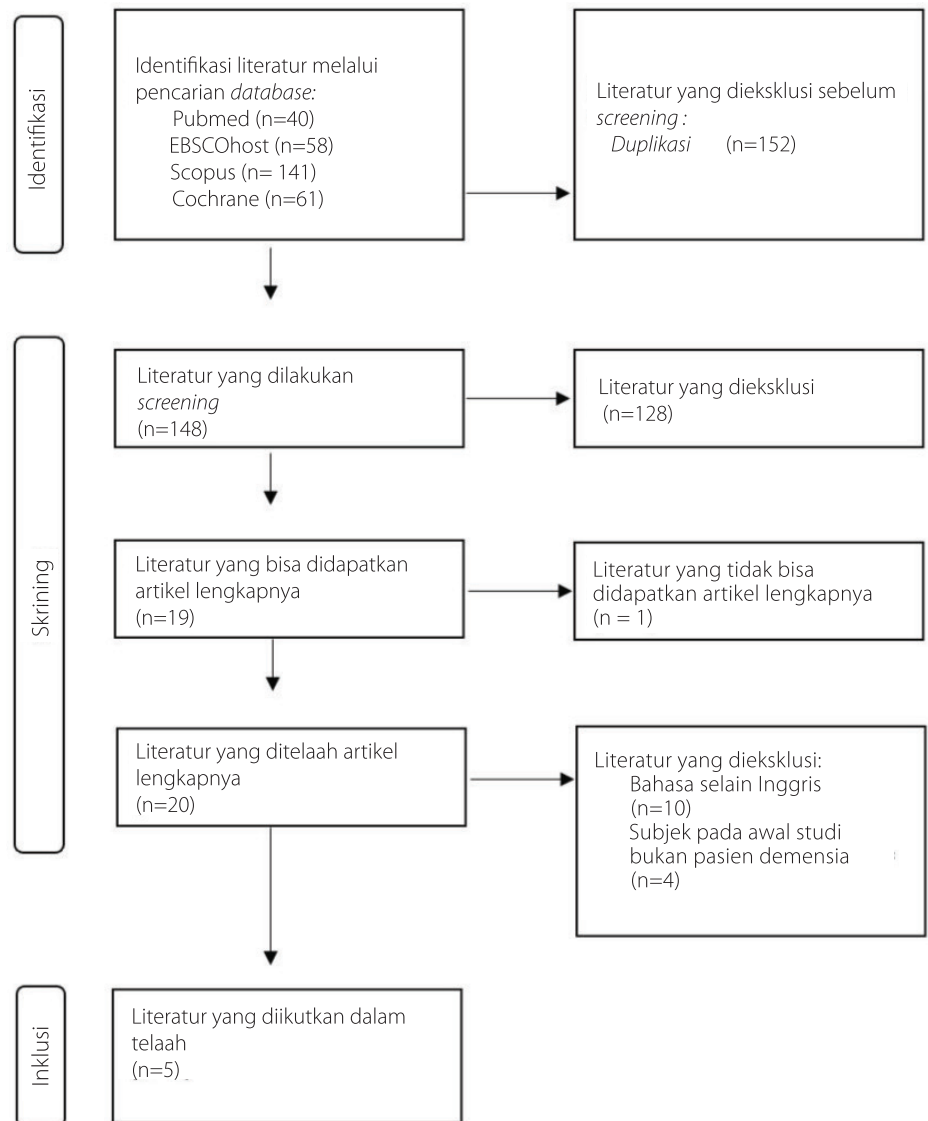
HASIL

Karakteristik Studi

Karakteristik kelima studi yang masuk ke dalam inklusi telaah ini dipaparkan pada **Tabel 3**. Kelima studi ini merupakan uji klinis, tidak ada uji klinis terkontrol acak. Untuk menilai tingkat bukti setiap studi, digunakan *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Level of Evidence*.¹⁶

Telaah Kritis Studi

Artikel dalam inklusi telaah ini ditelaah kritis



Gambar 1. Alur seleksi literatur.



menggunakan *checklist* dari *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Level of Evidence*.¹⁶ Telaah ini meliputi telaah validitas, telaah kepentingan, dan telaah penerapan. Pada telaah validitas, semua studi memiliki hasil yang sama (**Tabel 4**). Tata laksana pada kelima studi ini merupakan uji klinis, sehingga tidak dilakukan secara acak. Setiap kelompok memiliki karakteristik yang sama pada awal mula uji coba dilakukan ditunjukkan dengan tidak adanya perbedaan yang signifikan pada karakteristik *baseline* (pada T0/awal mulai studi) di antara kelompok intervensi dan

kelompok kontrol. Kelima studi ini tidak secara eksplisit menjelaskan perlakuan lain selain pemberian suplementasi *citicoline* dan terapi standar demensia pada kelompok intervensi dan pemberian terapi standar demensia pada kelompok kontrol. Semua pasien yang masuk dalam uji ini diperhitungkan dalam analisis. Namun, uji ini bukan uji buta terkontrol acak, karena baik pasien maupun dokter mengetahui tata laksana farmakologis yang didapatkan oleh pasien.

Kelima studi yang dinilai menggunakan skor

MMSE sebagai luaran utama. Skor MMSE pada kelompok intervensi dan kontrol dibandingkan pada setiap titik pemeriksaan, yaitu T0 pada *baseline*, T1 pada *follow-up* pertama, dan T2 pada *follow-up* kedua. Selain itu, skor MMSE antar waktu pemeriksaan yang berbeda juga dibandingkan pada masing-masing kelompok. Telaah kritis kepentingan studi dipaparkan pada **Tabel 5**. Studi Castagna, *et al*, (2016) menunjukkan kelompok intervensi (*rivastigmine patch* dan *citicoline oral* 1.000 mg/hari per oral) menunjukkan superioritas pada T1 (*follow-up* 3 bulan) dan T2 (*follow*

Tabel 3. Karakteristik studi.

Penulis (Tahun)	Desain Studi	Subjek	Intervensi	Kontrol	Luaran	Tingkat Bukti
Castagna, <i>et al.</i> (2016) ¹³	Uji Klinis	174 pasien penyakit Alzheimer atau demensia tipe campuran berusia >65 tahun (rerata usia 81,3±4,5 tahun); 92 pasien pada kelompok intervensi 82 pasien pada kelompok kontrol	Terapi <i>rivastigmine patch</i> dan <i>citicoline</i> 1.000 mg/hari per oral	Terapi <i>rivastigmine patch</i>	Peningkatan skor MMSE	3
Gareri, <i>et al.</i> (2016) ¹⁴	Uji Klinis	448 pasien penyakit Alzheimer berusia >65 tahun; 251 pasien pada kelompok intervensi dan 197 pasien pada kelompok kontrol	Terapi AChEI (<i>donepezil</i>) + 1.000 mg/hari per oral	Terapi AChEI (<i>donepezil</i>)	Peningkatan skor MMSE	3
Gareri, <i>et al.</i> (2020) ⁵	Uji Klinis	126 pasien penyakit Alzheimer atau demensia tipe campuran berusia 65 tahun atau lebih (rerata usia 80,7±5,2 tahun); 68 pasien pada kelompok intervensi dan 58 pasien pada kelompok kontrol	Terapi <i>memantine</i> 10–20 mg/hari + <i>citicoline</i> 1.000 mg/hari	Terapi <i>memantine</i> 10–20 mg/hari	Peningkatan skor MMSE	3
Castagna, <i>et al.</i> (2020) ¹⁵	Uji Klinis	104 pasien >65 tahun yang terdiagnosis penyakit Alzheimer (27% laki-laki, rerata usia 76,04±4,92 tahun); 41 pasien (39,42%) kelompok intervensi dan 63 pasien (60,58%) kelompok kontrol	Terapi <i>citicoline</i> 1.000 mg/hari per oral + <i>memantine</i> + <i>rivastigmine</i>	Terapi <i>memantine</i> + <i>rivastigmine</i>	Peningkatan skor MMSE	3
Castagna, <i>et al.</i> (2021) ⁹	Uji Klinis	170 pasien dengan penyakit Alzheimer (34,11% laki-laki, rerata usia 76,8 ±4,93 tahun); 81 pasien pada kelompok intervensi dan 89 pasien pada kelompok kontrol	Terapi <i>memantine</i> dan AChEI (<i>donepezil</i>) + <i>citicoline</i> 1.000 mg/hari per oral	Terapi <i>memantine</i> dan AChEI (<i>donepezil</i>)	Peningkatan skor MMSE	3

Tabel 4. Telaah validitas.

	Castagna, <i>et al.</i> (2016) ¹³	Gareri, <i>et al.</i> (2016) ¹⁴	Gareri, <i>et al.</i> (2020) ⁵	Castagna, <i>et al.</i> (2020) ¹⁵	Castagna, <i>et al.</i> (2021) ⁹
	(Ya/Tidak/ Tidak Jelas)				
Apakah pemberian tata laksana untuk pasien dilakukan secara acak?	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Apakah setiap kelompok memiliki karakteristik yang sama pada awal mula uji coba?	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
Selain perbedaan tata laksana, apakah setiap kelompok diberi perlakuan yang sama?	Tidak jelas	Tidak jelas	Tidak jelas	Tidak jelas	Tidak jelas
Apakah semua pasien yang masuk percobaan diperhitungkan? Dan apakah mereka dianalisis dalam kelompok yang diacak?	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
Apakah uji coba objektif atau pasien dan dokter tetap "buta" terhadap pengobatan yang diterima?	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak

ANALISIS



up 9 bulan) dibandingkan kelompok kasus (*rivastigmine patch*), baik pada pasien penyakit Alzheimer maupun demensia tipe campuran.¹³ Studi Gareri, *et al*, (2016) melaporkan bahwa suplementasi *citicoline* 1.000 mg/hari oral yang ditambahkan pada terapi standar AChEI menunjukkan peningkatan rerata skor MMSE yang signifikan pada T1 (*follow-up* 3 bulan) dan T2 (*follow-up* 9 bulan). Terapi AChEI pada studi ini adalah *donepezil* 5-10 mg/hari per oral atau *rivastigmine patch* (4,6-9,5-13,3 mg/hari) atau *galantamine* (8-16-24 mg/hari) per oral.¹⁴ Studi Gareri, *et al*, (2020) pada pasien Alzheimer dan demensia tipe campuran menunjukkan *citicoline* 1.000 mg/hari oral sebagai terapi

tambahan terhadap *memantine* oral dosis 10-20 mg/hari mampu meningkatkan rerata skor MMSE dibandingkan kelompok hanya *memantine*. Perbaikan rerata skor MMSE pada kelompok intervensi ini terjadi pada T1 (*follow-up* 6 bulan) dan T2 (*follow-up* 12 bulan).⁵ Studi Castagna, *et al*, (2020) pada penyakit Alzheimer menunjukkan bahwa rerata skor MMSE pada kelompok yang mendapat suplementasi *citicoline* 1.000 mg/hari per oral, sebagai tambahan kombinasi *memantine* dan AChEI, lebih tinggi setelah *follow-up* di T2 (12 bulan). Rerata skor MMSE pada kelompok intervensi juga meningkat signifikan pada T2 dibandingkan saat *baseline*, sedangkan

rerata skor MMSE pada kelompok kontrol mengalami penurunan signifikan.¹⁵ Pada studi Castagna, *et al*, (2021) pada penyakit Alzheimer, tidak didapatkan perbedaan rerata skor MMSE pada T0 (*baseline*), T1 (*follow-up* 6 bulan), dan T2 (*follow-up* 6 bulan) antara kelompok yang mendapat *citicoline* 1.000 mg/hari oral yang ditambahkan pada *rivastigmine patch* (4,6-9,5-13,3 mg/hari) dan *memantine* oral 10-20 mg/hari dengan kelompok yang hanya mendapat *rivastigmine patch* dan *memantine* oral. Kelompok yang mendapat suplementasi *citicoline* menunjukkan peningkatan rerata skor MMSE yang signifikan pada T2 dibandingkan T0.⁹

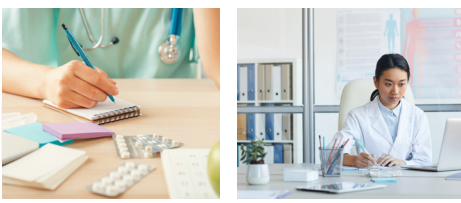
Tabel 5. Telaah kepentingan.

Pertanyaan	Castagna, <i>et al</i> , (2016). ¹³	Gareri, <i>et al</i> , (2016). ¹⁴	Gareri, <i>et al</i> , (2020). ⁵	Castagna, <i>et al</i> , (2020). ¹⁵	Castagna, <i>et al</i> , (2021). ⁹
Seberapa besar efek pengobatan?	Perbedaan rerata skor MMSE kelompok intervensi dan kontrol pada pasien penyakit Alzheimer dan demensia tipe campuran, menunjukkan tidak adanya perbedaan pada T0, sedangkan kelompok intervensi menunjukkan superioritas pada T1 dan T2 dibandingkan kelompok kasus, baik pada penyakit Alzheimer (T1, $p = 0,001$; T2, $p = 0,000$) maupun demensia tipe campuran (T1, $p = 0,014$; T2, $p = 0,000$).	Pada <i>baseline</i> (T0), tidak ada perbedaan rerata skor MMSE pada kedua kelompok. Pada T1, rerata skor MMSE pada kelompok intervensi meningkat signifikan dibandingkan kelompok kontrol (kasus $17,6 \pm 3,64$ vs. kontrol $15,99 \pm 3,16$; $p = 0,000$). Demikian halnya pada saat T2 (kasus $17,89 \pm 3,54$ vs. kontrol $15,41 \pm 3,16$; $p = 0,000$).	Perbedaan signifikan pada rerata skor MMSE didapatkan pada T1 ($p = 0,003$) dan T2 ($p = 0,000$) antara kelompok intervensi dan kontrol. Perbedaan rerata skor MMSE kelompok intervensi dan kontrol signifikan secara statistik (T1 – $17,4 \pm 2,7$ vs. $15,6 \pm 2,9$ ($p = 0,003$); T2 – $17,7 \pm 2,8$ vs. $14,6 \pm 3,0$ ($p = 0,000$)).	Rerata skor MMSE lebih tinggi pada kelompok intervensi dibandingkan kelompok kontrol pada T2 ($15,09 \pm 3,00$ vs. $14,03 \pm 2,92$; $p = 0,022$). Pada kelompok intervensi, terdapat peningkatan rerata skor MMSE antara T0 dan T2 ($14,88 \pm 2,95$ vs. $15,09 \pm 0$; $p = 0,040$). Pada kelompok kontrol, terdapat penurunan rerata skor MMSE antara T0 dan T2 ($14,37 \pm 2,63$ vs. $14,03 \pm 2,92$; $p = 0,024$).	Pada kelompok intervensi dan kontrol, tidak didapatkan perbedaan rerata skor MMSE pada T0, T1, dan T2. Terdapat perbedaan peningkatan rerata skor MMSE yang signifikan pada kelompok intervensi antara T0 dan T1 ($13,63 \pm 2,46$ vs. $14,17 \pm 2,24$; $p = 0,080$) serta T0 dan T2 ($13,63 \pm 2,46$ vs. $14,32 \pm 2,53$; $p = 0,002$). Pada kelompok kontrol, penurunan rerata skor MMSE antara T0 dan T2 tidak signifikan ($14,25 \pm 2,66$ vs. $14,00 \pm 2,97$; $p = \text{NS}$).
Seberapa presisi perkiraan efek terapi?	Tidak tersedia	Tidak tersedia	Tidak tersedia	Tidak tersedia	Tidak tersedia

NS : Not Significant

Tabel 6. Telaah penerapan.

Pertanyaan	Castagna, <i>et al</i> , (2016). ¹³	Gareri, <i>et al</i> , (2016). ¹⁴	Gareri, <i>et al</i> , (2020). ⁵	Castagna, <i>et al</i> , (2020). ¹⁵	Castagna, <i>et al</i> , (2021). ⁹
	(Ya/Tidak/ Tidak Jelas)				
Apakah pasien saya berbeda dari pasien studi, sehingga hasil studi tidak dapat diterapkan?	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Dalam kondisi saya, apakah terapi yang diberikan mampu laksana?	Tidak jelas	Ya	Tidak jelas	Tidak jelas	Tidak jelas
Apakah keuntungan pengobatan melebihi potensi kerugian pada pasien saya?	Tidak jelas	Tidak jelas	Tidak jelas	Tidak jelas	Tidak jelas



Pada telaah penerapan yang dipaparkan pada **Tabel 6**, pasien pada kelima studi tidak banyak berbeda dengan populasi di Indonesia dari segi usia, jenis kelamin, termasuk dari jenis penyakit yang diteliti yaitu penyakit Alzheimer, salah satu jenis demensia yang banyak ditemui di Indonesia. Akan tetapi, apakah terapi dalam studi-studi ini mampu laksana masih memerlukan pertimbangan lebih lanjut.

DISKUSI

Semua studi yang diinklusi dalam laporan kasus berbasis bukti ini mengindikasikan bahwa suplementasi *citicoline* 1.000 mg/hari per oral mampu mencegah atau menghambat penurunan fungsi kognitif pasien demensia.^{5,9,13-15} Pada studi ini, jenis demensia yang diteliti adalah penyakit Alzheimer dan demensia tipe campuran, dua jenis demensia yang sering ditemui dalam populasi. Satu hal yang perlu diperhatikan dari semua studi yang diinklusi dalam laporan kasus berbasis bukti ini adalah efek suplementasi *citicoline* per oral bisa mencegah perburukan fungsi kognitif dengan pemberian jangka panjang, dengan ukuran efek yang terus meningkat seiring dengan lamanya *follow-up*.

Hasil laporan kasus berbasis bukti ini sejalan dengan hasil telaah sistematis dan meta-analisis oleh Bonvicini, *et al*, (2022) yang memasukkan semua penelitian suplementasi *citicoline* oral terhadap penurunan kognitif pada populasi normal, *mild cognitive impairment*, dan demensia.¹⁷

Telaah sistematis dan meta-analisis ini melaporkan efek positif dari suplementasi *citicoline*, tetapi hasil analisis kualitas studi menunjukkan risiko *bias* yang cukup tinggi pada mayoritas studi.¹⁷ Beberapa pertimbangan yang perlu dicatat dalam laporan kasus berbasis bukti ini adalah hasil telaah tidak bisa meliputi banyak jenis demensia karena belum banyak studi primer terkait demensia selain penyakit Alzheimer atau demensia tipe campuran, kelima studi belum merupakan jenis studi terapi dengan tingkat bukti tinggi karena tidak menggunakan metode baku emas untuk studi terapi yaitu uji

klinis terkontrol acak, dan pada proses seleksi studi beberapa artikel banyak dieksklusi karena tidak dalam bahasa Indonesia atau bahasa Inggris. Selain itu, kelemahan studi yang diinklusi adalah tingginya risiko *bias* pada kelima studi seperti yang dilaporkan oleh Bonvicini, *et al*, (2022).¹⁷ Hasil peningkatan rerata MMSE tidak lebih dari 2 poin pada pasien yang diberi suplementasi *citicoline*, sedangkan perbedaan klinis bermakna minimal yang menunjukkan perbedaan fungsi adalah jika skor -2 pada penyakit Alzheimer ringan dan -3 pada penyakit Alzheimer sedang-berat,¹⁸ serta makna klinis peningkatan rerata skor MMSE yang masih dalam kisaran demensia,¹⁹ selain itu beberapa skoring penting lain pada demensia, misalnya: skoring ADL dan IADL, skor luaran fungsional seperti modified *Rankin scale*, serta skoring neuropsikiatri seperti NPI, beberapa menunjukkan hasil yang tidak bermakna.^{18,19}

Selain untuk gangguan kognitif, *citicoline* juga diteliti untuk beberapa kasus neurologis lain dengan efek terapi yang bervariasi seperti yang dilaporkan pada telaah sistematis oleh Jasielski, *et al*, (2020).²⁰ *Citicoline* dilaporkan mampu mengurangi keparahan nyeri neuropatik dan mengakselerasi regenerasi kerusakan saraf pada model hewan coba kerusakan saraf *ischiodicus*.^{20,21} Pada kasus *stroke*, suplementasi *citicoline* dilaporkan bisa berpotensi memberikan keuntungan klinis.²⁰ Sedangkan pada kasus cedera kepala, *citicoline* dilaporkan memberikan efek yang belum jelas secara klinis.²⁰ Oleh karena itu, penggunaan *citicoline* bisa dikategorikan sebagai suplementasi makanan atau sebagai agen terapi bergantung pada aplikasi dan efek klinis.²⁰

Telaah kritis pada 5 studi menunjukkan beberapa keunggulan dan kelemahan. Keunggulan 5 studi adalah *follow-up* yang cukup lama dengan rentang minimal 3 bulan hingga maksimal 12 bulan dengan *loss to follow-up* minimal, kelompok kontrol studi ini menggunakan jenis terapi standar yang berbeda (tunggal ataupun kombinasi), sehingga memberikan gambaran aplikasi klinis yang lebih luas, analisis perbedaan

besaran efek dilakukan dalam tiga titik waktu, sehingga memungkinkan perbandingan efek terapi seiring pertambahan waktu, dan keseragaman pasien yang menjadi subjek studi, yaitu penyakit Alzheimer serta demensia tipe campuran yang merupakan dua jenis demensia yang sering ditemui. Kelemahan studi dalam telaah ini adalah semuanya berupa uji klinis yang objektivitasnya masih perlu dikembangkan karena tidak ada randomisasi subjek atau uji buta berganda, perbedaan perlakuan selain pemberian suplementasi *citicoline* dan terapi standar tidak diketahui (termasuk komorbiditas subjek tidak dijelaskan); masih perlu kajian lebih lanjut terkait penerapan hasil laporan kasus berbasis bukti dalam praktik klinis sehari-hari. Jenis obat yang diteliti, yaitu AChEI, *memantine*, serta *citicoline* sudah ada di pasaran Indonesia. Akan tetapi, ketersediaan obat, termasuk dalam Jaminan Kesehatan Nasional Indonesia, serta daya beli masyarakat membuat penggunaan obat berkesinambungan akan sulit tercapai. Sedangkan kemampuan suplementasi *citicoline* oral meningkatkan rerata skor MMSE pada kelima studi setelah pemberian jangka lama.

SIMPULAN

Simpulan

Suplementasi *citicoline* 1.000 mg/hari per oral pada terapi standar demensia jangka panjang memberikan efek positif untuk fungsi kognitif pasien demensia, terutama penyakit Alzheimer dan demensia tipe campuran, dibuktikan dengan peningkatan rerata skor MMSE dalam kurun 3-12 bulan. Peningkatan rerata skor MMSE ini perlu dievaluasi lagi kemaknaan klinisnya.

Rekomendasi

Perlu penelitian lebih lanjut dengan metode baku emas untuk uji klinis terkontrol acak. Selain itu, populasi pasien demensia degeneratif lain, yaitu demensia *Lewy Body* atau demensia pada Parkinson juga perlu dipertimbangkan mengingat patofisiologi kedua jenis demensia ini berbeda dari penyakit Alzheimer.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med*. 2018 Oct;131(10):1161-9.
2. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr*



Res. 1975;12(3):189-98.

3. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9.
4. World Alzheimer Report. World Alzheimer report 2013. Journey of Caring. An analysis of long-term care for dementia [Internet]. 2013. Available from: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2013.pdf>.
5. Gareri P, Cotroneo AM, Orsitto G, Putignano S. The CITIMEM study: A pilot study. Optimizing pharmacological treatment in dementia. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020;89:104073.
6. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: Clinical trials and drug development. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):702-16.
7. Birks JS, Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane database of systematic reviews.* 1996;2016(3).
8. Cacabelos R, Takeda M, Winblad B. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: Preventive strategies in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14(1):3-47.
9. 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;41:177-82.
10. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD000269.
11. Hurtado O, Lizasoain I, Moro MÁ. Neuroprotection and recovery: Recent data at the bench on citicoline. *Stroke* 2011;42(1_suppl_1):S33-5.
12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
13. Castagna A, Cotroneo AM, Ruotolo G, Gareri P. The CITIRIVAD study: CITicoline plus RIVastigmine in elderly patients affected with dementia study. *Clinical Drug Investig.* 2016;36:1059-65.
14. 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 Alzheimer's Dis.* 2017;56(2):557-65.
15. 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 Alzheimer's Dis.* 2021 Jan 1;79(4):1509-15.
16. 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]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
17. 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;15(2):386.
18. Andrews JS, Desai U, Kirson NY, Zichlin ML, Ball DE, Matthews BR. Disease severity and minimal clinically important differences in clinical outcome assessments for Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimer's & Dementia* 2019;5(1):354-63.
19. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiat Res.* 2009;43(4):411-31.
20. 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.
21. Emril DR, Wibowo S, Meliala L, Susilowati R. Cytidine 5-diphosphocholine administration prevents peripheral neuropathic pain after sciatic nerve crush injury in rats. *J Pain Res.* 2016;23:287-91.