

## Artikel Penelitian

# Pengaruh Variasi *Single-Nucleotide Polymorphisms* Terhadap Risiko Kejadian Meningioma: Sebuah Telaah Sistematis dan Meta Analisis

## *The Effect of Single-Nucleotide Polymorphisms Variations on The Risk of Meningioma: A Systematic Review and Meta Analysis*

Elvan Wiyarta<sup>1</sup>, Bagas Ariffandi<sup>1</sup>, Hana Dzakira Edwar<sup>1</sup>, Indira Putri Suhardi<sup>1</sup>, Muhammad Orri Baskoro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jalan Salemba Raya Nomor 6, Jakarta, Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Elvan Wiyarta; [elvan.wiyarta@ui.ac.id](mailto:elvan.wiyarta@ui.ac.id)

Editor Akademik: dr. Maula Nuruddin Gaharu, Sp.S

Hak Cipta © 2021 Elvan Wiyarta dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

### ABSTRACT

**Introduction:** Meningiomas are the most common type of extraaxial intracranial neoplasm. Along with the development of genomics, several studies have begun to examine the association of meningioma occurrence with the presence of single-nucleotide polymorphisms (SNPs).

**Aims:** This study aims to examine the relationship between SNP and the risk of meningioma.

**Methods:** Literature searches were carried out on various databases which were then collected, reviewed, and assessed for eligibility criteria. From the search results, obtained 7 studies to be analyzed statistically.

**Results:** The results of grouping these studies showed that 3 SNPs (rs1801133, rs1805087, and rs4968451) in 3 genes (5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTR, and BRIP1) were associated with meningioma risk. Of the 3 SNPs, only rs1801133 aa had a significant association with meningioma risk (pooled OR [95%CI]: 2.32 [1.34-4.02]).

**Discussion:** Mutations in the MTHFR gene in the SNP rs1801133 in both alleles (aa) cause a person to have a 2.32 times greater risk of developing meningioma than people who do not have this SNP.

**Keywords:** meningiomas, SNPs, genome-wide association study, risk factors, bioinformatics

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Meningioma merupakan jenis neoplasma intrakranial ekstraaksial yang paling umum dijumpai. Seiring dengan berkembangnya ilmu genomik, beberapa studi mulai meneliti asosiasi kejadian meningioma dengan keberadaan *single-nucleotide polymorphisms* (SNP).

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan antara SNP dengan risiko terjadinya meningioma.

**Metode:** Penelusuran literatur dilakukan pada berbagai *database* yang kemudian dikumpulkan, ditelaah, dan dinilai kriteria egibilitasnya. Dari hasil penelusuran, didapatkan 7 studi untuk dianalisis secara statistik.

**Hasil:** Hasil pengelompokan studi tersebut menunjukkan bahwa 3 SNP (rs1801133, rs1805087, dan rs4968451) pada 3 gen (5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTR, dan BRIP1) memiliki hubungan dengan risiko meningioma. Dari 3 SNP, hanya rs1801133 aa yang memiliki hubungan yang signifikan dengan risiko meningioma (pooled OR [95%CI]: 2,32 [1,34-4,02]).

**Diskusi:** Mutasi pada gen MTHFR pada SNP rs1801133 di kedua alel (aa) menyebabkan seseorang berisiko terkena meningioma sebesar 2,32 kali lebih besar dibandingkan dengan orang yang tidak memiliki SNP tersebut.

**Kata Kunci:** meningioma, SNP, genome-wide association study, faktor risiko, bioinformatika

## 1. Pendahuluan

Meningioma merupakan jenis neoplasma intrakranial ekstraaksial yang paling umum dijumpai. Pada orang dewasa, meningioma menyusun sekitar 30% dari seluruh tumor sistem saraf pusat.<sup>[1]</sup> Tumor ini dapat muncul di bagian manapun dari sistem saraf pusat (SSP), namun 98% ditemukan di intrakranial.<sup>[1]</sup>

Insiden meningioma meningkat seiring dengan bertambahnya usia dan lebih dominan pada wanita dengan usia 20 hingga 50-an tahun.<sup>[1]</sup> Hingga saat ini, studi yang mempelajari faktor risiko dan etiologi meningioma relatif lebih sedikit dibanding studi mengenai tumor primer SSP lainnya seperti glioma maligna akibat kasus yang lebih jarang terjadi.<sup>[1]</sup>

Meningioma berasal dari *arachnoid cap cells* yang menyusun lapisan luar dari arachnoid mater. Berdasarkan *World Health Organization* (WHO)<sup>[2]</sup>, meningioma diklasifikasikan menjadi 3 *grade* berdasarkan tipe sel, aktivitas mitosis, selularitas, dan invasi ke jaringan otak. Meningioma tipe jinak (WHO *grade* I) menyusun sekitar 90% dari seluruh kasus meningioma dan terdiri atas beberapa varian histologis yaitu meningotheelial, fibrosa, campuran, mikrositik, angiomatosa, psammomatosa, sekretorik, limfoplasmasitik, dan metaplastik.<sup>[2]</sup> Meningioma atipikal (WHO *grade* II) menyusun sekitar 5-7% kasus dan meliputi varian sel jernih dan khordoid, sedangkan meningioma anaplastik (WHO *grade* III) menyusun sekitar 3% kasus dan meliputi varian papiler dan rhabdoid.<sup>[2]</sup> Walaupun sebagian besar meningioma merupakan tumor jinak berkapsul, lokasi tumor mampu memberikan konsekuensi yang cukup serius dan fatal akibat efek penekanan terhadap susunan saraf pusat.<sup>[3]</sup>

Meningioma yang bersifat sporadik memiliki asosiasi dengan adanya delesi kromosom yang bersifat fokal, sedangkan meningioma dengan *grade* yang lebih ganas atau atipikal lebih berhubungan dengan adanya mutasi pada beberapa *copy-number variations* (CNVs). Delesi dan inaktivasi gen Neurofibromatosis tipe 2 (NF2) pada kromosom 22 merupakan jenis mutasi yang paling sering ditemukan.<sup>[3]</sup> Region genomik lain yang sering hilang pada kasus meningioma meliputi kromosom 14q, 1p, 6q, dan 18q.<sup>[3]</sup> Seiring dengan berkembangnya ilmu genomik, beberapa studi mulai meneliti asosiasi kejadian meningioma dengan keberadaan SNP, yang merupakan suatu bentuk variasi genetik berupa perubahan satu basa nukleotida pada gen yang dapat menyebabkan berubahnya asam amino dan fungsi protein terkait. Dengan mempelajari SNP, peneliti dapat menguak mekanisme genomik kompleks yang mendasari proses terjadinya suatu kanker serta hubungannya dengan faktor-faktor risiko yang sudah diketahui. Dengan begitu, potensi dalam penilaian risiko kanker, diagnosis, prognosis, dan seleksi pengobatan dapat ditingkatkan.<sup>[4]</sup>

Kajian ini berfokus pada studi-studi yang meneliti hubungan SNP dengan kejadian meningioma pada berbagai populasi untuk menyatukan temuan-temuan ilmiah yang sudah didapat dalam konteks *genome-wide association study*.

## 2. Metode

### Penelusuran Literatur dan Kriteria Seleksi

Studi diidentifikasi dan ditelusuri melalui berbagai laman basis data (*database*) literatur yang kredibel, yakni *Pubmed*, *Springerlink*, dan *Scopus*. Kata kunci yang digunakan adalah ((*Genome-Wide Association Study*) OR (GWAS) OR (SNP) AND ((*case-control*) or (*case control*)) AND ((meningioma) or (*meningiomas*)) AND ((*human*)) dan telah disesuaikan sesuai dengan format masing-masing database.

Semua studi yang berpotensi dikumpulkan berdasarkan penilaian kesesuaian judul dan abstrak. Seluruh studi yang berpotensi tersebut diseleksi berdasarkan ketersediaan artikel lengkap (*full-text*), berbahasa Inggris, dan dipublikasi dalam rentang tahun 2000 hingga 2020. Penulis juga melakukan pencarian pada daftar pustaka masing-masing studi (*citation search*) untuk memaksimalkan penelusuran studi yang terkait dengan penelitian.

Seluruh studi yang terkait kemudian diseleksi lebih lanjut berdasarkan kriteria inklusi. Penulis menetapkan beberapa kriteria inklusi, yakni studi harus memiliki desain kasus-kontrol, studi harus melaporkan hubungan SNP dengan risiko meningioma, studi harus melaporkan genotype secara lengkap, luaran studi harus berupa Odds Ratio (OR) dengan atau tanpa interval kepercayaan 95%, dan sampel studi harus berada dalam kesetimbangan Hardy-Weinberg (*Hardy-Weinberg Equilibrium*, HWE). Studi yang tidak memenuhi kriteria inklusi di atas akan dieksklusi dari analisis data.

### Penilaian Kualitas dan Ekstraksi Data

Studi yang telah diseleksi sesuai dengan kriteria inklusi akan dinilai kualitasnya dengan menggunakan kuesioner *Quality of Genetic Association Studies* (Q-Genie).<sup>[5]</sup> Q-Genie, yang dikembangkan oleh *Population Genomics Program* di McMaster University, merupakan kuesioner berisi 11 item yang menilai dimensi kualitas penelitian genetik. Kualitas yang dinilai, yakni dasar ilmiah untuk pengembangan pertanyaan penelitian, penentuan kelompok pembanding (kasus dan kontrol), klasifikasi teknis dan nonteknis genetik varian uji, klasifikasi hasil, diskusi tentang sumber bias, kesesuaian ukuran sampel, deskripsi analisis statistik yang direncanakan, metode statistik yang digunakan, uji asumsi dalam studi genetik (misalnya, kesepakatan dengan HWE), dan interpretasi hasil. Setiap item dinilai pada skala 7 poin, di mana 1 dianggap buruk dan 7 sebagai kualitas sangat baik. Seluruh nilai dari 11 item tersebut dijumlahkan dan akan menjadi nilai kualitas masing-masing studi. Studi dengan nilai Q-Genie kurang dari atau sama dengan 35 termasuk studi dengan kualitas buruk. Studi dengan nilai Q-Genie antara 35 hingga 45 termasuk studi dengan kualitas sedang. Studi dengan nilai Q-Genie lebih dari 45 termasuk studi dengan kualitas baik.

Selain penilaian kualitas, studi yang diinklusi juga melewati tahap ekstraksi data guna menyaring data-data esensial untuk dianalisis. Data yang diekstraksi berupa nama studi, tahun publikasi, negara, etnis, SNP, gen, kromosom, varians asam amino, jumlah kasus-kontrol, nilai OR, nilai HWE, dan metode *genotyping*. Seluruh data yang diekstraksi ini akan dikaji secara sistematis.

### Analisis Statistik

Meta analisis dilakukan pada minimal dua studi yang meneliti SNP yang sama. Hubungan antara risiko meningioma dan varian genetik dinilai dengan menggunakan pooled OR (interval kepercayaan 95%) serta dengan model *random-effect* untuk mengukur varians antar studi. Heterogenitas dievaluasi dengan  $\chi^2$ -based *Q statistics* dan *I<sup>2</sup> statistics*, dimana  $I^2 = 0\%$  menunjukkan tidak ada heterogenitas, 25% menunjukkan heterogenitas rendah, 50% menunjukkan heterogenitas sedang, dan 75% menunjukkan heterogenitas tinggi. Data dikatakan bermakna secara statistik bila  $p < 0,05$  dan interval kepercayaan tidak melewati *line of no effect*.

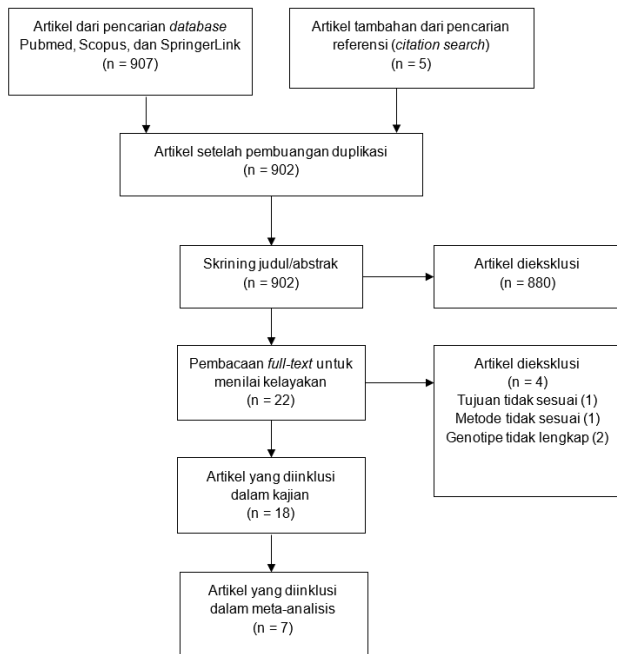
## 3. Hasil

### Seleksi Studi

Seleksi studi dilakukan dengan mengikuti format diagram alur *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) yang sesuai dengan gambar 1.<sup>[6]</sup> Pencarian literatur menghasilkan 820 artikel dari *Scopus*, 71 artikel dari *Springerlink*, dan 16 artikel dari *Pubmed*. Studi yang relevan dikumpulkan dan duplikasi dibuang. Total 22 artikel (basis data dan *citation search*) masuk dalam tahap seleksi dengan kriteria inklusi. Dari artikel tersebut, 2 artikel dieksklusi karena tidak menampilkan genotype secara lengkap, 1 artikel dieksklusi karena tujuan tidak sesuai, dan 1 artikel dieksklusi karena metode tidak sesuai. Terpilih 18 artikel<sup>[7-24]</sup> yang masuk ke dalam tabel tinjauan sistematis yang dapat dilihat pada Suplemen 1. Dari seluruh studi tersebut, 7 artikel yang diikutsertakan ke dalam meta-analisis (Tabel 1).

### Karakteristik Studi dan Penilaian Kualitas

Karakteristik dari masing-masing studi dapat dilihat secara lengkap pada tabel tinjauan sistematis (Suplemen 1). Dari total 18 artikel, terdapat 20.580 kasus dan 40.580 kontrol. Seluruh artikel menunjukkan total 78 SNP dari total 50 gen. Rentang tahun publikasi pada studi yang diinklusi adalah mulai dari tahun 2002 hingga tahun 2018. Kuesioner Q-Genie digunakan untuk menilai kualitas dari masing-masing artikel yang diinklusi. Skor Q-Genie berkisar antara 50-60 yang menunjukkan bahwa seluruh studi memiliki karakteristik yang baik.



Gambar 1. Diagram alur pencarian literatur

**Meta-analisis**

Dari 18 artikel yang termasuk dalam tinjauan sistematis, 7 artikel masuk ke dalam meta-analisis berdasarkan pengelompokkan SNP yang sama dari minimal 2 studi berbeda. Seluruh karakteristik studi yang termasuk dalam meta analisis dapat dilihat pada tabel 1.

Hasil pengelompokkan menunjukkan bahwa 3 SNP (rs1801133, rs1805087, dan rs4968451) pada 3 gen (MTHFR, MTR, dan BRIP1) memiliki hubungan dengan risiko meningioma. Variasi genetik tersebut dapat terjadi pada satu alel (Aa) maupun dua alel (aa).

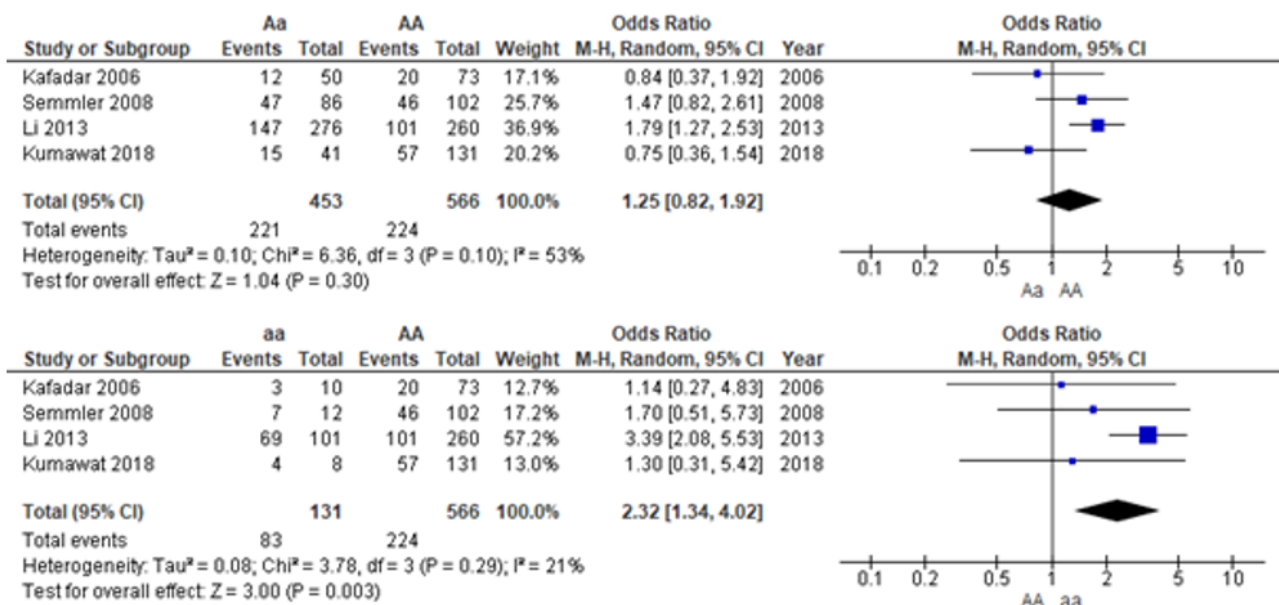
Meta-analisis dilakukan dari studi-studi yang diinklusi. Hasil forest plot terhadap rs1801133, rs1805087, dan rs4968451 dapat dilihat pada gambar 2, gambar 3, dan gambar 4. Dari 3 SNP, hanya rs1801133 aa yang memiliki hubungan yang signifikan dengan risiko meningioma (OR: 2,32; IK 95% 1,34-4,02). Berbeda dengan rs1801133 aa, SNP yang terjadi hanya pada satu alel tidak menunjukkan hubungan risiko meningioma yang signifikan.

Penulis juga melakukan uji heterogenitas pada semua kelompok studi dengan hasil yang beragam. Semua kelompok studi memiliki heterogenitas rendah-sedang, kecuali kelompok studi rs4968451 baik Aa maupun aa ( $I^2 = 91\%$ ) dengan nilai yang signifikan ( $p < 0,001$ ).

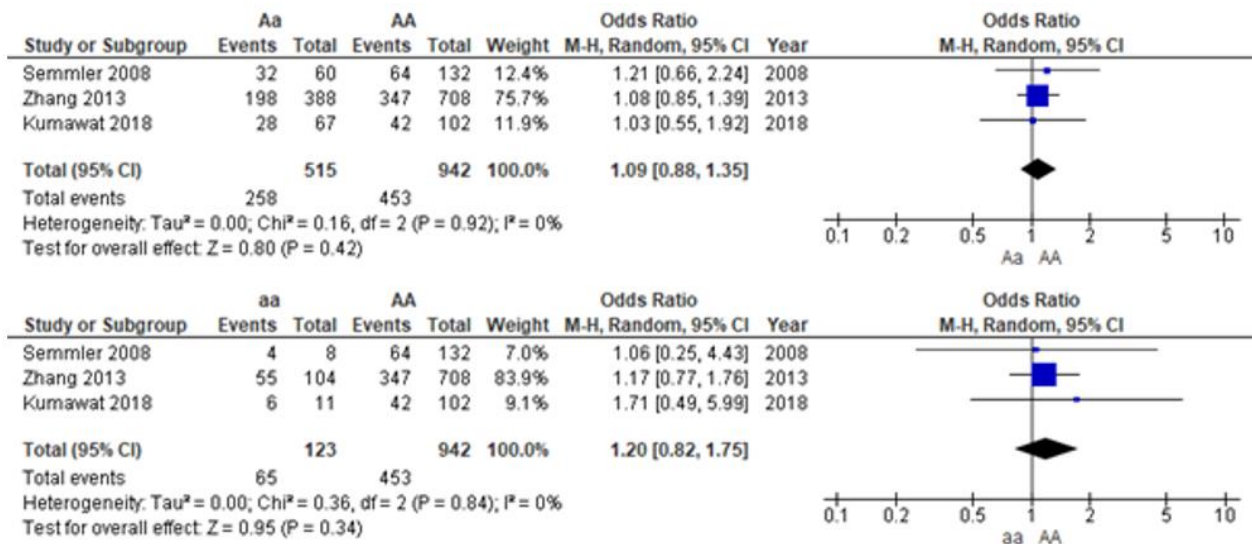
Tabel 1. Karakteristik Studi yang termasuk dalam Meta Analisis

Studi	Negara	Etnis	HWE (P-value)	Metode Genotyping	Kasus			Kontrol			Skor Q-Genie		
					Total	AA	Aa	aa	Total	AA		Aa	aa
rs1801133, Cys677Thr, MTHFR, Kromosom 1													
Kafadar 2006	Turki	Turks	0.78	PCR-RFLP	35	20	12	3	98	53	38	7	57
Kumawat 2018	India	Asia	0.98	ARMS-PCR	76	57	15	4	104	74	26	4	59
Li 2013	Cina	Asia	0.06	PCR-RFLP	317	101	147	69	320	159	129	32	54
Semmler 2008	Jerman	Kaukasia	0.73	PCR	100	46	47	7	100	56	39	5	54
rs1805087, Ala2756Gly, MTR, Kromosom 1													
Zhang 2013	Cina	Asia	0.66	PCR-RFLP	600	347	198	55	600	361	190	49	51
Kumawat 2018	India	Asia	0.1	PCR-RLFP	76	42	28	6	104	60	39	5	59
Semmler 2008	Jerman	Kaukasia	0.22	PCR	100	64	32	4	100	68	28	4	54
rs4968451, Gly690Thr, BRIP1, Kromosom 17													
Bethke 2009	Denmark	Kaukasia	0.54	<i>Illumina</i>	110	73	32	5	113	86	26	1	57
Huang 2018	Cina	Asia	0.18	PCR	215	80	116	19	218	34	127	57	54

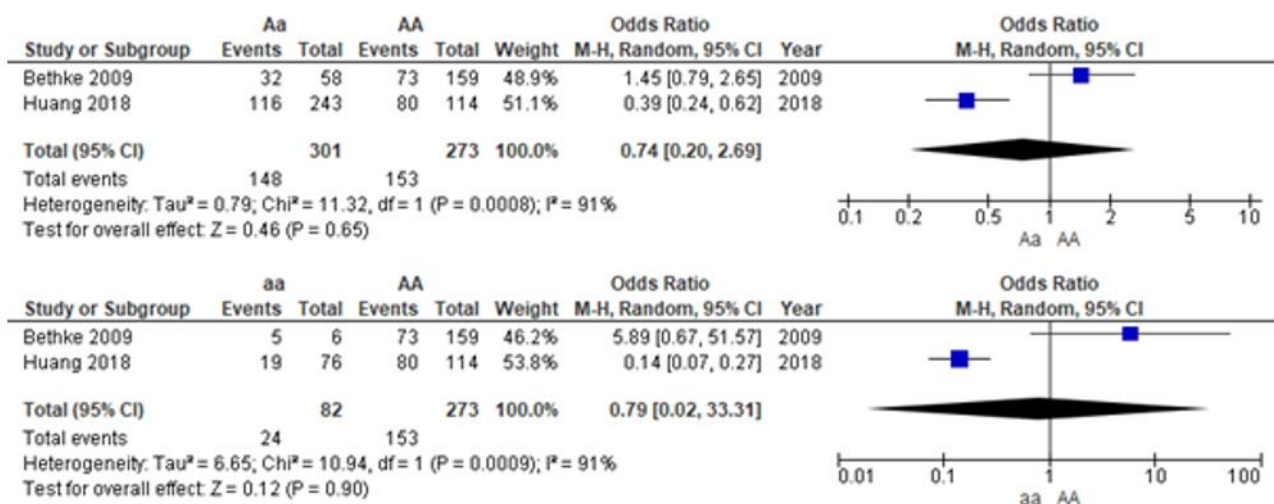
Keterangan: PCR-RFLP: Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorfism; ARMS-PCR: Amplification Refractory Mutation System Polymerase Chain Reaction; PCR: Polymerase Chain Reaction.



Gambar 2. Forest plot rs1801133 pada satu alel (atas) dan dua alel (bawah)



Gambar 3. Forest plot rs1805087 pada satu alel (atas) dan dua alel (bawah)



Gambar 4. Forest plot rs4968451 pada satu alel (atas) dan dua alel (bawah)

#### 4. Pembahasan

##### Peran Mutasi Gen MTR terhadap Risiko Meningioma

Gen MTR merupakan sebuah materi genetik pada tubuh manusia yang memicu pembuatan enzim *methionine synthase*.<sup>[23]</sup> Enzim ini akan merubah homosistein menjadi metionin.<sup>[24]</sup> Metionin akan berfungsi dalam pembentukan protein dan senyawa lain. Mutasi gen MTR menyebabkan menurunnya jumlah enzim *methionine synthase* pada tubuh.<sup>[23]</sup> Hal tersebut menyebabkan beberapa masalah kesehatan seperti homosisteinuria maupun kelainan genetik lain yang terjadi saat masa pertumbuhan pada masa gestasi. Jika enzim ini tidak terbuat, homosistein pada tubuh tidak dapat diubah menjadi metionin.<sup>[23]</sup> Maka dari itu, homosistein akan menumpuk di peredaran darah dan beberapa akan diekskresikan oleh urin. Hal tersebut menyebabkan homosisteinuria. Saat salah satu basa nukleotida pada gen MTR posisi 2756 berubah dari adenin (A) menjadi guanin (G), kemungkinan terjadinya kelainan kelahiran saat perkembangan otak dan tulang belakang. Penyakit yang paling dikenal saat proses ini terganggu adalah defek tabung saraf (*neural tube defect*). Selain itu, varian ini juga dapat meningkatkan risiko sindrom Down.<sup>[25]</sup>

Pada penelitian ini didapatkan hasil gen MTR yang bermutasi di kedua alel (aa) atau satu alel (Aa) tidak signifikan berhubungan dengan kejadian meningioma. Tidak adanya signifikansi pada

kedua hasil dapat disebabkan oleh berbagai hal seperti kesalahan pada pengambilan sampel, data yang kurang maupun data yang tidak homogen.<sup>[23,24]</sup>

Di sisi lain, temuan oleh Semmler dkk<sup>[23]</sup>, menunjukkan bahwa mutasi gen MTR pada varian rs1805087 (A2756G) pada memiliki risiko (OR) sebanyak 1,17 kali terjadinya meningioma (IK 95%: 1,11-311,46).<sup>[23]</sup> Temuan lain oleh studi Zhang dkk<sup>[24]</sup>, menunjukkan tidak terdapat hubungan antara kondisi mutasi gen MTR pada varian rs1805087 (A2756G) dengan terjadinya meningioma pada mutasi kedua alel (OR: 1,17; IK 95%: 0,77-1,76) dan pada satu alel (OR: 1,08; IK 95%: 0,85-1,39).<sup>[24]</sup>

##### Peran Mutasi Gen MTHFR terhadap Risiko Meningioma

Gen MTHFR adalah yang menghasilkan enzim 5,10-*methylenetetrahydrofolate reductase* (MTHFR). Enzim ini berfungsi untuk mengkatalisis konversi 5,10-*methylenetetrahydrofolate* (*methylene* THF) menjadi 5-*methyltetrahydrofolate* (*methyl* THF), yang merupakan bentuk dominan dari folat di dalam plasma.<sup>[26]</sup> Mutasi pada asam amino urutan 677 yang mengubah sistein menjadi treonin menyebabkan termolabilitas dan penurunan aktivitas MTHFR sehingga menurunkan kadar *methyl* THF dan meningkatkan kadar *methylene* THF dalam tubuh.<sup>[26]</sup> Rendahnya kadar *methyl* THF yang berfungsi dalam metilasi DNA dalam tubuh akan



menyebabkan hipometilasi genomik global, sehingga mengganggu proses ekspresi genetik dan stabilitas DNA.<sup>[7]</sup>

Pada penelitian ini, ditemukan mutasi pada SNP rs1801133 gen MTHFR yang menyebabkan perubahan asam amino urutan 677 dari sistein menjadi treonin memiliki hubungan dengan peningkatan risiko kejadian meningioma. Mutasi pada salah satu alel (Aa) didapatkan OR terhadap kejadian meningioma sebesar 1,25, namun tidak ditemukan hubungan yang signifikan secara statistik (IK 95%: 0,82-1,92). Temuan ini menarik karena pada penelitian oleh Xu dkk, mutasi pada salah satu alel (Aa) gen MTHFR C677T justru memiliki hubungan dengan peningkatan kejadian meningioma (OR: 1,38; IK 95%: 1,15-1,65), dengan ras Asia memiliki kekuatan yang lebih bermakna.<sup>[27]</sup> Tidak adanya signifikansi pada penemuan ini dapat disebabkan oleh variabilitas geografis dari mutasi MTHFR C677T. Seperti pada populasi di Eropa, gen MTHFR C677T menunjukkan produksi folat yang lebih tinggi yang dianggap disebabkan oleh diet Mediterania.<sup>[25]</sup> Pada penelitian ini, heterogenitas asal negara penelitian dan ras dapat menjadi faktor yang menyebabkan hasil yang tidak signifikan pada mutasi gen MTHFR C677T homozigot (aa).

Pada penelitian ini, mutasi gen MTHFR C677T homozigot (aa) yang justru ditemukan memiliki hubungan dengan peningkatan kejadian meningioma secara bermakna (OR: 2,32; IK 95%: 1,34-4,02). Hal ini menarik, karena pada penelitian lain, mutasi gen MTHFR C677T homozigot justru berhubungan dengan penurunan kejadian meningioma (OR 0.49; IK 95%: 0.33–0.74).<sup>[24]</sup> Sementara itu, pada penelitian lain oleh Kafadar dkk<sup>[14]</sup>, tidak ditemukan hubungan yang signifikan secara statistik antara mutasi gen MTHFR C677T homozigot (aa) dengan kejadian meningioma (OR=2.15; IK 95%: 0.77-6.0).<sup>[14]</sup> Pengaruh perbedaan ras dan lokasi geografis penelitian yang juga dapat menyebabkan perbedaan hasil pada penelitian ini.<sup>[28]</sup>

#### Peran Mutasi Gen BRIP1 terhadap Risiko Meningioma

Gen BRIP1 merupakan sebuah materi genetik yang memiliki fungsi dalam perbaikan dari pemutusan untai ganda DNA (DNA *Interstand Cross-Link*, ICL) dengan rekombinasi homolog. Gen ini mengode helikase DNA DEAH-box yang berinteraksi dengan domain terminal-C gen BRCA1. fungsi perbaikan dan *check point* dari gen ini juga bergantung pada gen BRCA1.<sup>[8]</sup> Aktivitas normal dari gen ini dibutuhkan untuk perbaikan ICL, sehingga penting untuk stabilisasi perbaikan genom. Kekurangan atau mutasi dari gen ini dapat menyebabkan terjadinya kerusakan ICL dan berujung pada peningkatan risiko kanker ovarium dan payudara. Kanker payudara memiliki kaitan dengan meningioma, keduanya sering terjadi pada wanita berusia 50-70 tahun. Selain itu, kedua penyakit ini juga mengekspresikan reseptor estrogen dan progesteron fungsional pada sel membrannya.<sup>[29]</sup> Ditemukan juga bahwa pemotongan varian mutasi pada gen BRIP1 dapat menurunkan risiko terjadinya kanker payudara. Walaupun belum ada bukti *in vitro* maupun *in vivo* untuk kontrol estrogenik ekspresi BRIP1, beberapa elemen respons estrogen kanonik teridentifikasi di dalam gen BRIP1 yang utama berada dalam 350 bp dari rs4968451. Sampai saat ini, penelitian lebih lanjut mengenai hubungan gen BRIP1 dengan meningioma masih sedikit.<sup>[13]</sup>

Pada penelitian ini didapatkan hasil pada individu dengan gen BRIP1 yang bermutasi di kedua alel (aa) atau satu alel (Aa) tidak signifikan berhubungan dengan kejadian meningioma. Masih sedikit penelitian kredibel yang menunjukkan adanya hubungan antara gen BRIP1 dengan risiko meningioma. Oleh sebab itu, sulit bagi penulis untuk menemukan studi komparasi yang sesuai.

## 5. Kesimpulan

Keberadaan SNP dalam sebuah gen dapat meningkatkan risiko munculnya meningioma. Dari 3 SNP yang masuk dalam meta-analisis, hanya gen MTHFR SNP rs1801133 dengan alel aa yang memiliki hubungan dengan risiko meningioma.

## 6. Daftar Pustaka

- [1] Fathi AR, Roelcke U. Meningioma. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(4):337.
- [2] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, dkk. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97-109.
- [3] Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol*. 2010;99(3):307-14.
- [4] Mao X, Young BD, Lu YJ. The application of single nucleotide polymorphism microarrays in cancer research. *Curr Genomics*. 2007;8(4):219-28.
- [5] Sohani ZN, Meyre D, de Souza RJ, Joseph PG, Gandhi M, Dennis BB, dkk. Assessing the quality of published genetic association studies in meta-analyses: the quality of genetic studies (Q-Genie) tool. *BMC Genet*. 2015;16:50.
- [6] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine*. 2009;6(7):e1000097.
- [7] Ahn JY, Kim NK, Han JH, Kim JK, Joo JY, Lee KS. Genetic Mutation of 5, 10-Methylenetetrahydrofolate Reductase in the Brain Neoplasms. *J Korean Neurosurg Soc*. 2002;32(3):183-8.
- [8] Bethke L, Murray A, Webb E, Schoemaker M, Muir K, McKinney P, dkk. Comprehensive analysis of DNA repair gene variants and risk of meningioma. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(4):270-6.
- [9] Bethke L, Sullivan K, Webb E, Murray A, Schoemaker M, Auvinen A, dkk. CASP8 D302H and meningioma risk: an analysis of five case-control series. *Cancer Lett*. 2009;273(2):312-5.
- [10] Cacina C, Pence S, Turan S, Gene F, Ozdemir H, Kafadar ALI, dkk. Analysis of <em>CASP8</em> and <em>D302H</em> Gene Variants in Patients with Primary Brain Tumors. *In Vivo*. 2015;29(5):601.
- [11] Dobbins SE, Broderick P, Melin B, Feychting M, Johansen C, Andersson U, dkk. Common variation at 10p12.31 near MLLT10 influences meningioma risk. *Nat Genet*. 2011;43(9):825-7.
- [12] Egan KM, Baskin R, Nabors LB, Thompson RC, Olson JJ, Browning JE, dkk. Brain tumor risk according to germ-line variation in the MLLT10 locus. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(1):132-4.
- [13] Huang G, Feng J, Hao S, Li D, Wang K, Wang L, dkk. CASP8, XRCC1, WRN, NF2, and BRIP1 Polymorphisms Analysis Shows Their Genetic Susceptibility for Meningioma Risk and the Association with Tumor-Related Phenotype in a Chinese Population. *World Neurosurg*. 2018;114:e883-e91.
- [14] Kafadar AM, Yilmaz H, Kafadar D, Ergen A, Zeybek U, Bozkurt N, dkk. C677T gene polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) in meningiomas and high-grade gliomas. *Anticancer Res*. 2006;26(3b):2445-9.
- [15] Kafadar A, Küçük Hüseyin Ö, Turan S, Yenilmez EN, Tunoglu S, Zeybek U, dkk. Distribution and Effects of CDKN2 p16 540 C>G and 580 C>T, and MDM2 SNP309 T>G Polymorphisms in Patients with Primary Brain Tumors. *Anticancer Res*. 2015;35(7):3933-42.
- [16] Kiuru A, Lindholm C, Heinävaara S, Ilus T, Jokinen P, Haapasalo H, dkk. XRCC1 and XRCC3 variants and risk of glioma and meningioma. *J Neurooncol*. 2008;88(2):135-42.
- [17] Kumawat R, Gowda SH, Debnath E, Rashid S, Niwas R, Gupta Y, dkk. Association of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in Genes Encoding for Folate Metabolizing Enzymes with Glioma and Meningioma in Indian Population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(12):3415-25.
- [18] Li R, Wang R, Li Y, Li X, Feng Y, Li Y, dkk. Association study on MTHFR polymorphisms and meningioma in northern China. *Gene*. 2013;516(2):291-3.
- [19] Lim J, Kim JO, Park HS, Han IB, Kwack K, Kim NK, dkk. Associations of miR-146aC>G, miR-149C>T, miR-196a2C>T and miR-499A>G polymorphisms with brain tumors. *Oncol Rep*. 2018;40(3):1813-23.
- [20] Lönn S, Rothman N, Shapiro WR, Fine HA, Selker RG, Black PM, dkk. Genetic variation in insulin-like growth factors and brain tumor risk. *Neuro Oncol*. 2008;10(4):553-9.
- [21] Malmer BS, Feychting M, Lönn S, Lindström S, Grönberg H, Ahlbom A, dkk. Genetic variation in p53 and ATM haplotypes and risk of glioma and meningioma. *J Neurooncol*. 2007;82(3):229-37.
- [22] Rajaraman P, Brenner AV, Neta G, Pfeiffer R, Wang SS, Yeager M, dkk. Risk of meningioma and common variation in genes related to innate immunity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(5):1356-61.
- [23] Semmler A, Simon M, Moskau S, Linnebank M. Polymorphisms of methionine metabolism and susceptibility to meningioma formation: laboratory investigation. *J Neurosurg*. 2008;108(5):999-1004.

- [24] Zhang J, Zhou YW, Shi HP, Wang YZ, Li GL, Yu HT, dkk. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), methionine synthase (MTRR), and methionine synthase reductase (MTR) gene polymorphisms and adult meningioma risk. *J Neurooncol.* 2013;115(2):233-9.
- [25] Brandalize AP, Bandinelli E, Dos Santos PA, Schüler-Faccini L. Maternal gene polymorphisms involved in folate metabolism as risk factors for Down syndrome offspring in Southern Brazil. *Dis Markers.* 2010;29(2):95-101.
- [26] Ding H, Liu W, Yu X, Wang L, Shao L, Yi W. Risk association of meningiomas with MTHFR C677T and GSTs polymorphisms: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(11):3904-14.
- [27] Xu C, Yuan L, Tian H, Cao H, Chen S. Association of the MTHFR C677T polymorphism with primary brain tumor risk. *Tumour Biol.* 2013;34(6):3457-64.
- [28] Lucock M, Yates Z. Folic acid - vitamin and panacea or genetic time bomb? *Nat Rev Genet.* 2005;6(3):235-40.
- [29] Odermatt DC, Lee WTC, Wild S, Jozwiakowski SK, Rothenberg E, Gari K. Cancer-associated mutations in the iron-sulfur domain of FANCD1 affect G-quadruplex metabolism. *PLoS Genet.* 2020;16(6):e1008740

Suplemen 1. Tabel Ekstraksi Data Hasil Penelusuran

Studi	Negara	Etnis	SNP	Gen	Kromosom	Deskripsi	Kasus (AA/Aa/aa)				Kontrol (AA/Aa/aa)				OR (AA/Aa)	OR (AA/aa)	Hardy-Weinberg Equilibrium	Metode Genotyping	Skor Q-Genie
							Total	AA	Aa	aa	Total	AA	Aa	aa					
Ahn et al	Korea	Asia	rs1801133	MTHFR	1	Metabolisme Folat	32	16	13	3	254	91	129	34	0,57 (0,26-1,25)	0,50 (0,14-1,83)	0.88	PCR-RFLP	55
Bethke et al	Finlandia	Kaukasia	rs2045485	CASP8	12	Regulator Apoptosis	76	60	16	0	72	65	7	0	2,48 (0,952-6,4)	-	0.31	Illumina Customised GoldenGate Array	58
	Denmark						101	81	20	0	108	84	23	1	0,90 (0,46-1,76)	-	0.90		
	Inggris Selatan						119	92	21	6	118	93	24	1	0,88 (0,46-1,77)	6,07 (0,72-51,37)	0.04		
	Inggris Utara						167	128	37	2	166	133	29	4	1,33 (0,77-2,28)	0,52 (0,09-2,89)	0.71		
Bethke et al	Swedia	Kaukasia	rs4968451	BRIP1	17	Perbaikan DNA	144	115	27	2	143	115	27	1	1,00 (0,55-1,80)	2,00 (0,18-22,37)	0.77	Illumina Customised GoldenGate Array	57
	Denmark						110	73	32	5	113	86	26	1	1,45 (0,79-2,66)	5,89 (0,67-51,57)	0.54		
	Finlandia						77	45	27	5	77	51	18	8	1,70 (0,83-3,49)	0,70 (0,22-2,32)	0.73		
	Inggris Tenggara						121	73	45	3	123	88	30	5	1,80 (1,03-3,15)	0,72 (0,17-3,13)	0.19		
Cacina et al	Inggris Utara	Kaukasia	rs11012732	BRIP1	17	Perbaikan DNA	174	106	57	11	175	134	40	1	1,80 (1,12-2,90)	13,90 (1,77-109,43)	0.38	Illumina Customised GoldenGate Array	57
	Swedia						149	88	54	7	109	102	6	1	10,43 (4,28-25,41)	8,11 (0,98-67,23)	0.72		
	Turki						39	28	8	3	114	66	42	6	0,45 (0,19-1,08)	1,18 (0,28-5,05)	0.06		
	Turki						39	28	8	3	114	66	42	6	0,45 (0,19-1,08)	1,18 (0,28-5,05)	0.06		
Dobbins et al	Jerman	Kaukasia	rs12770228	MLLT10	10	Aktivator Transkripsi	858	123	426	309	704	74	302	328	0,85 (0,61-1,17)	0,57 (0,41-0,79)	0.22	Illumina 660W-Quad dan OmniExpress BeadChips	54
	Inggris						404	73	187	144	758	76	321	361	0,60 (0,42-0,88)	0,42 (0,29-0,60)	0.37		
	Skandinavia						350	47	158	145	978	91	424	463	0,72 (0,49-1,07)	0,60 (0,40-0,90)	0.70		
	Jerman						840	142	402	296	695	79	302	314	0,74 (0,54-1,01)	0,52 (0,38-0,72)	0.78		
	Inggris						396	80	198	118	741	87	316	338	0,68 (0,48-0,97)	0,38 (0,26-0,5)	0.85		
Egan et al	Skandinavia	Kaukasia	rs1243180	MLLT10	10	Aktivator Transkripsi	349	48	176	125	976	100	422	454	0,87 (0,59-1,28)	0,57 (0,39-0,85)	0.26	TaqMan assays	55
	Amerika Serikat						294	127	130	37	643	301	280	62	1,10 (0,82-1,48)	1,41 (0,9-2,23)	0.68		
Huang et al	Tiongkok	Asia	rs12770228	CASP8	2	Regulator Apoptosis	268	111	111	46	628	287	267	74	1,07 (0,79-1,47)	1,60 (1,05-2,47)	0.05	PCR dan Multiplex SNaPshot	54
			rs6723097				215	62	101	52	218	59	108	51	1,04 (0,41-2,65)	0,68 (0,45-1,05)	0.49		
			rs13113	215	60	107	48	218	55	110	53	0,80 (0,31-2,06)	1,61 (0,69-3,576)	0.99					
			rs1799782	XRCC1	19	Regulasi DNA Repair	215	107	80	28	218	95	102	21	0,79 (0,54-1,17)	0,72 (0,39-1,34)	0.81		
			rs2530673				NF2	22	Tumor Suppressor	215	100	94	21	218	110	82	26		
			rs2530662	215	124	78				13	218	137	69	12	1,34 (0,89-2,01)	0,97 (0,42-2,21)	0.86		
			rs2725364	WRN	8	Perbaikan DNA	215	85	95	35	218	90	92	36	1,00 (0,57-1,76)	1,06 (0,69-1,62)	0.60		
			rs3024239				215	90	93	32	218	97	92	29	1,22 (0,31-4,88)	0,51 (0,14-1,92)	0.82		
			rs1800392				215	84	94	37	218	87	93	38	0,65 (0,18-2,31)	3,27 (0,53-20,19)	0.57		
			rs1801195				215	86	92	37	218	92	90	36	1,32 (0,21-8,25)	0,56 (0,08-3,79)	0.47		
Kafadar et al	Turki	Turki	rs4968451	BRIP1	17	Perbaikan DNA	215	80	116	19	218	34	127	57	0,60 (0,39-0,90)	1,92 (1,05-3,52)	0.18	PCR-RFLP	57
Kafadar et al	Turki	Turki	rs1801133	MTHFR	1	Metabolisme Folat	35	20	12	3	98	53	38	7	0,84 (0,37-1,92)	1,14 (0,27-4,83)	0.78	PCR-RFLP	57

Suplemen 1. (lanjutan)

Studi	Negara	Etnis	SNP	Gen	Kromosom	Deskripsi	Kasus (AA/Aa/aa)				Kontrol (AA/Aa/aa)				OR (AA/Aa)	OR (AA/aa)	Hardy-Weinberg Equilibrium	Metode Genotyping	Skor Q-Genie			
							Total	AA	Aa	aa	Total	AA	Aa	aa								
Kafadar et al	Turki	Turki	rs11515	CDKN2	9	Regulasi Siklus sel	29	21	7	1	71	25	33	13	0,25 (0,09-0,69)	0,09 (0,01-0,76)	0,91	PCR - RFLP	55			
			rs3088440			Regulasi Siklus sel	29	24	5	0	71	51	17	3						0,63 (0,21-1,89)	-	0,75
			rs2279744	MDM2	12	Regulasi negatif p53	71	15	35	21	38	9	19	10	0,43 (0,15-1,20)	0,45 (0,14-1,44)	0,32					
Kiuru et al	Finlandia, Denmark, Swedia, Inggris	Kaukasia	rs1799782	XRCC1	19	Regulasi DNA Repair	521	469	50	2	1556	1377	177	2	1,21 (0,87-1,68)	0,34 (0,05-2,42)	0,27	PCR - RFLP	60			
			rs25489				524	480	42	2	1560	1399	157	4						1,28 (0,9-1,83)	0,69 (0,13-3,76)	0,76
			rs25487				519	212	233	74	1549	645	728	176								
			rs861539				XRCC3	14	Regulasi DNA Repair	524	224	239	61	1560						630	761	169
Kumawat et al	India	India	rs1801131	MTHFR	1	Metabolisme Folat	76	57	15	4	104	74	26	4	1,34 (0,65-2,75)	0,77 (0,18-3,21)	0,05	PCR-RLFP	59			
			rs1801133	MTHFR	1	Metabolisme Folat	76	28	37	11	104	26	52	26						1,51 (0,77-2,99)	2,55 (1,05-6,16)	0,98
			rs1801394	MTRR	5	Sintesis Metionin	76	44	32	0	104	40	56	8						1,93 (1,05-5,54)	-	0,01
			rs1805087	MTR	1	Sintesis Metionin	76	42	28	6	104	60	39	5						0,98 (0,52-1,82)	0,58 (0,17-2,04)	0,10
Li et al	Tiongkok	Asia	rs1801133	MTHFR	1	Metabolisme Folat	317	101	147	69	320	159	129	32	2,01 (1,46-2,77)	0,40 (0,25-0,63)	0,06	PCR-RLFP	54			
			rs1801131			Metabolisme Folat	317	205	96	16	320	201	98	21						1,04 (0,74-1,47)	1,34 (0,68-2,64)	0,04
Lim et al	Korea	Asia	rs2910164	miR-146a	5	microRNA	69	28	32	9	183	70	88	25	0,90 (0,50-1,65)	0,90 (0,37-2,17)	0,77	PCR	54			
			rs2292832	miR-149	2	microRNA	69	35	27	7	183	97	72	14						1,04 (0,58-1,87)	1,39 (0,52-3,72)	0,69
			rs11614913	miR-196a2	12	microRNA	69	20	32	17	183	46	92	45						0,80 (0,41-1,55)	0,87 (0,40-1,87)	0,80
			rs3746444	miR-499	20	microRNA	79	44	24	11	183	112	64	7						0,96 (0,53-1,71)	0,36 (0,04-3,04)	0,26
Lonn et al	Amerika Serikat	Kaukasia	rs6220	IGF1	12	Faktor Pertumbuhan	126	62	56	8	466	214	219	33	0,86 (0,56-1,33)	0,89 (0,37-2,15)	0,02	PCR	51			
			rs2162679				109	78	28	3	412	300	103	9						1,05 (0,63-1,77)	1,29 (0,28-5,94)	0,96
			rs2272037				145	38	53	54	434	170	177	87						1,42 (0,86-2,33)	1,04 (0,56-1,93)	0,00
			rs2137680	IGF1R	15	Reseptor IGF1	115	60	42	13	431	207	185	39						0,78 (0,49-1,24)	1,27 (0,60-2,72)	0,80
			rs2016347				114	22	65	27	433	123	201	109						1,67 (0,95-2,92)	1,15 (0,58-2,27)	0,14
Malmer et al	Swedia, Denmark, Inggris, Finlandia	Kaukasia	rs2287499	P53	17	Tumor Suppressor	484	380	98	6	1483	1154	306	23	1,02 (0,77-1,33)	0,90 (0,35-2,32)	1,00	PCR	52			
			rs1042522				474	251	189	34	1461	801	556	104						1,07 (0,85-1,35)	1,02 (0,66-1,57)	0,67
			rs1625895				482	370	105	7	1467	1145	306	16						1,11 (0,85-1,44)	1,85 (0,72-4,77)	0,24
			rs228599				490	175	224	91	1500	440	739	321						0,75 (0,59-0,95)	0,68 (0,50-0,92)	0,01
			rs3092992	ATM	11	Protein kinase	490	442	46	2	1504	1349	151	4						1,01 (0,70-1,45)	2,54 (0,44-14,52)	0,71
			rs664143				490	175	224	91	1500	440	739	321						0,75 (0,59-0,95)	0,68 (0,50-0,92)	0,01
			rs170548				491	216	218	57	1504	732	630	142						1,23 (0,98-1,54)	1,41 (0,99-2,02)	0,02
rs3092993	506	361	119	26	1485	1077	397	11	0,87 (0,68-1,12)	1,19 (0,56-2,52)	0,50											



Suplemen 1. (lanjutan)

Studi	Negara	Etnis	SNP	Gen	Kromosom	Deskripsi	Kasus (AA/Aa/aa)				Kontrol (AA/Aa/aa)				OR (AA/Aa)	OR (AA/aa)	Hardy-Weinberg Equilibrium	Metode Genotyping	Skor Q-Genie
							Total	AA	Aa	aa	Total	AA	Aa	aa					
Rajaraman et al	Amerika Serikat	Kaukasia	rs230540	NFKB1	4	Represi Transkripsi	329	126	162	41	101	49	48	4	0,67 (0,41-1,11)	0,16 (0,05-0,51)	0,12	PCR	50
			rs3755867				330	140	156	34	101	52	47	2	0,74 (0,45-1,22)	0,11 (0,02-0,48)	0,08		
			rs1585213				101	42	55	4	329	117	164	48	0,86 (0,52-1,42)	0,16 (0,05- 0,50)	0,08		
			rs2209627				101	54	41	6	328	222	92	14	2,60 (1,53-4,42)	2,13 (0,66-6,80)	0,44		
			rs4656993	NDUFS2	1	Molekul Adhesi Katalis Oksidasi NADH	101	21	50	30	329	116	155	58	1,98 (1,08-3,61)	2,92 (1,45-5,87)	0,48		
			rs12094497	FCER1G	1	Fragmen Fc IgE	101	93	8	0	329	270	52	7	0,34 (0,17-0,87)	-	0,02		
			rs11587213				100	80	19	1	330	224	93	13	0,53 (0,29-0,96)	0,20 (0,02-1,72)	0,36		
			rs3822356	PRO1580	5	Protein Membran	101	49	47	5	328	208	109	11	2,24 (1,34-3,76)	2,15 (0,65-7,14)	0,19		
rs9729550	TNFRSF18	1	Reseptor TNF	101	68	29	4	328	180	121	27	0,56 (0,33-0,95)	0,28 (0,09-0,89)	0,21					
Rajaraman et al	Amerika Serikat	Kaukasia	rs2213430	RAC2	22	Metabolisme GTP	101	38	49	14	330	103	165	62	0,56 (0,320,96)	0,35 (0,16-0,75)	0,74	PCR	54
			rs207444	XDH	2	Metabolisme Purin	101	97	4	0	329	291	37	1	0,26 (0,09-0,79)	-	0,94		
			rs10203061	C1D	2	Regulator Apoptosis	100	56	40	4	328	235	85	8	1,98 (1,18-3,33)	2,81 (0,70-11,20)	0,74		
			rs9459883	CCR6	6	Kemotaksis Sel Imun	101	91	10	0	330	265	63	2	0,42 (0,20-0,89)	-	0,39		
			rs3798315				101	87	13	1	330	251	72	7	0,43 (0,21-0,87)	0,31 (0,03-2,81)	0,33		
			rs11466657	TLR10	4	Toll-like Receptor	99	97	2	0	326	306	20	0	0,19 (0,04-0,84)	-	0,58		
			rs10850803	NOS1	12	Sintesis NO Protein	101	73	24	4	328	273	54	1	1,70 (0,92-3,13)	13,50 (1,16-157,0)	0,80		
rs10503360	DEFA5	8	Antimikroba	101	13	56	32	330	95	160	75	2,10 (1,05-4,19)	2,74 (1,28-5,83)	0,96					
Semmler et al	Jerman	Kaukasia	rs1801133	MTHFR	1	Metabolisme Folat	100	46	47	7	100	45	46	9	1,00 (0,56-1,78)	5,11 (2,25-11,61)	0,68	PCR	54
			rs1801131				100	46	43	11	100	40	49	11	1,31 (0,73-2,36)	1,14 (0,45-2,89)	0,40		
			rs1805087	MTR	1	Sintesis Metionin Subunit	100	64	32	4	100	68	28	4	0,82 (0,45-1,52)	0,88 (0,20-3,83)	0,62		
			rs1051266	RFC1	21	Faktor Replikasi	100	34	48	18	100	36	44	20	0,87 (0,46-1,61)	0,83 (0,39-1,76)	0,61		
			rs1801133	MTHFR	1	Metabolisme Folat	100	46	47	7	100	56	39	5	0,68 (0,38-1,21)	1,16 (0,34-3,95)	0,73		
			rs1801131				100	46	43	11	100	39	56	5	1,54 (0,86-2,75)	2,87 (0,93-8,86)	0,56		
			rs1805087	MTR	1	Sintesis Metionin Subunit	100	64	32	4	100	100	0	0	-	-	0,01		
rs1051266	RFC1	21	Faktor Replikasi	100	34	48	18	100	39	33	28	0,60 (0,32-1,14)	0,44 (0,21-0,93)	0,44					

## Suplemen 1. (lanjutan)

Studi	Negara	Etnis	SNP	Gen	Kromosom	Deskripsi	Kasus (AA/Aa/aa)			Kontrol (AA/Aa/aa)			OR (AA/Aa)	OR (AA/aa)	Hardy-Weinberg Equilibrium	Metode Genotyping	Skor Q-Genie		
							Total	AA	Aa	aa	Total	AA						Aa	aa
Zhang et al	Tiongkok	Asia	rs1801133	MTHFR	1	Metabolisme Folat	600	298	259	43	600	278	241	81	1,00 (0,79-1,27)	0,49 (0,33-0,74)	0.31	PCR-RFLP	51
			rs1801131				600	283	241	76	600	289	245	66	1,01 (0,79-1,28)	1,18 (0,81-1,70)	0.01		
			rs1801394	MTRR	1	Sintesis Metionin	600	209	269	122	600	225	282	93	1,03 (0,80-1,32)	1,41 (1,02-1,96)	0.08		
			rs1805087	MTR	1	Sintesis Metionin	600	347	198	55	600	361	190	49	1,08 (0,85-1,39)	1,17 (0,77-1,76)	0.66		

Keterangan: PCR-RFLP: Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorfism; ARMS-PCR: Amplification Refractory Mutation System Polymerase Chain Reaction; PCR: Polymerase Chain Reaction.