

Hubungan Antara Gen MTHFR C677T dan Skizofrenia

Nyak Intan Fadhilati^{1*}, Juwita Saragih²

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran, Universitas Malikussaleh, Lhokseumawe, Indonesia

² Departement Kedokteran Jiwa, RSUD Zainoel Abidin, Banda Aceh, Indonesia

Korespondensi penulis: nyak.190610038@mhs.unimal.ac.id

Abstract. Schizophrenia is a severe neuropsychiatric disorder that affects approximately 1% of the population, and is characterized by serious impairments in cognition, emotion and social functioning. The MTHFR gene is a key enzyme in folic acid metabolism, which plays an important role in biochemical processes in the body. One of the common genetic polymorphisms in MTHFR is C677T (rs1801133). Relevant articles were searched through an electronic database, Google Scholar, using the keywords "Relationship Between MTHFR C677T Gene and Schizophrenia". MTHFR C677T can affect homocysteine metabolism, which in turn can affect the production of brain neurotransmitters such as dopamine and serotonin. An imbalance of these neurotransmitters has long been associated with schizophrenia. Environmental factors, such as stress, trauma, and social factors, also play an important role in the development of mental disorders, along with genetic factors such as MTHFR C677T.

Keywords: schizophrenia, MTHFR gene, C677T

Abstrak. Skizofrenia adalah gangguan neuropsikiatri berat yang memengaruhi sekitar 1% populasi, dan ditandai dengan gangguan serius dalam kognisi, emosi, dan fungsi sosial. Gen MTHFR merupakan enzim kunci dalam metabolisme asam folat, yang berperan penting dalam proses biokimia dalam tubuh. Salah satu polimorfisme genetik yang umum terjadi pada MTHFR adalah C677T (rs1801133). Artikel yang relevan dicari melalui database elektronik yaitu Google Cendekia dengan menggunakan kata kunci "Hubungan Antara Gen MTHFR C677T dan Skizofrenia". MTHFR C677T dapat memengaruhi metabolisme homosistein, yang pada gilirannya dapat memengaruhi produksi neurotransmitter otak seperti dopamine dan serotonin. Ketidakseimbangan neurotransmitter ini telah lama dikaitkan dengan skizofrenia. Faktor-faktor lingkungan, seperti stres, trauma, dan faktor sosial, juga memainkan peran penting dalam pengembangan gangguan mental, bersama dengan faktor genetik seperti MTHFR C677T

Kata kunci: skizofrenia, gen MTHFR, C677T

1. LATAR BELAKANG

Skizofrenia adalah gangguan neuropsikiatri berat yang memengaruhi sekitar 1% populasi, dan ditandai dengan gangguan serius dalam kognisi, emosi, dan fungsi sosial (1). Dalam beberapa dekade terakhir, beberapa temuan telah memberikan bukti kumulatif tentang dasar genetik skizofrenia. Salah satu gen yang telah dipelajari dalam konteks ini adalah gen MTHFR (*methylenetetrahydrofolate reductase*).

Gen MTHFR merupakan enzim kunci dalam metabolisme asam folat, yang berperan penting dalam proses biokimia dalam tubuh (2). Salah satu polimorfisme genetik yang umum terjadi pada MTHFR adalah C677T (rs1801133). Polimorfisme ini dapat menyebabkan menurunnya aktivitas enzim sebanyak 35% pada individu yang memiliki genotipe TT. Terdapat beberapa penelitian yang menaruh perhatian pada hubungan antara polimorfisme C677T MTHFR dan skizofrenia, tetapi hasil-hasil studi tersebut masih kontroversial.

Beberapa studi menunjukkan bahwa alel T atau genotipe TT dari MTHFR C677T dapat meningkatkan risiko skizofrenia (3). Namun, studi lain melaporkan bahwa tidak ada hubungan antara polimorfisme ini dan skizofrenia. Kontroversi dalam temuan ini mungkin disebabkan oleh heterogenitas genetik di antara populasi yang berbeda dan keragaman dalam fenotipe klinis, terutama dalam hal endofenotip yang berbeda, seperti gangguan kognitif.

Penelitian genetik lebih lanjut juga menunjukkan bahwa defisit dalam fungsi kognitif, terutama dalam hal memori episodik (EM), dapat menjadi endofenotipe untuk skizofrenia (4). Oleh karena itu, memahami bagaimana polimorfisme genetik seperti MTHFR C677T dapat memengaruhi EM dan potensialnya berkontribusi pada risiko skizofrenia adalah hal penting.

2. METODE PENELITIAN

Tinjauan literatur ini dilakukan dengan pencarian artikel yang relevan, serta analisis dan sintesis artikel. Artikel yang relevan dicari melalui database elektronik yaitu Google Cendekia dengan menggunakan kata kunci “Hubungan Antara Gen MTHFR C677T dan Skizofrenia” dalam bahasa Indonesia dan “*Relationship Between MTHFR C677T Gene and Schizophrenia*” dalam bahasa Inggris. Analisis konten dilakukan dengan menggunakan tabel matriks dengan membandingkan metode penelitian, subjek penelitian dan tempat, serta variabel yang diteliti mencakup teori (Original Article), dan clinical article.

3. HASIL

Penelitian terkait MTHFR C677T dan skizofrenia telah menghasilkan temuan yang bervariasi. Akan tetapi, hasil penelitian ini tidak konsisten, dan masih ada kontroversi di antara peneliti. Beberapa teori mengusulkan bahwa MTHFR C677T dapat memengaruhi metabolisme homosistein, yang pada gilirannya dapat memengaruhi produksi neurotransmiter otak seperti dopamine dan serotonin. Ketidakseimbangan neurotransmiter ini telah lama dikaitkan dengan skizofrenia (6)

4. PEMBAHASAN

Definisi

Gangguan mental ini lebih mungkin terjadi dalam keluarga, sehingga menunjukkan bahwa gangguan tersebut terkait dengan faktor genetik (4,5) Banyak gen yang rentan telah ditemukan melalui studi asosiasi genome-wide (GWAS) yang tidak bias, semacam analisis

yang membandingkan frekuensi alel dari semua penanda polimorfik yang tersedia dengan gejala atau keadaan penyakit tertentu (6,7). GWAS dan banyak studi replikasi lanjutan lainnya menunjukkan bahwa polimorfisme methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) berhubungan dengan gangguan kejiwaan.

Gangguan kejiwaan telah memberikan dampak yang serius terhadap kehidupan manusia, salah satu gen risiko yang berhubungan dengan psikosis adalah gen methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). Gen ini berpotensi berperan dalam gangguan kejiwaan. Oleh karena itu, meta-analisis dilakukan untuk menyelidiki korelasi antara dua polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) MTHFR yang lazim, MTHFR C677T, A1298C, gangguan psikologis berat (skizofrenia, depresi berat, gangguan bipolar)

Sedangkan Hubungan antara gen MTHFR C677T dan skizofrenia adalah sebuah hubungan yang ditemukan dalam berbagai studi ilmiah yang mengindikasikan bahwa variasi genetik dalam gen MTHFR (Methylenetetrahydrofolate Reductase), yang dikenal dengan polimorfisme C677T, dapat memiliki korelasi dengan peningkatan risiko terkena skizofrenia (5).

Polimorfisme C677T adalah variasi genetik yang terjadi pada gen MTHFR dan melibatkan penggantian basa sitosin (C) dengan timin (T) pada posisi tertentu dalam gen tersebut (6). Polimorfisme ini dikenal dapat memengaruhi aktivitas enzim MTHFR, yang berperan dalam proses metabolisme asam folat dan homosistein. Gangguan dalam metabolisme ini telah dihubungkan dengan gangguan mental, termasuk skizofrenia.

Gen Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) manusia terletak di wilayah kromosom 1p36.3 (3). Gen MTHFR memiliki 14 polimorfisme nukleotida tunggal yang umum atau langka yang terkait dengan cacat enzim, yang paling umum adalah C677T. Lokasi gen C677T adalah salah satu varian ekson 4 yang paling banyak diteliti dan signifikan secara klinis. Variasi pada C677T disebabkan oleh penggantian sitosin oleh timin, yang mengarah pada konversi valin menjadi alanin pada kodon 222 (8).

Gen

Gen adalah segmen DNA yang mengandung informasi genetik yang mengatur berbagai aspek biologis dan fisiologis tubuh manusia. Gen MTHFR C677T adalah salah satu dari banyak gen yang ada dalam genom manusia. Gen ini mengandung instruksi untuk produksi enzim MTHFR, yang memainkan peran kunci dalam metabolisme folat dan homosistein (9).

Variasi genetik MTHFR C677T adalah salah satu jenis polimorfisme genetik yang umum ditemukan pada populasi manusia. Polimorfisme genetik mengacu pada variasi dalam sekuen DNA yang membedakan individu satu sama lain. Dalam konteks MTHFR C677T, variasi ini terjadi pada posisi genetik tertentu yang disebut situs C677T. Variasi ini menyebabkan perubahan asam amino dalam enzim MTHFR, yang pada gilirannya memengaruhi aktivitas enzim tersebut.

Enzim MTHFR penting dalam mengubah folat menjadi bentuk yang dapat digunakan oleh tubuh. Folat adalah nutrisi penting yang diperlukan untuk berbagai proses biokimia, termasuk sintesis DNA. Selain itu, enzim MTHFR juga berperan dalam metabolisme homosistein, yang merupakan asam amino yang dapat berdampak negatif pada kesehatan jika kadarnya tinggi dalam tubuh. Oleh karena itu, peran enzim MTHFR dalam menjaga keseimbangan folat dan homosistein sangat penting (4).

Secara keseluruhan, hubungan antara gen MTHFR C677T dan skizofrenia masih merupakan area penelitian yang aktif dan terus dikaji lebih lanjut. Studi-studi lebih lanjut diperlukan untuk memahami lebih jelas bagaimana variasi genetik ini dapat memengaruhi risiko skizofrenia dan apakah terdapat interaksi dengan faktor-faktor lingkungan. Penelitian ini memiliki potensi untuk membantu dalam pemahaman dan manajemen skizofrenia dalam konteks genetik yang lebih luas

MTHFR C677T

MTHFR C677T adalah salah satu polimorfisme atau variasi genetik pada gen MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) (6). Gen MTHFR ini memiliki peran penting dalam metabolisme asam folat dalam tubuh. Polimorfisme C677T adalah salah satu varian genetik yang sering diteliti (9).

MTHFR C677T mengacu pada perubahan satu basa nitrogen di posisi 677 gen MTHFR dari sitosin (C) menjadi timin (T). Perubahan ini menghasilkan variasi dalam struktur enzim MTHFR, yang dapat mempengaruhi kemampuan enzim tersebut untuk mengkonversi 5,10-metilentetrahidrofolat (5,10-metilen THF) menjadi 5-metiltetrahidrofolat (5-metil THF). Variasi ini juga dapat mempengaruhi metabolisme asam folat dan homosistein dalam tubuh.

Polimorfisme MTHFR C677T telah menjadi fokus penelitian dalam berbagai studi ilmiah karena potensi keterkaitannya dengan berbagai kondisi kesehatan, termasuk penyakit jantung, gangguan neurologis, dan gangguan kejiwaan seperti skizofrenia (10). Kaitan antara MTHFR C677T dan skizofrenia, seperti yang telah dibahas sebelumnya, masih menjadi subjek penelitian aktif dan perdebatan ilmiah.

Namun, dalam konteks skizofrenia, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa individu dengan genotipe MTHFR C677T yang berbeda mungkin memiliki risiko yang berbeda untuk mengembangkan penyakit ini. Studi-studi ini berusaha untuk memahami apakah polimorfisme ini dapat menjadi faktor risiko atau pelindung dalam perkembangan skizofrenia. Hasil dari penelitian ini dapat bervariasi tergantung pada berbagai faktor seperti etnis, ukuran sampel, dan lingkungan (8)

MTHFR memiliki peran penting dalam menjaga tingkat homosistein dalam darah dan dalam proses metilasi, yang melibatkan penambahan gugus metil ke berbagai molekul dalam tubuh. Homosistein yang tinggi dalam darah telah dikaitkan dengan berbagai kondisi kesehatan yang mencakup penyakit kardiovaskular, penyakit neurologis, dan juga gangguan kejiwaan seperti skizofrenia. Inilah mengapa hubungan antara MTHFR C677T dan skizofrenia telah menjadi fokus penelitian yang signifikan. (8).

Salah satu faktor yang signifikan adalah keragaman etnis. Faktor genetik dapat berperilaku berbeda di antara populasi etnis tertentu, sehingga hasil penelitian pada satu populasi tidak selalu dapat diterapkan pada populasi lainnya. Ukuran sampel juga berperan penting. Penelitian dengan sampel yang lebih besar memiliki potensi untuk memberikan hasil yang lebih akurat dan dapat dipercaya. Selain itu, metode penelitian yang berbeda dapat menghasilkan hasil yang berbeda pula (9).

Perlu diketahui bahwa skizofrenia adalah penyakit yang kompleks, melibatkan berbagai faktor genetik, lingkungan, dan neurobiologis. MTHFR C677T mungkin hanya merupakan salah satu dari banyak faktor yang berkontribusi pada risiko terjadinya penyakit ini. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut, terutama studi-studi replikasi dengan sampel yang lebih besar dan beragam, diperlukan untuk memvalidasi temuan-temuan ini dan memahami peran MTHFR C677T dalam perkembangan skizofrenia secara lebih mendalam. Selain itu, penelitian lebih lanjut yang mencakup aspek-aspek lain seperti interaksi antara faktor genetik dan lingkungan serta faktor-faktor neurobiologis akan membantu memberikan gambaran yang lebih komprehensif tentang patogenesis skizofrenia (8).

Skizofrenia

Skizofrenia adalah gangguan mental yang cukup luas dialami di Indonesia, dimana sekitar 99% pasien rumah sakit jiwa di Indonesia adalah penderita Skizofrenia. Skizofrenia ini tidak hanya menimbulkan penderitaan bagi penderitanya, tetapi juga bagi orang-orang terdekatnya. Biasanya keluargalah yang terkena dampak hadirnya Skizofrenia di keluarga mereka. Sehingga pengetahuan tentang skizofrenia dan pengenalan tentang gejala-gejala munculnya skizofrenia oleh keluarga dan lingkungan sosialnya akan sangat membantu

dalam pemberian penanganan pasien penderita skizofrenia lebih dini sehingga akan mencegah berkembangnya gangguan mental yang sangat berat ini (9)

Hubungan MTHFR dengan Skizofrenia

Studi-studi ilmiah yang telah dilakukan mengenai hubungan antara MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) dan skizofrenia telah menghasilkan hasil yang beragam. MTHFR adalah enzim yang berperan dalam proses metabolisme asam folat dan homosistein, serta terlibat dalam konversi 5,10-metilentetrahydrofolat (5,10-metilen THF) menjadi 5-metiltetrahydrofolat (5-metil THF). Mutasi gen MTHFR, terutama C677T (rs1801133) dan A1298C (rs1801131), telah dikaitkan dengan defisiensi enzim dan pengaruhnya pada tingkat homosistein dalam darah (11).

Beberapa studi menunjukkan adanya keterkaitan antara polimorfisme gen MTHFR, terutama C677T, dengan risiko terjadinya skizofrenia. Penelitian ini menunjukkan bahwa varian C677T mungkin berkontribusi pada peningkatan risiko terkena skizofrenia pada beberapa populasi. Namun, temuan ini masih menjadi subjek perdebatan, dan hasil studi berbeda-beda (12).

Studi-studi ilmiah yang menginvestigasi hubungan antara MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) dan skizofrenia telah menghadirkan hasil yang beragam dan menarik perhatian dalam komunitas ilmiah. MTHFR adalah enzim penting yang berperan dalam proses metabolisme asam folat dan homosistein. Salah satu perannya adalah mengkonversi 5,10-metilentetrahydrofolat (5,10-metilen THF) menjadi 5-metiltetrahydrofolat (5-metil THF). Karena peran sentralnya dalam metabolisme folat, penelitian intensif telah dilakukan untuk memahami apakah variasi genetik pada MTHFR, khususnya C677T dan A1298C, berperan dalam risiko terjadinya skizofrenia (11).

C677T (rs1801133) adalah salah satu mutasi genetik yang paling banyak dipelajari dalam konteks ini. Mutasi ini mengacu pada perubahan satu basa nitrogen pada posisi 677 dari sitosin (C) menjadi timin (T). Hasil perubahan ini adalah variasi dalam struktur enzim MTHFR, yang pada gilirannya memengaruhi kemampuan enzim tersebut untuk mengkonversi 5,10-metilen THF menjadi 5-metil THF. Pada saat yang sama, mutasi ini juga berpengaruh pada metabolisme asam folat dan homosistein dalam tubuh. Tingkat homosistein yang tinggi dalam darah telah dikaitkan dengan berbagai masalah kesehatan, termasuk penyakit kardiovaskular, gangguan neurologis, dan gangguan kejiwaan seperti skizofrenia (9).

Dampak MTHFR C677T pada Kesehatan Mental

MTHFR C677T adalah varian genetik yang telah menjadi fokus penelitian dalam hubungannya dengan kesehatan mental, termasuk gangguan seperti skizofrenia, depresi, dan gangguan bipolar.

a. Hubungan dengan Skizofrenia

Penelitian telah mencoba untuk mengidentifikasi apakah MTHFR C677T dapat menjadi faktor risiko bagi pengembangan skizofrenia. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa individu dengan varian C677T gen MTHFR mungkin memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengembangkan skizofrenia (3). Namun, hasil penelitian ini masih dalam tahap penelitian awal, dan hubungan antara MTHFR C677T dan skizofrenia masih menjadi bahan penelitian yang kontroversial.

b. Hubungan dengan Depresi

MTHFR C677T juga telah dieksplorasi dalam konteks depresi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa individu dengan varian C677T gen MTHFR mungkin memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami depresi. Mekanisme yang diusulkan adalah bahwa varian ini dapat mempengaruhi metabolisme homosistein, yang pada gilirannya dapat memengaruhi produksi neurotransmitter seperti serotonin. Namun, seperti dalam penelitian skizofrenia, temuan ini masih dalam proses penelitian lebih lanjut.

c. Hubungan dengan Gangguan Bipolar

Penelitian telah mencoba untuk memahami apakah MTHFR C677T juga dapat berperan dalam pengembangan gangguan bipolar. Hasil penelitian pada hubungan ini juga masih bervariasi, dan hubungan antara MTHFR C677T dan gangguan bipolar tidak sepenuhnya jelas (9).

Penting untuk diingat bahwa kesehatan mental adalah hasil dari interaksi yang kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Selain faktor genetik, faktor-faktor lain seperti stres, trauma, dan lingkungan sosial juga memainkan peran penting dalam pengembangan gangguan mental. Oleh karena itu, ketika mengkaji dampak MTHFR C677T pada kesehatan mental, penelitian harus mempertimbangkan konteks yang lebih luas.

Meskipun penelitian mengenai MTHFR C677T dan kesehatan mental masih dalam perkembangan, pemahaman lebih lanjut tentang bagaimana varian genetik ini dapat memengaruhi individu secara mental dapat membantu dalam pengembangan strategi pencegahan dan pengobatan yang lebih baik untuk gangguan mental).

Peran MTHFR C677T dalam Pengembangan Gangguan Mental

MTHFR C677T adalah salah satu variasi genetik yang telah menarik perhatian dalam penelitian terkait gangguan mental seperti skizofrenia, depresi, dan gangguan bipolar. Subbab ini akan membahas peran MTHFR C677T dalam pengembangan gangguan mental dan sejauh mana gen ini mungkin memengaruhi kerentanannya.

a. Hubungan dengan Skizofrenia

Penelitian terkait MTHFR C677T dan skizofrenia telah menghasilkan temuan yang bervariasi. Akan tetapi, hasil penelitian ini tidak konsisten, dan masih ada kontroversi di antara peneliti. Beberapa teori mengusulkan bahwa MTHFR C677T dapat memengaruhi metabolisme homosistein, yang pada gilirannya dapat memengaruhi produksi neurotransmitter otak seperti dopamine dan serotonin. Ketidakseimbangan neurotransmitter ini telah lama dikaitkan dengan skizofrenia (3).

b. Hubungan dengan Depresi

Studi-studi yang mencoba menghubungkan MTHFR C677T dengan depresi juga telah menghasilkan hasil yang beragam. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa individu dengan varian C677T mungkin memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami depresi (14). Teori di balik ini adalah bahwa perubahan dalam metabolisme homosistein, yang terkait dengan MTHFR, dapat memengaruhi produksi serotonin, yang merupakan neurotransmitter yang berperan penting dalam regulasi suasana hati.

c. Hubungan dengan Gangguan Bipolar

Gangguan bipolar juga melibatkan perubahan dalam neurotransmitter otak, terutama dalam periode mania dan depresi. Oleh karena itu, ada hipotesis yang mengusulkan bahwa MTHFR C677T, dengan memengaruhi metabolisme homosistein, dapat memainkan peran dalam perkembangan gangguan bipolar. Namun, bukti yang cukup untuk mendukung hipotesis ini masih terbatas (9).

d. Faktor-faktor Lingkungan dan Genetik

Penting untuk diingat bahwa gangguan mental adalah hasil dari interaksi yang kompleks antara faktor-faktor genetik dan lingkungan. Gen-gen seperti MTHFR C677T dapat meningkatkan kerentanan individu terhadap gangguan mental, tetapi faktor-faktor lingkungan seperti stres, trauma, dan kondisi sosial juga berperan penting dalam pengembangan gangguan tersebut (15).

Lebih banyak penelitian diperlukan untuk memahami peran MTHFR C677T dengan lebih baik dalam konteks gangguan mental. Penelitian lebih lanjut akan membantu kita memahami peran gen ini dalam pengembangan gangguan mental dan mungkin membantu dalam pengembangan strategi pencegahan dan pengobatan yang lebih baik untuk individu yang rentan terhadap gangguan tersebut.

5. KESIMPULAN

Hubungan antara gen *MTHFR*, khususnya polimorfisme C677T (rs1801133), dengan gangguan mental seperti skizofrenia telah banyak diteliti, meskipun hasilnya masih belum konsisten dan memerlukan penelitian lebih lanjut. *MTHFR* (methylenetetrahydrofolate reductase) merupakan enzim penting dalam metabolisme asam folat, dan variasi genetik C677T pada gen ini dapat memengaruhi aktivitas enzim tersebut. Individu dengan genotipe TT diketahui dapat mengalami penurunan aktivitas enzim hingga 35%, yang berdampak pada regulasi homosistein serta produksi neurotransmitter seperti serotonin dan dopamin di otak. Beberapa penelitian genetik telah mencoba mengaitkan varian C677T dengan risiko gangguan mental seperti skizofrenia, depresi, dan gangguan bipolar. Beberapa temuan menunjukkan bahwa individu dengan varian ini mungkin memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami skizofrenia, meskipun hasil tersebut masih menjadi perdebatan. Selain faktor genetik, faktor lingkungan seperti stres, trauma, dan kondisi sosial juga turut berperan dalam perkembangan gangguan mental, yang menunjukkan bahwa interaksi antara gen dan lingkungan sangat kompleks dalam mempengaruhi kesehatan jiwa.

Dalam kesimpulan, penelitian tentang peran MTHFR C677T dalam gangguan mental, termasuk skizofrenia, adalah subjek yang masih aktif dan terus berkembang. Sementara beberapa temuan menunjukkan keterkaitan potensial, hasil penelitian yang beragam menunjukkan bahwa hubungan ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut dan studi replikasi. Pemahaman lebih mendalam tentang interaksi antara faktor-faktor genetik dan lingkungan dalam pengembangan gangguan mental adalah penting untuk pengembangan strategi pencegahan dan pengobatan yang lebih baik di masa depan.

DAFTAR REFERENSI

- Antonaros, F., Olivucci, G., Cicchini, E., Ramacieri, G., Pelleri, M. C., Vitale, L., et al. (2019). MTHFR C677T polymorphism analysis: A simple, effective restriction enzyme-based method improving previous protocols. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 7(5), e628.

- El-Hadidy, M. A., Abdeen, H. M., Abd El-Aziz, S. M., & Al-Harrass, M. (2014). MTHFR gene polymorphism and age of onset of schizophrenia and bipolar disorder. *BioMed Research International*, 2014, Article ID 318386.
- García-Laredo, E. (2018). Cognitive impairment in schizophrenia: Description and cognitive familiar endophenotypes. A review of the literature. In F. Irtelli (Ed.), *Rijeka: IntechOpen*, Chapter 3. <https://doi.org/10.5772/intechopen.78948>
- Institute of Medicine (US) Committee on Nervous System Disorders in Developing Countries. (2001). *Neurological, psychiatric, and developmental disorders: Meeting the challenge in the developing world*. Washington, DC: National Academies Press (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK223456/>
- Levin, B. L., & Varga, E. (2016). MTHFR: Addressing genetic counseling dilemmas using evidence-based literature. *Journal of Genetic Counseling*, 25, 901–911.
- Lok, A., Bockting, C. L. H., Koeter, M. W. J., Snieder, H., Assies, J., Mocking, R. J. T., et al. (2013). Interaction between the MTHFR C677T polymorphism and traumatic childhood events predicts depression. *Translational Psychiatry*, 3(7), e288.
- Maskoen, A. M., & Kurniawan, C. (2016). Methylenetetrahydrofolate reductase C677T distribution among cervical cancer patients at Dr. Hasan Sadikin General Hospital. *Majalah Kedokteran Bandung*, 48(4), 216–221.
- Meng, X., Zheng, J. L., Sun, M. L., Lai, H. Y., Wang, B. J., Yao, J., et al. (2022). Association between MTHFR (677C>T and 1298A>C) polymorphisms and psychiatric disorder: A meta-analysis. *PLoS ONE*, 17(7), 1–26. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271170>
- Patel, K. R., Cherian, J., Gohil, K., & Atkinson, D. (2014). Schizophrenia: Overview and treatment options. *Pharmacy and Therapeutics*, 39(9), 638–645.
- Samaan, Z., Gaysina, D., Cohen-Woods, S., Craddock, N., Jones, L., Korszun, A., et al. (2011). Methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (MTHFR C677T) and migraine: A case control study and meta-analysis. *BMC Neurology*, 11, 66. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-66>
- Wan, L., Li, Y., Zhang, Z., Sun, Z., He, Y., & Li, R. (2018). Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Translational Psychiatry*, 8(1), 242. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0276-6>
- Zhang, Y. X., Yang, L. P., Gai, C., Cheng, C. C., Guo, Z. Y., Sun, H. M., et al. (2022). Association between variants of MTHFR genes and psychiatric disorders: A meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 1–19.
- Zhang, Y., Yan, H., Tian, L., Wang, F., Lu, T., Wang, L., et al. (2013). Association of MTHFR C677T polymorphism with schizophrenia and its effect on episodic memory and gray matter density in patients. *Behavioural Brain Research*, 243, 146–152. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.12.061>