

**PERAN POLIMORFISME GEN  
METHYLENTETRAHYDROFOLATE REDUCTASE (MTHFR)  
PADA CEREBRAL PALSY**

**THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM OF  
METHYLENTETRAHYDROFOLATE REDUCTASE (MTHFR)  
IN CEREBRAL PALSY**

*Uni Gamayani\*, Ponpon Idjradinata\*\*, M. Hasan Machfoed\*\*\*, Tri Hanggono Achmad\*\*\*\**

**ABSTRACT**

**Introduction:** *Cerebral palsy (CP) is the most common neurodevelopmental disorder in children. The risk factors of CP are often found during prenatal period. Genetic factors are considered to be a risk factor contributing to the pathogenesis of brain injury in CP. Genetic risk factor is important because there is an interaction between endogenous and exogenous factors, which can be managed to improve the quality of life of CP children. Implications of genetic factor like methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism to CP pathogenesis and prognosis are discussed.*

**Keywords:** *Cerebral palsy, genetic factor, methylenetetrahydrofolate reductase.*

**ABSTRAK**

**Pendahuluan:** *Cerebral palsy (CP) merupakan gangguan neurodevelopmental yang sering dijumpai. Faktor risiko CP umumnya terjadi saat prenatal. Faktor genetik diduga merupakan faktor risiko dan berperan dalam patogenesis CP. Faktor risiko genetik menjadi penting karena merupakan interaksi antara faktor endogen dan eksogen yang dapat diperbaiki, sehingga kualitas hidup anak CP menjadi lebih baik. Berikut akan dibahas mengenai implikasi faktor genetik yaitu polimorfisme gen methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) terhadap patogenesis dan prognosis CP.*

**Kata kunci :** *Cerebral palsy, faktor genetik, methylenetetrahydrofolate reductase.*

---

\*Departemen Neurologi FK Universitas Padjajaran/RSUP Hasan Sadikin, Bandung, \*\*Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK Universitas Padjajaran/RSUP Hasan Sadikin, Bandung, \*\*\*Departemen Neurologi FK Universitas Airlangga/RS. Dr. Soetomo, Surabaya. \*\*\*\*Departemen Biokimia dan Biologi Sel FK Universitas Padjajaran. **Korespondensi:** gamayani@yahoo.com

**PENDAHULUAN**

*Cerebral palsy (CP) merupakan gangguan neurodevelopmental yang sering dijumpai, prevalensi di dunia 2-3/1000 kelahiran hidup. Prevalensi ini tetap stabil dalam empat dekade terakhir meskipun pelayanan di bidang kebidanan dan perawatan neonatal lebih baik.<sup>1</sup> Prevalensi CP di Indonesia atau khususnya di kota Bandung belum terdapat data yang pasti, tetapi dengan jumlah kelahiran hidup di kota Bandung pada tahun 2013 sebesar 40.092, maka diperkirakan penyandang CP baru tahun 2013 adalah 80-120 orang.<sup>2</sup> CP menjadi penyebab utama disabilitas pada anak dan menjadi masalah pada keluarganya, karena penyandang CP akan mengalami ketergantungan pada orang lain akibat ketidakmampuan dalam pengelolaan diri sendiri dan gangguan kognisi (25-80%), epilepsi (40%), gangguan bicara (80%), gangguan makan (50%), gangguan visus (75%) dan gangguan perilaku.<sup>3</sup> Tahun 2003 diperkirakan prevalensi anak penyandang CP yang*

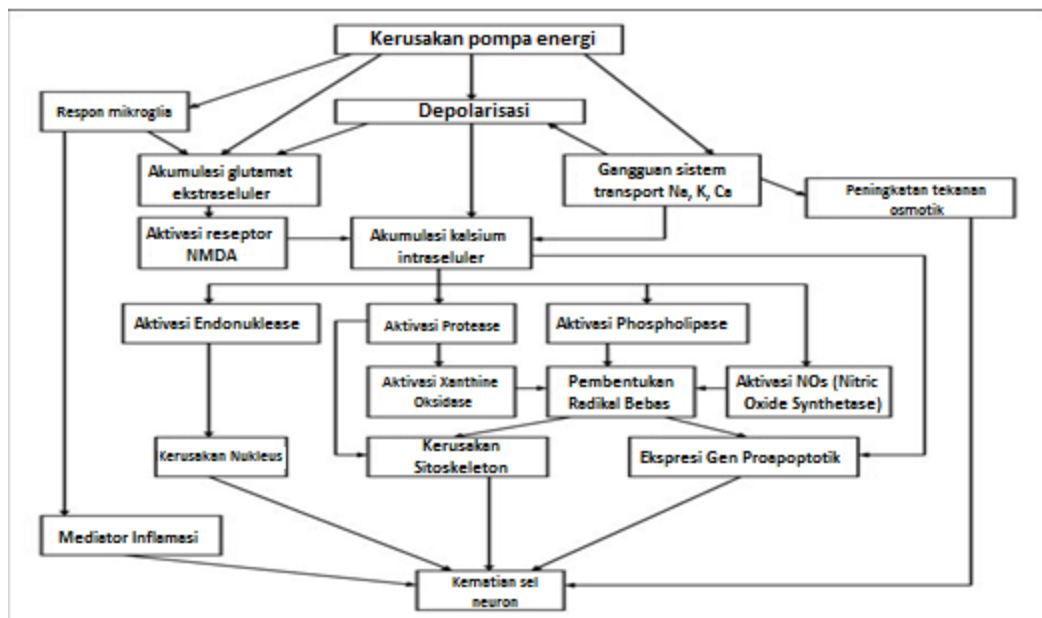
berusia 8 tahun di empat area USA adalah 3,3/1000, selanjutnya diperkirakan satu juta anak dan dewasa menghabiskan biaya US 921.000 untuk biaya hidup.<sup>4</sup>

Proses patogenik yang mendasari CP masih belum diketahui dengan baik. Faktor risiko dapat terjadi saat prenatal, perinatal, dan pascanatal, tetapi yang terbesar adalah saat prenatal (70-80%), dapat terjadi secara bersamaan antara lain kelainan kongenital, inflamasi, infeksi, metabolik, traumatik, dan genetik.<sup>5</sup> Peneliti lain melaporkan bahwa kelahiran prematur, berat lahir rendah, asfiksia, infeksi intra uteri dan infeksi ibu saat melahirkan, kehamilan ganda, gangguan koagulasi, stroke perinatal, penyakit tiroid pada ibu, dan kelainan plasenta dapat menjadi faktor risiko CP.<sup>6</sup>

Saat ini CP diperkirakan mempunyai dasar kelainan genomik yang juga yang terjadi pada gangguan perkembangan lainnya, seperti gangguan intelegensi, epilepsi, dan *autism spectrum disorder*.<sup>7-9</sup> Banyak penelitian yang telah dilakukan untuk menunjang pemikiran ini, dan beberapa gen telah diteliti berhubungan dengan CP demikian juga adanya *single nucleotida polymorphism* (SNPs).<sup>10-15</sup>

### Patogenesis

Patogenesis CP diawali oleh *brain injury* yang terjadi akibat iskemia, inflamasi, kombinasi iskemia dan inflamasi, serta faktor genetik. Proses hipoksia-iskemia menyebabkan penurunan ATP sehingga terjadi depolarisasi membran, selanjutnya terjadi pelepasan glutamat yang menyebabkan natrium dan kalsium masuk ke intraseluler melalui reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA). Peningkatan kalsium intraseluler mengaktifkan enzim protease, lipase, endonuklease, serta *neuronal nitric oxide syntase* (nNOS) yang pada saat fase reperfusi terjadi produksi superoksida yang berlimpah dan pembentukan radikal bebas yang akan menyebabkan kerusakan neuron. Senyawa oksigen reaktif (*reactive oxygen species*/ROS) yang terbentuk menyebabkan oksidasi lipid dan protein dan merusak DNA. Kerusakan otak dipengaruhi juga oleh usia, lama, dan tingkat kerusakan yang terjadi (Gambar 1).<sup>16-17</sup>



Gambar 1. Patogenesis kerusakan sel otak (Dikutip dari Ferreiro 2005)<sup>17</sup>

Tabel 1. Gen yang Berhubungan dengan CP

Nama	OMIM* ID	Penurunan sifat	Referensi
GAD1 <i>Glutamate decarboxilase 1</i>	603513	AR**	Lynex dkk <sup>10</sup>

KANK1	<i>KN motif and ankyrin repeat domains 1</i>		612900	AD***	Lerer dkk <sup>11</sup>
AP4M 1	<i>Adaptor-related complex 4, <math>\mu</math>1 subunit</i>	protein	612936	AR**	Verkerk dkk <sup>12</sup>
AP4E1	<i>Adaptor-related complex 4, <math>\epsilon</math>1 subunit</i>	protein	613744	AR**	Moreno-De-Luca dkk <sup>13</sup>
AP4B1	<i>Adaptor-related complex 4, <math>\beta</math>1 subunit</i>	protein	614066	AR**	Abou Jamra dkk <sup>14</sup>
AP4D1	<i>Adaptor-related complex 4, <math>\delta</math>1 subunit</i>	protein	614067	AR**	Abou Jamra dkk <sup>14</sup>

\*OMIM: *Online Mendelian Inheritance in Man*, \*\*AR: *autosomal recessive*, \*\*\*AD: *autosomal dominant*

Lokasi *brain injury* yang umum terjadi pada bayi cukup bulan adalah di substansia grisea, sedangkan pada bayi prematur di substansia alba. Perbedaan lokasi yang rentan terhadap *brain injury* berhubungan dengan maturasi sistem vaskular yang masih dalam perkembangan. Pada bayi cukup bulan lokasi hipoperfusi terjadi di daerah superfisial regio parasagital, sedangkan pada bayi prematur di area periventrikuler *white matter*.<sup>16</sup> Sitokin akan meningkat saat terjadi hipoksia dan berperan dalam kerusakan sel neuron melalui kaskade inflamasi, selain itu juga menurunkan *cerebral blood flow* (CBF) sehingga menambah berat kerusakan otak.<sup>18</sup>

Pada ahli berpendapat bahwa kelainan genomik yang berhubungan dengan CP berkaitan dengan penyebab prenatal, terjadi pada 70-80% penyebab CP dan belum diteliti lebih lanjut. Kelainan genomik dapat menjadi penyebab terjadinya faktor risiko kelahiran prematur, koagulopati, maupun kesulitan dalam proses kelahiran. Beberapa gen yang telah diteliti menyebabkan CP adalah GAD1, KANK1, AP4N1, AP4N1, AP4B1, AP4S1 (Tabel 1).<sup>10-14</sup>

*Single nucleotida polymorphism* (SNPs) merupakan bagian kelainan gen, kemungkinan terlibat dalam proses yang menyebabkan peningkatan risiko CP. Callaghan dkk melakukan penelusuran pustaka secara sistematis dan mendapatkan 22 penelitian berbasis SNPs yang berhubungan dengan CP. Kandidat gen yang kemungkinan besar berhubungan dengan CP adalah faktor V Leiden (FVL), *methylenetetrahydrofolate reductase* (MTHFR), *lymphotoxin- $\alpha$* , *tumour necrosis factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *endothelial nitric oxide syntase* (eNOS), dan *mannose binding lectin* (MBL).<sup>15</sup> Penelitian gen yang berinteraksi dengan lingkungan dilakukan pada polimorfisme gen MTHFR yang dikorelasikan dengan vitamin folat dan B12, hasilnya terjadi penurunan kejadian trombotik yang bermakna.<sup>19</sup>

Penelitian pada hewan coba menunjukkan bahwa manipulasi gen tertentu dapat memengaruhi volume iskemia pada stroke. Respons otak terhadap iskemia dipengaruhi oleh polimorfisme gen melalui pembentukan protein sehingga memengaruhi respons sel otak dan terjadi mekanisme neuroprotektif endogen yang berpengaruh terhadap volume lesi yang disebabkan stroke iskemik.<sup>20</sup> Penelitian mengenai hubungan antara CP dan faktor genetik sebenarnya belum memuaskan karena jumlah subjek yang terbatas, perbedaan etnik, dan kontrol yang tidak adekuat (Tabel 2).<sup>15</sup>

Salah satu polimorfisme gen yang diduga berkaitan dengan CP adalah *methylentetrahydrofolate reductase* (MTHFR). Penelitian yang dilakukan di China oleh Cheng dkk pada tahun 2010,<sup>30</sup> mendapatkan hasil bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara polimorfisme C677T gen MTHFR dan CP yang disertai mental retardasi berat.

**Tabel 2. Kandidat SNPs yang Berhubungan dengan *Cerebral Palsy***

Nama	Lokasi penelitian	Referensi
<i>Factor V Leiden</i>	Australia	Halliday dkk <sup>21</sup> Gibson <sup>22</sup> Reid <sup>23</sup>
	Inggris	Smith <sup>24</sup>
	Amerika	Nelson <sup>25</sup>
	Israel	Yehezkely <sup>26</sup> Fattal-Valevski <sup>27</sup>
	Turki	Senbil <sup>28</sup>
<i>Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)</i>	Israel	Fattal-Valevski <sup>27</sup> Yehezkely <sup>26</sup>
	Australia	Gibson <sup>22</sup> Gibson <sup>29</sup>
	Amerika	Nelson <sup>25</sup>
	China	Cheng <sup>30</sup>
<i>Lymphotoxin-α</i>	Amerika	Nelson <sup>25</sup>
	Australia	Gibson <sup>29</sup>
<i>Tumour necrosis factor-α</i>	Jerman	Dordelmann <sup>31</sup>
	Australia	Gibson <sup>32</sup>
<i>eNOS</i>	Amerika	Nelson <sup>25</sup>
	Australia	Gibson <sup>29</sup>
<i>Mannose binding lectin</i>	Australia	Gibson <sup>32</sup>
	Australia	Gibson <sup>33</sup>

SNPs: *single nucleotida polymorphism*; eNOS: *endothelial nitric oxide syntase*

### Gen *Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)*

*Methylenetetrahydrofolate reductase* adalah enzim pada manusia yang dikode oleh gen MTHFR. Gen MTHFR terletak di kromosom 1, lengan p, dan posisi 36.3. Gen MTHFR banyak diekspresikan di otak, ginjal, dan testis. MTHFR merupakan produk gen yang penting pada siklus metilasi. Metilasi terlibat dalam hampir semua reaksi dalam tubuh, dan merupakan jalur metabolisme yang sangat penting pada proses reaksi biomolekuler di dalam tubuh. Enzim MTHFR berperan penting dalam metabolisme folat dan homosistein. Kelainan pada gen MTHFR maupun defisiensi nutrisi dapat menyebabkan peningkatan homosistein.<sup>35</sup> Homosistein terbentuk selama metabolisme metionin di dalam sel, dan alur reaksi folat-metionin berperan dalam sintesis DNA, metilasi DNA, dan keseimbangan reduksi-oksidasi selular.<sup>35-36</sup>

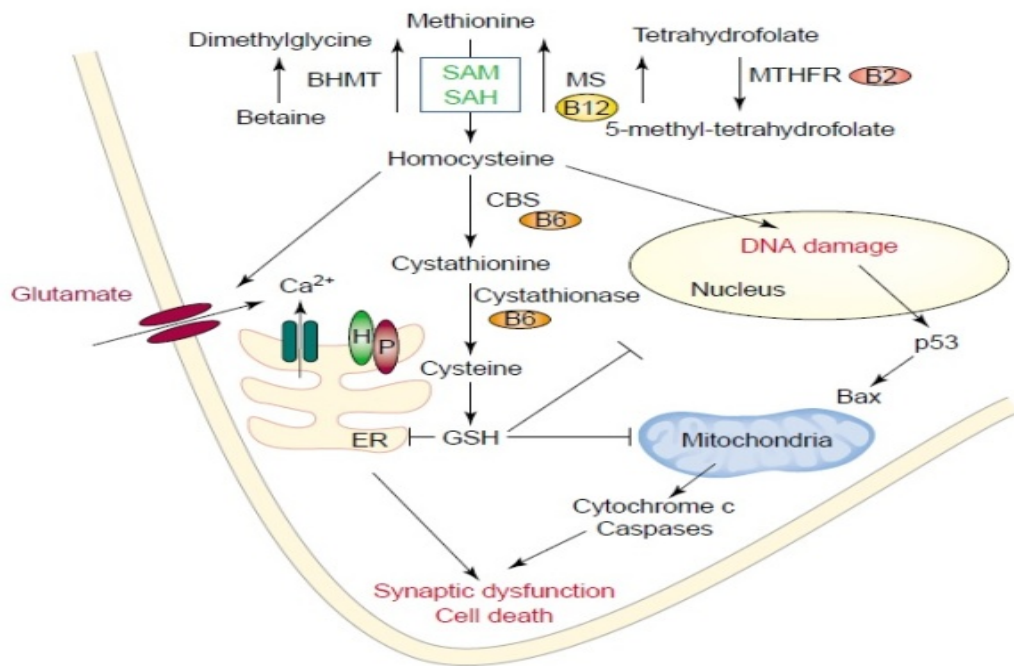
Tubuh manusia menggunakan *metionin* untuk pembentukan protein. Metionin yang berasal dari makanan diubah menjadi *S-adenosylmethionine (SAM)* oleh enzim *S-adenosyl methionine synthase*. SAM merupakan donor metil utama pada proses metilasi dan berfungsi pada proses transmetilasi, yaitu metilasi makromolekul, fosfolipid, myelin, kolin, dan katekolamin.

Polimorfisme gen MTHFR adalah bagian dari kelompok gen trombofilik. Penelitian yang banyak dilakukan adalah polimorfisme C677T dan A1298C. Polimorfisme C677T lebih banyak dihubungkan dengan beberapa penyakit. Pada polimorfisme C677T, nukleotida *Thymine* menggantikan nukleotida *Cytosine* pada posisi 677. Pada kondisi homozigot terjadi penurunan fungsi enzim MTHFR sampai dengan 60%, sedangkan pada heterozigot 30%. Polimorfisme C677T gen MTHFR terjadi pada 35% populasi Amerika Utara, dan di Asia sekitar 12-15% untuk homozigot dan mencapai 50% untuk heterozigot. Prevalensi rendah ditemukan pada ras Afrika, yaitu kurang dari 2%.<sup>34</sup>

Polimorfisme C677T gen MTHFR menyebabkan terganggunya metabolisme folat dan—apabila disertai dengan asupan folat yang rendah—menyebabkan peningkatan

kadar homosistein. Sistem saraf sensitif terhadap homosistein ekstraseluler karena meningkatkan eksitotoksik melalui stimulasi reseptor NMDA dan merusak DNA neuron sehingga terjadi apoptosis. Berkurangnya aktivitas enzim MTHFR juga menurunkan produksi tetrahidrofolat yang diperlukan untuk sintesis DNA dan penurunan *adenosyl metionin* yang diperlukan untuk metilasi DNA.<sup>37</sup> Homosistein secara tidak langsung menyebabkan stres oksidatif melalui penurunan transkripsi, translasi, dan aktivitas katalisa enzim *glutathione peroxidase* (GPx) dan *superoxide dysmutase* (SOD).<sup>38</sup>

Peningkatan homosistein juga menyebabkan stres pada retikulum endoplasma, meningkatkan apoptosis melalui aktivitas p53 atau penghambatan metil transferase. Homosistein berpotensi memecah ikatan protein disulfida yang mengubah struktur dan atau fungsi protein.<sup>39</sup> Homosistein juga bekerja langsung pada reseptor glutamat sehingga menstimulasi kaskade yang menyebabkan kematian sel, disfungsi sinaps dan akhirnya terjadi kelainan neurologis. Mekanisme lain yang meningkatkan neurotoksik pada keadaan homosistein tinggi adalah induksi apoptosis neuron dan menambah eksitotoksik sehingga menyebabkan kerusakan DNA, aktivasi *poly-ADP-ribose polymerase* (PARP), dan induksi p53. Homosistein yang teroksidasi menghasilkan superoksida dan *hydrogen peroxidase* yang membuat neuron sensitif terhadap stres oksidatif dan eksitotoksik (Gambar 2).<sup>37</sup>



**Gambar 2. Patogenesis Homosistein dalam Kematian Sel**  
Dikutip dari: Mattson 2003<sup>39</sup>

Polimorfisme C677T gen MTHFR merupakan prediktor independen homosistein total plasma. Vitamin B berperan pada ekspresi fenotip polimorfisme C677T MTHFR dan sebagai prediktor kadar homosistein total. Hal ini telah dibuktikan secara konsisten pada beberapa penelitian mengenai folat dan kobalamin. Keterkaitan ini dipengaruhi juga oleh beberapa vitamin B yaitu folat dan riboflavin, dan dampak dari alel T sangat kuat jika vitamin B berada pada kadar rendah. Hubungan folat-MTHFR dan riboflavin-MTHFR membentuk paradigma interaksi nutrisi-gen, riboflavin berperan sebagai

kofaktor MTHFR, sedangkan folat berperan sebagai substrat untuk MTHFR dan menstabilkan enzim.<sup>40</sup>

Vitamin B lainnya menunjukkan pola serupa tetapi memiliki interaksi yang lebih lemah dengan polimorfisme MTHFR dibandingkan folat dan riboflavin. Ketergantungan terhadap genotip pada hubungan kobalamin-homosistein juga telah dibuktikan pada suatu penelitian. Kobalamin berperan sebagai kofaktor *methionine synthase* yang menggunakan *5-methyltetrahydrofolate* sebagai ko-substrat. Vitamin B6 merupakan kofaktor untuk *serine hydroxymethyltransferase*, yang membentuk *5,10-methylenetetrahydrofolate*, dan juga terlibat dalam transulfurasi homosistein. Oleh karena itu, kobalamin dan vitamin B6 diduga memiliki efek pada jejaring metabolisme MTHFR.<sup>40</sup>

### Aspek klinis defisiensi enzim MTHFR

Penelitian menunjukkan bahwa polimorfisme C677T gen MTHFR merupakan faktor risiko pada beberapa penyakit. Penurunan fungsi MTHFR menyebabkan hiperhomosisteinemia yang toksik terhadap pembuluh darah sehingga mengganggu bioavailabilitas oksida nitrat, sehingga terjadi penghambatan sintesis endotel oksida nitrat oleh inhibitor endogen, yaitu asimetris dimetilarginin (ADMA) dan menyebabkan disfungsi endotel, pada akhirnya terjadi stroke atau penyakit jantung, termasuk gangguan perkembangan janin.<sup>34</sup> Penurunan enzim MTHFR juga menyebabkan gangguan dalam proses sintesis metionin atau *S-adenosylmethionine*, yang berpengaruh terhadap proses metilasi DNA, ekspresi gen, dan proses perkembangan.<sup>34</sup> Penurunan aktifitas enzim MTHFR menyebabkan kurangnya distribusi folat hasil metabolisme sehingga bentuk folat lain meningkat, seperti *methylenetetrahydrofolate* dan bentuk folat-nonmetil lainnya. Bentuk-bentuk folat tersebut memengaruhi sintesis timidin dan purin, yang berefek pada sintesis dan proses perbaikan DNA.<sup>34</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa polimorfisme homozigot C677T gen MTHFR merupakan faktor risiko *neural tube defect* (NTD). Ibu dengan polimorfisme homozigot berpotensi memiliki anak dengan NTD 2-4 kali lebih besar dibandingkan populasi normal. Risiko terjadinya NTD 6-7 kali lebih besar apabila polimorfisme homozigot C677T gen *MTHFR* terdapat pada ibu dan janinnya.<sup>41</sup>

Polimorfisme gen MTHFR meningkatkan risiko demensia vaskular akibat penurunan remetilasi homosistein, sehingga terjadi penurunan kadar SAM. SAM adalah donor metil utama untuk reseptor asam nukleat, protein, fosfolipid, dan amin biologis. Pada sistem saraf pusat SAM berperan dalam sintesis neurotransmiter serotonin, norepinefrin dan dopamin.<sup>42</sup> Peningkatan homosistein pada ibu hamil berkaitan dengan gangguan kehamilan seperti abortus, infark plasenta, dan gangguan pertumbuhan fetus.

Polimorfisme C677T gen MTHFR menimbulkan hiperhomosisteinemia, yang menyebabkan peningkatan ROS sehingga terjadi stress oksidatif. Secara tidak langsung, proses tersebut menimbulkan penurunan transkripsi, translasi, dan aktivitas katalitik enzim anti-oksidan seperti *gluthation peroxidase* (GPx) dan *superoxide dismutase* (SOD). Peningkatan kadar homosistein juga menyebabkan penurunan bioavailabilitas eNOS, sehingga terjadi vasokonstriksi dan gangguan kardiovaskuler.<sup>34</sup> Pada keadaan patologis seperti pada stroke dan trauma, sifat neurotoksik homosistein terjadi pada kadar homosistein yang rendah. Homosistein yang diinduksi oleh stres oksidatif dan stres retikulum endoplasma menyebabkan apoptosis dan menimbulkan gangguan neurologis.<sup>39</sup>

Polimorfisme gen MTHFR mengurangi ketersediaan metil-THF, sehingga konversi homosistein menjadi metionin terhambat. Sebagian besar jaringan tubuh—termasuk sistem saraf pusat—tergantung pada kelompok metil yang merupakan bentuk pengulangan kembali siklus homosistein. Secara normal, 50% homosistein akan mengalami remetilasi, sebagian lagi diubah menjadi sistein dengan proses transulfurasi

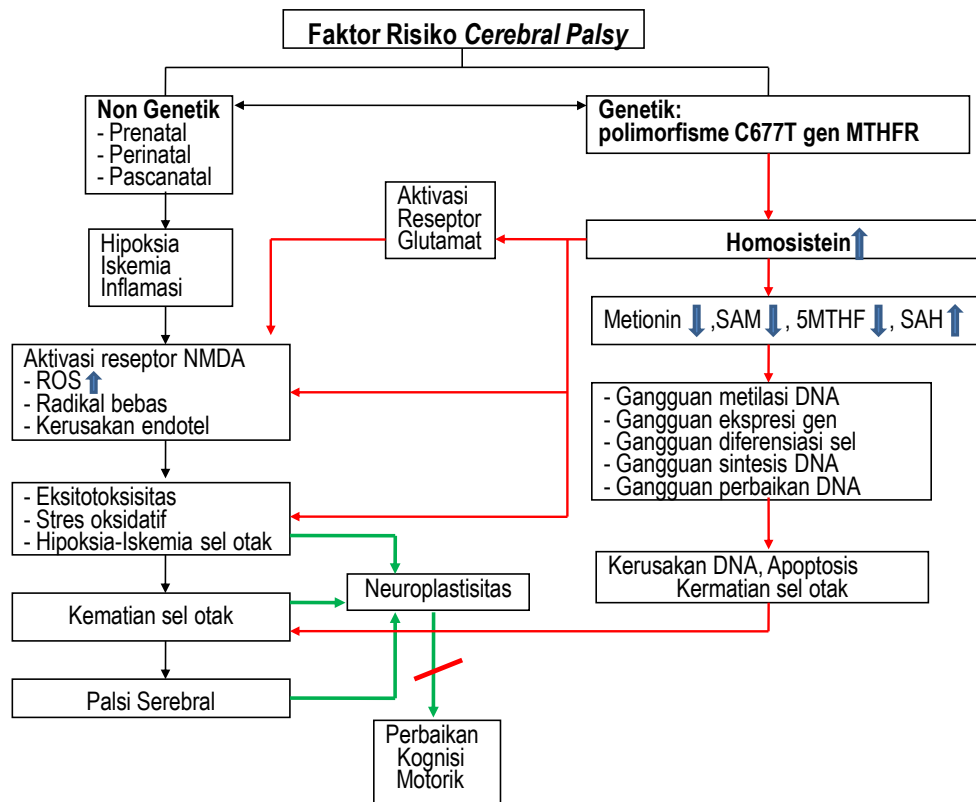
yang membutuhkan vitamin B6 sebagai kofaktor. Proses ini penting dalam pembentukan glutathione yang akan melindungi sel terhadap kerusakan akibat proses oksidatif. Proses transulfurasi ini akan menghancurkan homosistein dan mengekskresikannya melalui urin.<sup>43</sup> Karena itu dapat dimengerti, bila terjadi hambatan dalam pemecahan homosistein akan menyebabkan efek kurang baik terhadap pertumbuhan sel, diferensiasi, dan fungsi sel. Hal ini menyebabkan penurunan proses neurokimia dan mengganggu pada saat terjadinya perkembangan otak yang cepat pada masa fetal dan bayi.<sup>43</sup>

Sel-sel neuron otak yang mengalami cedera masih dapat mengalami pertumbuhan dan regenerasi yang disebut dengan neuroplastisitas. Neuroplastisitas memungkinkan sel neuron otak melakukan kompensasi terhadap jejas, penyakit dan hal-hal baru yang terjadi di lingkungannya. Neuroplastisitas merupakan kemampuan otak seumur hidup untuk mereorganisasi jaringan saraf berdasarkan pengalaman baru. Pada proses neuroplastisitas terjadi perubahan anatomi dan fungsi melalui proses belajar.<sup>44</sup>

Neurotransmitter glutamat berperan dalam proses neuroplastisitas, dengan cara mengaktifkan AMPA dan NMDA sehingga terjadi depolarisasi yang menyebabkan influks Ca dan memulai kaskade pengkodean dan melepaskan faktor-faktor tropik dan mengaktifasi transkripsi di dalam nukleus yang menyokong koneksi sinaps yang disebut sinaptogenesis. Selain itu perubahan kimia pada DNA dapat disebabkan oleh pengalaman baru yang menyebabkan perubahan ekspresi pada gen. Beberapa faktor yang berpengaruh terhadap neuroplastisitas antara lain adalah faktor genetik, obat-obatan, faktor neurotropik, usia, stimulasi, dan nutrisi.<sup>45</sup>

Setelah diketahui patogenesis CP, polimorfisme gen MTHFR dapat memperberat *brain injury* yang terjadi. Peningkatan homosistein, penurunan metionin, penurunan SAM, penurunan methyltetrahydrofolate, dan peningkatan *S-Adenosylhomocysteine* (SAH) menyebabkan penurunan metilasi DNA tingkat selular sehingga sel neuron mudah mengalami kerusakan maupun kematian. Selain itu terjadi gangguan ekspresi gen, diferensiasi sel, sintesis DNA, dan perbaikan DNA. Hiperhomosistein yang terjadi akibat polimorfisme C677T gen MTHFR bersifat neurotoksik yang akan memperberat proses kerusakan otak melalui aktivasi reseptor NMDA sehingga meningkatkan eksitotoksitas, peningkatan ROS yang menyebabkan stres oksidatif, dan kerusakan endotel sehingga terjadi hipoksia iskemia pada sel neuron. Pada keadaan ini terjadi interaksi antara faktor eksogen dan endogen—yaitu faktor genetik—dalam patogenesis kerusakan otak.

Pada penyandang CP dengan polimorfisme gen MTHFR (Gambar 3), neuroplastisitas yang seharusnya terjadi akan terhambat oleh kaskade kematian sel akibat kadar homosistein yang tinggi. Akibatnya prognosis CP akan menjadi tidak baik.



Gambar 3. Alur Kontribusi Polimorfisme Gen MTHFR pada CP

### KESIMPULAN DAN SARAN

Kelainan genetik merupakan kelainan yang dibawa seumur hidup. Gen MTHFR berperan penting dalam siklus metilasi yang diperlukan oleh tubuh dan menjaga agar homosistein dalam kadar normal. Polimorfisme gen MTHFR menyebabkan penurunan metilasi DNA tingkat selular sehingga sel neuron mudah mengalami kerusakan dan kematian. Pada penyandang CP dengan polimorfisme gen MTHFR, kadar homosistein tinggi dan bersifat neurotoksik, sehingga menyebabkan proses kerusakan otak bertambah berat dan berjalan terus sepanjang hidup. Akibatnya proses neuroplastisitas yang seharusnya terjadi tidak berjalan dengan optimal.

Enzim MTHFR bekerja dipengaruhi oleh berbagai vitamin B sebagai kofaktor, oleh karena itu efek dari polimorfisme gen MTHFR terhadap sel terutama sel otak dapat diintervensi dengan suplemen vitamin B terutama folat agar enzim MTHFR dapat bekerja dengan optimal.

Mengingat efek yang cukup berat pada polimorfisme MTHFR terhadap patogenesis CP, perlu dipertimbangkan penelitian lebih lanjut agar efek peningkatan homosistein dapat dihindarkan sejak dini terutama pada bayi yang lahir dengan faktor risiko CP, sehingga prognosis anak penyandang CP akan menjadi lebih baik.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Pennington L, Virella D, Mjoen T, Da Graca AM, Murray J, Colver A, dkk. Development of The Viking Speech Scale to classify the speech of children with cerebral palsy. *Res Dev Disabil*. 2013;34:3202–10.



2. Dinas Kesehatan Kota Bandung. Profil kesehatan provinsi Jawa Barat tahun 2013; 2013.
3. Kirby RS, Wingate MS, Braun KVN. Prevalence and functioning of children with cerebral palsy in four areas of the United States in 2006: a report from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *Res Dev Disabil.* 2011;32:462-69.
4. Tosi LL, Maher N, Moore DW, Goldstein M, Aisen ML. Adults with cerebral palsy: a workshop to define the challenges of treating and preventing secondary musculoskeletal and neuromuscular complications in this rapidly growing population. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51:2-11.
5. Jacobsson B, Hagberg G. Antenatal risk factors for cerebral palsy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:425-36.
6. Odding E, Roebroek, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy : Incidence, impairments and risk factors. *Disability and Rehabilitation.* 2006;28(4):183-91.
7. Bokhoven Hv. Genetic and epigenetic networks in intellectual disabilities. *Annu Rev Genet.* 2011;45:81-104.
8. Miles JH. Autism spectrum disorders—a genetics review. *Genet Med.* 2011;13:278-94.
9. Mulley JC, Mefford HC. Epilepsy and the new cytogenetics. *Epilepsia.* 2011;52:423-32.
10. Lynex CN, Carr IM, Leek JP. Homozygosity for a missense mutation in the 67 kDa isoform of glutamate decarboxylase in a family with autosomal recessive spastic cerebral palsy: parallels with stiff-person syndrome and other movement disorders. *BMC Neurol.* 2004;4:20.
11. Lerer I, Sagi M, Meiner V, Cohen T, Zlotogora J, Abeliovich D. Deletion of the ANKRD15 gene at 9p24.3 causes parent-of-origin independent inheritance of familial cerebral palsy. *Hum Mol Genet.* 2005;14:3911-20.
12. Verkerk AJ, Schot R, Dumeé B. Mutation in the AP4M1 gene provides a model for neuroaxonal injury in cerebral palsy. *Am J Hum Genet.* 2009;85:40-52.
13. Moreno-De-Luca A, Helmers SL, Mao H. Adaptor protein complex-4 (AP-4) deficiency causes a novel autosomal recessive cerebral palsy syndrome with microcephaly and intellectual disability. *J Med Genet.* 2011;48:141-44.
14. Jamra RA, Philippe O, Raas-Rothschild A. Adaptor protein complex 4 deficiency causes severe autosomal-recessive intellectual disability, progressive spastic paraplegia, shy character, and short stature. *Am J Hum Genet.* 2011;88:788-95.
15. O'Callaghan ME, MacLennan AH, Haan EA, Dekker G. The genomic basis of cerebral palsy: a HuGE systematic literature review. *Hum Genet.* 2009;126:149-72.
16. Volpe JJ. Brain injury in the premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol.* 2009;8:110-24.
17. Ferriero DM. Neonatal brain injury. *New England Journal of Medicine.* 2005;351(19):1985-95.
18. Degos V, Loron G, Mantz, Gressens P. Neuroprotective strategies for the neonatal brain. *Anesthesia Analgesia.* 2008;106:1670-80.
19. Holm PI, Hustad S, Ueland PM, Vollset SE, Grotmol T, Schneede J. Modulation of the homocysteine-betaine relationship by methylenetetrahydrofolate reductase 677 CT genotypes and B vitamin status in a large-scale epidemiological study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1535-41.
20. Harper AJ. Production of transgenic and mutant mouse models. *Methods Mol Med.* 2005;104:185-202.
21. Halliday JL, Reddihough D, Byron K, Ekert H, Ditchfield M. Hemiplegic cerebral palsy and the factor V Leiden mutation. *J Med Genet.* 2000;37(10):787-9.
22. Gibson CS, MacLennan AH, Hague WM, Haan EA, Priest K, Chan A, dkk. Associations between inherited thrombophilias, gestational age, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(4):1437-45.
23. Reid S, Halliday J, Ditchfield M, Ekert H, Byron K, Glynn A, dkk. Factor V Leiden mutation: a contributory factor for cerebral palsy? *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(1):14-9.
24. Smith RA, Skelton M, Howard M, Levene M. Is thrombophilia a factor in the development of hemiplegic cerebral palsy? *Dev Med Child Neurol.* 2001;43(11):724-30.
25. Nelson KB, Dambrosia JM, Iovannisci DM, Cheng S, Grether JK, Lammer E. Genetic polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatr Res.* 2005;57(4):494-9.

26. Yehezkely-Schildkraut V, Kutai M, Hageirat Y, Levin C, Shalev SA, Mazor G, dkk. Thrombophilia: a risk factor for cerebral palsy? *Israel Med Assoc J*. 2005;7(12):808–11
27. Fattal-Valevski A, Kenet G, Kupferminc MJ, Mesterman R, Leitner Y, Rimon E, dkk. Role of thrombophilic risk factors in children with non-stroke cerebral palsy. *Thromb Res*. 2005;116(2):133–7.
28. Senbil N, Yuksel D, Yilmaz D, Gurer YKY. Prothrombotic risk factors in children with hemiplegic cerebral palsy. *Pediatr Int*. 2007;49(5):600–2.
29. Gibson CS, MacLennan AH, Dekker GA, Goldwater PN, Sullivan TR, Munroe DJ, Tsang S, Stewart C, Nelson KB. Candidate genes and cerebral palsy: a population-based study. *Pediatrics*. 2008;122(5):1079–85.
30. Cheng X, Li T, Zhu D, Ma C, Ma B, Wang Y. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and cerebral palsy in Chinese infants. *Journal of Human Genetics advance online publication*. 2011 Jan;56(1):17-21.
31. Dordelmann M, Kerk J, Dressler F, Brinkhaus MJ, Bartels DB, Dammann CE, dkk. Interleukin-10 high producer allele and ultrasound-defined periventricular white matter abnormalities in preterm infants: a preliminary study. *Neuropediatrics*. 2006;37(3):130–6.
32. Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater PN, Haan EA, Priest K, Dekker GA. The association between inherited cytokine polymorphisms and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(3):674 e1–674 e11.
33. Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater PN, Haan EA, Priest K, Dekker GA. Mannose-binding lectin haplotypes may be associated with cerebral palsy only after perinatal viral exposure. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(5):509 e1–509 e8.
34. Leclerc D, Sibani S, Rozen R. Molecular biology of Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and overview of Mutation/Polymorphism. *Madame Cury Bioscience Database Landes Bioscience*. 2000;198(5):509 e1–509 e8.
35. Saffroy R, Lemoine A, Debuire B. MTHFR (5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 2005.
36. Sharma P, Senthilkumar RD, Brahmachari V, Sundaramoorthy E, Mahajan A, Sharma A, dkk. Mining literature for a comprehensive pathway analysis: A case study for retrieval of homocysteine related genes for genetic and epigenetic studies. *Lipids in Health and Disease*. 2006;5(1):1-19.
37. Ho PI, Ortiz D, Rogers E, Shea TB. Multiple Aspects of Homocysteine neurotoxicity: Glutamate excitotoxicity, kinase Hyperactivation and DNA damage. *J Neurosci Res*. 2002;70:694-702.
38. Handy DE, Zhang, Loscalzo J. Homocysteine downregulates cellular glutathione peroxidase (GPx1) by decreasing translation. *J Biol Chem*. 2005;280:15518-25.
39. Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders *TRENDS in Neurosciences*. 2003;26(3):137-46.
40. Hustad S, Midttun O, Schneede J, Vollset SE, Grotmol T, Ueland PM. The Methylenetetrahydrofolate Reductase 677CT Polymorphism a Modulator of a B Vitamin Network with Major Effects on Homocysteine Metabolism. *Am J Hum Genet*. 2007;80:846-55.
41. Van der Put NMJ, Eskes TKAB, Blom HJ. Is the common C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene a risk factor for neural tube defects? A meta-analysis *Q J Med*. 1997;90:111–5.
42. Yoo J, Choi G, Kang S. Pathogenicity of thermolabile variant of MTHFR for vascular dementia. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:921-5.
43. Guoaille CB. Homocysteine, the new marker of disease risk: an overview. *Business Briefing: European Pharmacotherapy*. 2005:2-7.
44. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors*. 2004;22(3):123–31.
45. Johnston MV. Clinical disorder of brain plasticity. *Brain & Development*. 2004;26:73-80.