

# MEDIKA KARTIKA

**Volume 5 Nomor 4 Edisi Desember 2022**

## JURNAL KEDOKTERAN DAN KESEHATAN

*MEDIKA  
KARTIKA*

**Volume  
5**

**No.  
4**

**Halaman  
343 - 458**

**Bandung - Cimahi  
Desember 2022**

**P-ISSN  
2613-9332  
E-ISSN  
2655-6537**

**PENERBIT  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JENDERAL ACHMAD YANI**

# MEDIKA KARTIKA

## Jurnal Kedokteran dan Kesehatan

ISSN : 2613-9332

E-ISSN: 2655-6537

[Current](#) [Archives](#) [About](#)

[Search](#)

### EDITORIAL TEAM

#### CHIEF EDITOR

[Dr. Evi Sovia, dr., M.Si.](#) SCOPUS ID : [41562186900](#) SINTA ID : [5983657](#) (Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani)

#### EDITORIAL BOARD

[Dr. Henny Juliastuti, dr., M.Kes.](#) SCOPUS ID : [57222671915](#) SINTA ID : [6738355](#) (Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani)

[Nurul Aida Fathya, dr., Sp.FM., M.Sc.](#) SINTA ID : [6724334](#) (Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani)

[Dinar Mutiara, dr., M.Kes.](#) SINTA ID : [6740685](#) (Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani)

[Gusti Ayu Sinta Deasy Andani, dr., M.Biomed., AIFO-K](#) SINTA ID : [6770840](#) (Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani)

#### TECHNICAL EDITOR

Tanti Marlina, S.I. Pust (Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani)

[Alya Nur Shafira, S.S.I](#) (Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani)

Drs. Basuni Rachman., S.Pd., M.Pd

#### ADMINISTRATION AND IT

Muhamad Irfan Firmansyah, Amd.

[Make a Submission](#)

## ISSN

**P-ISSN** : 2613-9332

**E-ISSN** : 2655-6537

## ACCOLADE



[FOCUS AND SCOPE](#)

[MANUAL INSTRUCTION FOR SUBMISSION](#)

[EDITORIAL TEAM](#)

[REVIEWER](#)

[AUTHOR GUIDELINE](#)

[PUBLICATION ETICS](#)

[REVIEW PROCESS](#)

[AUTHOR FEES](#)

[DOWNLOAD TEMPLETE MK & PERSETUJUAN PENULIS](#)

[PLAGIARISM CHECK](#)

## INDEXING BY





## MAPS



## RECOMMENDED APPS



### PUBLISHER

Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Ahmad Yani  
Jalan Terusan Jend.Sudirman PO BOX 148 Cimahi. Telp. 022 6642781-3 Fax 022 6610062  
Whatsapp : 08156032199 (Chief Editor)  
**Email:** medikakartika@unjani.ac.id

### Visitors



00163089 [View My Stats](#)



# MEDIKA KARTIKA

## Jurnal Kedokteran dan Kesehatan

ISSN : 2613-9332

E-ISSN: 2655-6537

[Current](#) [Archives](#) [About](#)

[Search](#)

[Home](#) / [Archives](#) / Vol 5 No 4 (2022): Medika Kartika : Jurnal Kedokteran dan Kesehatan



**Published:** 2022-12-31

### Articles

#### [KORELASI DEFISIT BASA GAS DARAH DAN TINGKAT MORTALITAS PADA PASIEN PERITONITIS SEKUNDER DENGAN SEPSIS BERAT](#)

Vina Dwitia, Haryono Yarman  
343-353

[.pdf \(Bahasa Indonesia\)](#)

#### [HUBUNGAN ANTARA GANGGUAN PENGLIHATAN DENGAN TINGKAT KEMANDIRIAN PENDERITA LOW VISION DI WYATA GUNA BANDUNG PERIODE 2020-2021.](#)

Awan Buana Pratana Surya, Wendra Wendra, Hafsa Nursalsabil, Ike Hikmawati

354-363

 .pdf (Bahasa Indonesia)

### **GAMBARAN TINGKAT PENGETAHUAN MASYARAKAT KELURAHAN CIPAGERAN KECAMATAN CIMAHI UTARA KOTA CIMAHI TENTANG PROTOKOL TATA LAKSANA JENAZAH PASIEN COVID-19**

Nurul Aida Fathya, Jihan Amalia, Fahmi Aditya Riza

364-377

 .pdf (Bahasa Indonesia)

### **FORMAT DAN KELENGKAPAN PENGISIAN SERTIFIKAT MEDIS PENYEBAB KEMATIAN DI RUMAH SAKIT TK. II 03.05.01 DUSTIRA KOTA CIMAHI TAHUN 2020**

Andri Andrian Rusman, Anastasia Yani Triningtyas, Muhamad Debry Mahendra

378-387

 .pdf (Bahasa Indonesia)

### **MORFOLOGI DERMATOFITA PADA KUKU DAN KULIT SELA JARI KAKI PENDERITA DIABETES MELITUS DI KECAMATAN MAMAJANG KOTA MAKASSAR**

Anita Anita, Ahyar Ahmad, Hasnah Natsir, Muh.Rifo Rianto, Hasnah Sarean, Harningsih Karim, Nur Hidayah Bano

388-400

 .pdf (Bahasa Indonesia)

### **ANALISIS PEMAHAMAN MAHASISWA FARMASI MENGENAI PENGGUNAAN VITAMIN SEBAGAI UPAYA PENINGKATAN IMUNITAS DI MASA PANDEMI COVID-19**

Baiq Bismiranti Haris, Zulfiana Fitrianingrum Annas, Nur Amalina Sabdarrifa, Candra Eka Puspitasari

401-411

 .pdf (Bahasa Indonesia)

### **EFEK EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH NAGA MERAH TERHADAP FAGOSITOSIS BAKTERI OLEH MONOSIT**

Muhammad Raihan Ramdhan, Nurjanah Sriyanti, Sri Betha Putri, Fauzia Rahma Cahyani, Iis Herawati, Eko Fuji Ariyanto

412-423

 .pdf (Bahasa Indonesia)

### **MUTASI GENETIK PADA KASUS GAGAP: STUDI PUSTAKA**

Komang Ari Bagus Suastika, Retno Dwi Wulandari

424-435

 .pdf (Bahasa Indonesia)

### **TINJAUAN ETIK DAN HUKUM TERHADAP VAKSINASI COVID-19 ANTARA PILIHAN DAN KEWAJIBAN**

Sony Ramdhani

436-447

 .pdf (Bahasa Indonesia)

## LIMFOMA TULANG YANG MENYERUPAI METASTASIS KARSINOMA TIROID FOLIKULER: LAPORAN KASUS

M Aulia Prima, Budi Darmawan, Basuki Hidayat, Erwin Affandi Soeriadi, Kharisma Perdani Kusumahstuti  
448-458

 .pdf (Bahasa Indonesia)

[Make a Submission](#)

**ISSN**

**P-ISSN** : 2613-9332

**E-ISSN** : 2655-6537

**ACCOLADE**



[FOCUS AND SCOPE](#)

[MANUAL INSTRUCTION FOR SUBMISSION](#)

[EDITORIAL TEAM](#)

[REVIEWER](#)

[AUTHOR GUIDELINE](#)

[PUBLICATION ETICS](#)

[REVIEW PROCESS](#)

[AUTHOR FEES](#)

[DOWNLOAD TEMPLTE MK & PERSETUJUAN PENULIS](#)

TELAAH PUSTAKA

MUTASI GENETIK PADA KASUS GAGAP: STUDI PUSTAKA  
(*GENETIC MUTATION ON STUTTERING: LITERATURE REVIEW*)

Komang Ari Bagus Suastika<sup>1</sup>, Retno Dwi Wulandari<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

Email korespondensi: retno.wulandari@uwks.ac.id

**ABSTRAK**

Gagap (*stuttering*) adalah suatu gangguan dalam berbicara yang ditandai dengan terjadinya pengulangan atau perpanjangan dan penghentian bunyi atau suku kata. Gagap dapat diderita oleh segala usia, terutama pada usia anak-anak (*developmental stuttering*) yang dapat menyebabkan gangguan kefasihan dan keterlambatan dalam hal berbicara. Insiden seseorang pernah mengalami gagap dalam hidupnya adalah sekitar 5% populasi dunia atau sekitar 60 juta orang. Studi menunjukkan terdapat beberapa gen yang berkaitan dengan terjadinya gagap. Mutasi pada gen tersebut merupakan faktor risiko gagap di kemudian hari. Studi Pustaka ini akan membahas mutasi genetik pada gagap dalam 4 bagian, yaitu (a) klasifikasi, (b) prevalensi, (c) patofisiologi, dan (d) etiologi. Sebagai kesimpulan, pada penderita gagap, gen yang mengalami mutasi, yaitu gen *GNPTAB* (kromosom 12q), *GNPTG* (kromosom 16p13.3), *NAGPA* (kromosom 16p13.3), *AP4E1* (kromosom 15q21.2), gen *SLC6A3* (kromosom 5p15.3), dan *DRD2* (kromosom 15q23), gen *CYP17* dan *CYP19* (kromosom 10q). Dari mutasi pada gen tersebut, yang paling sering ditemukan adalah mutasi pada gen *GNPTAB*, *GNPTG*, dan *NAGPA*. Perbedaan mutasi yang ditemukan dipengaruhi oleh perbedaan populasi dan besar sampel yang diteliti. Selain faktor genetik, terdapat faktor nongenetik sebagai faktor risiko gagap. Diperlukan penelitian untuk mengetahui mutasi gen pada kasus gagap di Indonesia, dan faktor yang memengaruhi ekspresi gen tersebut.

Kata kunci: gagap, gen, mutasi

**ABSTRACT**

*Stuttering is a speech disorder characterized by repetitions or prolongations and interruptions of sounds or syllables. Stuttering can be suffered by all ages, especially at the age of children (developmental stuttering) which can cause fluency disorders and delays in speaking. The incidence of a person experiencing stuttering in his life is about 5% of the world's population or about 60 million people. Studies show that there are several genes which associated with the occurrence of stuttering. Mutations in these genes being risk factor for stuttering later in life. This literature study will discuss genetic mutation in stuttering in 4 parts: (a) classification, (b) prevalence, (c) pathophysiology, and (d) etiology. In conclusion, there are genes mutation in individu with stuttering including GNPTAB gene (chromosome 12q), GNPTG (chromosome 16p13.3), NAGPA (chromosome 16p13.3), AP4E1 (chromosome*



*15q21.2), SLC6A3 (chromosome 5p15.3) and DRD2 (chromosome 15q23), CYP17, and CYP19 (chromosome 10q). Among these genes, the most frequent mutations found in stuttering are the GNPTAB, GNPTG, and NAGPA genes. The differences in mutations are depend on differences in the population and the size of the sample studied. In addition to genetic factors, there are some non-genetic factors contributed in the occurrence of stuttering. Future research is needed to determine the genes mutation and factor which influence their expression in stuttering cases in Indonesia.*

*Keywords: genes, mutations, stuttering*

## PENDAHULUAN

Gagap atau *stuttering* adalah gangguan dalam hal berbicara yang umum pada orang-orang dari segala usia terutama anak-anak (*developmental stuttering*) yang dapat menyebabkan gangguan kefasihan dan keterlambatan dalam hal berbicara.<sup>1</sup> Gagap ditandai dengan terjadinya pengulangan atau perpanjangan dan penghentian bunyi atau suku kata.<sup>2,3</sup> Individu yang menderita gagap benar-benar tahu apa yang ingin diucapkan tetapi merasa kesulitan dalam mengucapkan kata tersebut. Penderita gagap dapat mengalami kesulitan berkomunikasi dengan orang lain sehingga akan memengaruhi kualitas hidup dan hubungan interpersonal penderita itu sendiri. Gagap juga dapat berdampak negatif pada kualitas kinerja sehingga memengaruhi kesempatan untuk mendapatkan pekerjaan. Selain itu penderita gagap lebih rentan depresi.<sup>1</sup>

Jutaan anak di seluruh dunia mulai mengalami gagap pada rentang usia 2 hingga 5 tahun. Sekitar 80% dari anak-anak tersebut akan sembuh dengan sendirinya, dan 20% lainnya kemungkinan

akan mengalami gagap yang persisten.<sup>4</sup>

Insiden kejadian seseorang pernah mengalami gagap dalam hidupnya adalah 60 juta orang atau sekitar 5% populasi dunia, namun data terbaru menunjukkan insiden seseorang mengalami gagap dalam hidupnya hampir mencapai 10% dengan sebagian besar dialami pada masa anak-anak antara umur 3 sampai 6 tahun, ketika anak mulai membentuk kalimat dan menghubungkan pikiran secara verbal.<sup>1</sup> Lebih dari 90% anak yang menderita gagap akan sembuh secara alami selama masa perkembangan belajar berbicara. Orang dewasa yang mengalami gagap saat anak-anak namun tidak sembuh secara alami, menderita gagap yang persisten dengan insiden sekitar 70 juta (1%) populasi dunia.<sup>1</sup>

Patofisiologi gagap hingga kini belum diketahui secara pasti, namun berbagai studi yang dilakukan pada keluarga dan saudara penderita gagap didapatkan faktor keturunan sebagai faktor utama. Studi genetik oleh Kang & Drayna (2011) menemukan bahwa terdapat

beberapa gen yang berkaitan dengan terjadinya gagap<sup>2</sup>.

Berdasarkan latar belakang di atas, studi pustaka ini akan membahas gen-gen yang mengalami mutasi pada kasus gagap, yang dapat digunakan sebagai dasar penelitian genetik pada kasus gagap di Indonesia. Pemahaman mengenai faktor genetik pada kasus gagap dalam keluarga dapat digunakan untuk mengetahui adanya risiko memiliki anak gagap, sehingga dapat disiapkan langkah-langkah sebagai antisipasi.

## KLASIFIKASI

Terdapat tiga jenis gagap yaitu gagap perkembangan (*developmental stuttering*), gagap neurogenik (*neurogenic stuttering*), dan gagap psikogenik (*psychogenic stuttering*).<sup>5</sup> Gagap perkembangan adalah gagap yang dialami anak-anak saat proses belajar berbicara dan bahasa dan merupakan jenis gagap yang paling banyak terjadi di dunia; *Neurogenic stuttering* adalah jenis gagap yang sangat jarang terjadi, sebagai akibat paska trauma kepala, stroke, atau cedera otak lainnya. Gagap neurogenik dapat mengakibatkan otak kesulitan untuk mengkoordinasi berbagai wilayah otak yang terlibat dalam berbicara sehingga mengakibatkan gangguan dalam berbicara dan penderitanya mengalami kesulitan berbicara dengan lancar dan jelas; Gagap

psikogenik terjadi akibat kelainan dalam berpikir dan bernalar, dan biasanya dialami penderita dengan riwayat stres atau depresi hingga menyebabkan gangguan mental yang parah.<sup>5</sup>

## PREVALENSI

Di antara studi yang dilakukan dalam tiga dekade terakhir, prevalensi gagap tertinggi yang dilaporkan, berdasarkan penelitian di *United States* tahun 2001, lebih banyak pada anak-anak. Anak prasekolah berusia 2 sampai 5 tahun yaitu sekitar 2-3%, pada anak berusia 3 sampai 10 tahun sebesar 1,99%, dan pada remaja berusia 11-17 tahun sekitar 1,15%. Angka ini makin menurun dengan makin bertambahnya usia (0,5% pada usia dewasa).<sup>6</sup>

Penelitian pada tahun 2013, menunjukkan insidensi kumulatif gagap pada usia pra-sekolah sebesar 11%, sedangkan insidensi gagap seumur hidup 4-5%. Sekitar 85% gagap dimulai pada usia 3,5 tahun, dan risiko makin menurun setelah usia 4 tahun. Gagap dapat sembuh tanpa bantuan pada 75% anak usia 10-12 tahun.<sup>6</sup>

Berbagai penelitian yang dilakukan pada berbagai negara menunjukkan hasil berbeda-beda. Perbedaan ini dapat disebabkan metode yang digunakan untuk mengidentifikasi gagap dan adanya variasi dalam mendefinisikan gagap.<sup>6</sup>

## PATOFISIOLOGI

Belum ada kesimpulan pasti tentang patofisiologi gagap. Studi *neuroimaging* terbaru menunjukkan adanya perbedaan anatomi dan fungsi otak pada penderita gagap dibandingkan dengan yang tidak gagap, khususnya pada bagian pusat pendengaran, daerah motorik, dan basal ganglia. Orang dewasa yang menderita gagap menunjukkan adanya hiperaktivitas pada daerah hemisfer kanan dan terdapat abnormalitas pada koordinasi antara daerah otak yang “merencanakan” dan “melaksanakan” bicara. Belum jelas apakah kelainan anatomi pada bagian otak tersebut yang menyebabkan terjadinya gagap atau kelainan tersebut adalah adaptasi terhadap gagap pada penderita dewasa. Disregulasi dopamin juga diduga menjadi kontributor terjadinya gagap. Studi menunjukkan adanya peningkatan penyerapan prekursor dopamin 6-FDOPA sebagai tanda hiperaktivitas sistem dopaminergik sistem saraf otak pada penderita gagap dibandingkan dengan tidak gagap.<sup>1</sup>

## ETIOLOGI

Gagap disebabkan oleh banyak faktor (*multifactor*): genetik, keterampilan berbicara, kognitif, faktor emosional dan faktor lingkungan.<sup>7,8,9</sup> Pada kasus gagap terdapat dua penyebab gagap yaitu genetik dan non-genetik (sporadis: tidak tentu)

dimana gagap dipicu oleh trauma otak, dan hanya sedikit kontribusi pengaruh lingkungan<sup>9</sup>. Menurut Ajdacid-Gross, *et al* (2010) faktor risiko yang menyebabkan anak mengalami gagap yaitu jenis kelamin, skor intelegensi rendah, trauma prnatal maupun trauma perinatal atau kerusakan otak lainnya, genetik, dan *Attention Deficit Hyperactive Disorder* (ADHD) yang ditandai dengan peningkatan gejala aktivitas motorik, impulsif, fokus perhatian menurun, gangguan belajar, dan temperamen.<sup>10</sup>

### A. Gen yang Bermutasi pada Kasus Gagap dan Pola Pewarisannya

Spekulasi tentang penyebab gagap sendiri telah muncul sejak dahulu. Telah lama diketahui bahwa gagap dapat diderita oleh beberapa anggota dalam keluarga, karena mereka mewarisi gen dan berada pada lingkungan yang sama. Riaz *et al.*, (2005) pertama kali melaporkan terdapat keterkaitan genetik pada penderita gagap setelah melakukan penelitian pada 44 keluarga dengan kasus gagap di Pakistan dan mendapatkan keterkaitan gagap dengan mutasi pada lokus kromosom 12q.<sup>11</sup>

Penelitian oleh Drayna (2011)<sup>12</sup> mengungkapkan adanya pewarisan gen yang terkait. Gagap diketahui dari silsilah keluarga dengan banyaknya anggota-anggota keluarga yang menderita gagap. Akan tetapi, pada silsilah keluarga yang

berbeda, gen yang terkait gagap bervariasi, sehingga tidak ada satu gen atau dasar genetik yang konsisten untuk kecenderungan terjadinya gagap.<sup>12</sup> Penelitian terhadap kasus gagap pada awalnya dilakukan di Pakistan karena 70% pernikahan di Pakistan dilakukan antar sepupu tingkat I (*first degree cousins*) atau tingkat II (*second degree cousins*). Pernikahan antar kerabat menghasilkan suatu populasi dengan peningkatan insidensi kelainan genetik. Adanya pernikahan antar kerabat ini menjadi dasar ditemukannya mutasi pada gen *GNPTAB* (*N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase subunit  $\alpha$  dan  $\beta$* ), *GNPTG* (*N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase subunit  $\gamma$* ), *NAGPA* (*N-acetylglucosamine-1-phosphodiester  $\alpha$ -N-acetylglucosaminidase*), dan *AP4E1* (*Adaptor Related Protein Complex 4 Subunit Epsilon*).<sup>12,13</sup>

Berikut ini gen-gen yang diperkirakan merupakan penyebab gangguan berbicara pada penderita gagap:

### 1. *GNPTAB*

Gen *GNPTAB* berperan penting dalam terjadinya gagap. Gen *GNPTAB* mengkode enzim *Glc-NAc-phosphotransferase* bersama dengan gen *GNPTG*. Enzim *Glc-NAc-phosphotransferase* bekerja pada *Lysosomal Enzyme-Targeting Pathway*. Gen *GNPTAB* mengkode polipeptida tunggal yang

kemudian terbagi menjadi subunit  $\alpha$  dan  $\beta$ , yang bersama-sama akan membentuk *catalytic subunit* dari enzim *GlcNAc-phosphotransferase*.<sup>12-13</sup> Mutasi pada gen *GNPTAB* terdapat pada ekson 9, 11, 13 dan 19. Mutasi terbanyak pada gen *GNPTAB* (ekson 19) pada subyek dari Pakistan merupakan mutasi *missense*, dengan perubahan nukleotida G menjadi A (c.3598G→A) yang menyebabkan perubahan protein glutamin menjadi lysin (p.Glu1200Lys).<sup>13,14</sup>

### 2. *GNPTG*

Temuan keterkaitan gen *GNPTAB* pada gagap memotivasi para peneliti melakukan studi lanjut dan mendapatkan adanya keterkaitan gen lain yaitu *GNPTG* (pada kromosom 16p13.3) dan gen *NAGPA*. Gen *GNPTG* mengkode polipeptida subunit  $\gamma$  (*gamma*) yang bergabung dengan produk dari gen *GNPTAB* untuk membentuk enzim *phosphotransferase*. Enzim tersebut bekerja pada *Lysosomal Enzyme-Targeting Pathway*.<sup>2,13</sup>

Mutasi pada gen *GNPTG* terdapat pada ekson 1, 2, dan 9. Mutasi pada gen *GNPTG* terbanyak pada ekson 2, dengan perubahan nukleotida C menjadi A (c.742C→A) yang menyebabkan perubahan asam amino alanin menjadi glutamin.<sup>14</sup>

### 3. *NAGPA*

Gen selanjutnya yang dikaitkan dengan gagap yaitu gen *NAGPA* (pada kromosom 16p13.3). *NAGPA* mengkode enzim *N-acetylglucosamine-1-phosphodiester  $\alpha$ -N-acetylglucosaminidase*. Mutasi pada gen *NAGPA* terdapat pada ekson 2, 6, dan 10.<sup>14</sup> Penelitian pada subyek *North American-British*, mutasi terbanyak ditemukan pada ekson 6 gen *NAGPA*, yang merupakan mutasi *missense* dimana nukleotida C berubah menjadi T (c.982C→T) yang menyebabkan perubahan protein arginin menjadi sistein (p.Arg328Cys).<sup>14</sup>

#### 4. *AP4E1*

Kasus gagap menunjukkan beberapa varian *loss-of-function* pada gen *AP4E*. Gen *AP4E1* (terletak pada kromosom 15q21.2) mengkode *Adaptor Related Protein Complex 4 Subunit Epsilon 1*. Pada gagap, diduga gen *AP4E1* ini mengalami berbagai macam mutasi seperti delesi, *frameshift*, *nonsense*, dan varian *splice site*.<sup>13</sup>

#### 5. *SLC6A3*

Gen *SLC6A3* (*Solute Carrier Family 6 Member 3*) terletak pada kromosom 5p15.3 yang berperan dalam memberikan instruksi untuk menghasilkan protein *Dopamine Transporter* (DAT).<sup>16</sup> Fungsi DAT adalah untuk mengangkut *neurotransmitter* dopamin ke reseptor. Dopamin adalah *neurotransmitter* yang memberi sinyal dari satu neuron ke neuron

lainnya. Dopamin memiliki banyak fungsi dalam kognisi, motivasi, perilaku dan dalam mengontrol gerakan. Terdapat hipotesis bahwa penderita gagap menunjukkan kelebihan *neurotransmitter* dopamin di otak.<sup>16</sup>

#### 6. *DRD2*

Gen *DRD2* (*Dopamine Receptor D2*) terletak pada kromosom 11q23 yang berfungsi membentuk reseptor yang disebut reseptor *Dopamine D2* (*DRD2*) yang berfungsi sebagai reseptor dari pelepasan dopamin oleh transporter *dopamine*. Gen *DRD2* juga berfungsi untuk mengatur sintesis, penyimpanan, dan pelepasan *neurotransmitter* dopamin.<sup>17</sup> Polimorfisme gen *DRD2* dikaitkan dengan kerentanan terhadap terjadinya gangguan berbicara, terutama gangguan pada alel C rs6277. Mutasi pada gen *SLC6A3* dan *DRD2* dipercaya mempengaruhi proses pensinyalan dopamin sehingga menyebabkan gagap. Namun peran gen *DRD2* dan *SLC6A3* dalam patogenesis gangguan berbicara pada penderita gagap harus diselidiki lebih lanjut pada populasi yang lebih besar.<sup>16</sup>

#### 7. *CYP17 dan CYP19*

Gen *CYP17* (*Cytochrome P450 Family 17*) dan *CYP19* (*Cytochrome P450 Family 19*) berada pada kromosom 10q24.3.<sup>18</sup> Mutasi pada gen *CYP17* dan *CYP19* akan mempengaruhi *Steroid Metabolism Pathway* yang mengakibatkan

peningkatan produksi testosteron dan dihidrotesteron (DHT). Mohammadi *et al.* (2017)<sup>19</sup> pada penelitiannya melaporkan kadar serum testosteron, *Dehydrotestosterone* (DHT) dan estradiol pada penderita gagap lebih tinggi dibandingkan dengan *non-gagap*, dan terdapat korelasi antara kadar testosteron, *Dehydroepiandrosterone* (DHEA), dan kortisol terhadap tingkat keparahan gagap.<sup>19</sup>

### 8. Gen-Gen lain

Kang & Drayna (2011) yang mengidentifikasi satu keluarga yang menderita gagap di Pakistan melaporkan

bukti kuat adanya lokus pada kromosom 3 yang berkaitan dengan gagap, sehingga diprediksikan terdapat gen yang menjadi penyebab terjadinya gagap di lokus kromosom 3 tersebut.<sup>2</sup>

Sampai saat ini banyak peneliti masih melakukan studi untuk mencari gen lain yang memiliki bukti kuat menjadi penyebab terjadinya gagap. Tujuan ditemukan gen lain yang berhubungan dengan gagap adalah untuk mengetahui dan mengidentifikasi gen yang menjadi penyebab mendasar terjadinya gagap.

Gen yang terlibat pada kejadian gagap dijabarkan pada Tabel 1.

**Tabel 1** Gen-gen yang bermutasi pada kasus gagap, letaknya pada kromosom, dan perubahan asam amino

No	Gen	Kromosom	Perubahan Asam Amino	Referensi
1.	<i>GNPTAB</i>	12 ekson 9	p.Ser321Gly	(Kang, 2010) <sup>14</sup>
		12 ekson 11	p.Ala455Ser	(Kang, 2010) <sup>14</sup>
		12 ekson 13	p.Phe624Leu	(Kang, 2010) <sup>14</sup>
		12 ekson 19	p.Glu1200Lys	(Kang, 2010) <sup>14</sup>
2.	<i>GNPTG</i>	16p.33 ekson 1	p.Leu5_Arg7dup	(Kang, 2010) <sup>14</sup>
		16p.33 ekson 2	p.Ala25Glu	(Kang, 2010) <sup>14</sup>
		16p.33 ekson 9	p.Leu230Val	(Kang, 2010) <sup>14</sup>
3.	<i>NAGPA</i>	16p.33 ekson 2	p.His84Gln	(Kang, 2010) <sup>14</sup>
		16.33 ekson 6	p.Arg328Cys	(Kang, 2010)
		16.33 ekson 10	p.Phe513SerfsX113	(Kang, 2010)
4.	<i>AP4E1</i>	15q21.2		(Frigerio-Domingues & Drayna, 2017) <sup>13</sup>
5.	<i>SLC6A3</i>	5p15.3		(Lan <i>et al.</i> , 2009) <sup>16</sup>
6.	<i>DRD2</i>	11q23		(Lan <i>et al.</i> , 2009) <sup>16</sup>
7.	<i>CYP17</i>	10q24.3		(Chace <i>et al.</i> , 2012) <sup>18</sup>
8.	<i>CYP19</i>	10q24.3		(Chace <i>et al.</i> , 2012) <sup>18</sup>
9.	Gen lain	3 dan 16		(Raza <i>et al.</i> , 2010) <sup>20</sup> (Raza <i>et al.</i> , 2012) <sup>21</sup>

Dikutip dari: (Frigerio-Domingues & Drayna, 2017)<sup>13</sup>; (Kang, 2010)<sup>14</sup>; (Lan *et al.*, 2009)<sup>16</sup>; (Chace *et al.*, 2012)<sup>18</sup>; (Raza *et al.*, 2010)<sup>20</sup>; (Raza *et al.*, 2012)<sup>21</sup>

Secara keseluruhan, gagap lebih banyak diderita oleh kembar monozigot (identik) dibandingkan dengan kembar dizigot (*fraternal*) yang menunjukkan faktor genetik berperan lebih besar. Akan tetapi, apabila gagap sepenuhnya disebabkan oleh faktor genetik, maka pada anak kembar monozigot yang menderita gagap, kembarannya yang lainnya juga pasti menderita hal yang sama. Sebaliknya, pada kenyatannya tidak demikian sehingga diduga ada faktor-faktor lain yang menyebabkan tidak semua anak kembar identik menderita gagap.<sup>22</sup> Penelitian di Jepang menunjukkan persentase gagap pada kembar monozigot sebesar 52%, sedangkan pada dizigot sebesar 12%, sedangkan penelitian di Netherland, menunjukkan gagap pada kembar monozigot sebesar 57% dan 31% pada dizigot.<sup>6</sup>

Meskipun gen gagap terdapat pada kromosom otosom, yang berarti laki-laki dan perempuan memiliki risiko sama besar untuk menderita gagap, ternyata pada berbagai penelitian, didapatkan gagap lebih banyak diderita oleh laki-laki dibandingkan dengan perempuan yaitu dengan rasio 4 : 1 disegala usia, dengan rasio bervariasi. Untuk kelompok anak berusia 2-10 tahun yaitu 3 : 1, kelompok remaja berusia 11 - 20 tahun dengan rasio 4 : 1, kelompok dewasa berusia 21 - 49 tahun dengan rasio 2,2 : 1, dan kelompok

dewasa-tua berusia di atas 50 tahun dengan rasio 1,4 : 1.<sup>23</sup>

## B. FAKTOR RISIKO GAGAP

Hormon seks seperti androgen telah diduga menjadi etiologi penyebab terjadinya gagap. Testosteron adalah salah satu jenis hormon androgen yang paling aktif dan paling dominan pada laki-laki yang disekresikan di testis dan kelenjar adrenal. Hormon testosteron berperan dalam aktivitas seksual, libido, sosial, perilaku, fungsi kognitif, dan pengaturan tidur. Terdapat penelitian yang mendukung bahwa hormon testosteron memiliki peran penting dalam gangguan kecemasan<sup>25</sup>. Pada penderita gagap diketahui bahwa terdapat bukti hubungan yang positif antara kecemasan dengan tingkat keparahan gagap, sehingga hal tersebut yang menyebabkan laki-laki lebih banyak menderita gagap dibandingkan dengan perempuan.<sup>26</sup>

Para peneliti telah meningkatkan fokus pada memahami proses epigenetik, termasuk pada kasus gagap. Epigenetik mengacu pada bagaimana gen diekspresikan, termasuk waktu dan intensitas ekspresinya. Fenotip (gagap atau tidak) merupakan interaksi antara genetik dan faktor lingkungan. Epigenetik dipengaruhi oleh faktor lingkungan sehingga proses epigenetik menjembatani antara gen dan faktor lingkungan. Di masa

yang akan datang, penelitian mengenai dasar genetik atau epigenetik dari gagap akan berfokus tidak hanya pada gen yang diwariskan antar generasi dalam satu keluarga, tetapi juga bagaimana proses epigenetik yang dipengaruhi oleh faktor lingkungan, berkontribusi pada tingginya kemungkinan munculnya gagap yang menetap (persisten).<sup>24</sup>

Pada penelitian yang mengevaluasi kadar testosteron dari 50 anak-anak berusia 7-12 tahun dengan rincian 8 perempuan dan 42 laki-laki yang didiagnosis gagap, ditemukan bahwa kadar testosteron pada anak-anak yang menderita gagap lebih tinggi dibandingkan dengan anak-anak berusia sama yang fasih berbicara. Hal tersebut menunjukkan kadar testosteron berperan pada etiologi terjadinya gagap dan memegang kendali terhadap tingkat keparahannya<sup>25</sup>. Paparan testosteron yang berlebihan pada hemisfer kanan akan menghambat perkembangan hemisfer kiri. Hemisfer kiri adalah bagian otak yang aktif dan memiliki fungsi saat berbahasa dan berbicara, sehingga lambatnya perkembangan dari hemisfer kiri akan menyebabkan gangguan berbahasa dan berbicara. Hal tersebut dapat menyebabkan terjadinya gagap di kemudian hari.<sup>19</sup>

## KESIMPULAN

Gen yang mengalami mutasi pada gagap antara lain *GNPTAB* (kromosom

12q ekson 9, 11, 13, dan 19), *GNPTG* (kromosom 16p3.3 ekson 2 dan 9), *NAGPA* (kromosom 16p13.3 ekson 2, 6 dan 10), *AP4E1* (kromosom 15q21.2), *SLC6A3* (kromosom 5p15.3), *DRD2* (kromosom 11q23), *CYP17*, dan *CYP19* (kromosom 10q24.3). Mutasi pada gen *SLC6A3* (kromosom 5p15.3) dan *DRD2* (kromosom 11q23) masih membutuhkan penelitian lebih lanjut

Mutasi yang terjadi berupa mutasi *missense* (gen *GNPTAB*, *GNPTG*, *NAGPA*); mutasi *frameshift* (gen *NAGPA*, *AP4E1*); delesi, mutasi *nonsense* dan varian *splice site* (gen *NAGPA*). Selain genetik, terdapat faktor lain sebagai penyebab terjadinya gagap atau memperberat gagap yaitu faktor nongenetik antara lain jenis kelamin dan hormon androgen.

Diperlukan penelitian untuk mengetahui gen yang mengalami mutasi pada kasus gagap di Indonesia, termasuk faktor-faktor yang memengaruhi ekspresi gen tersebut.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulisan artikel ini tidak memiliki konflik kepentingan.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dr. Erny, dr., SpA(K) yang telah memberikan saran-saran dalam penulisan artikel ilmiah ini.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Perez HR, Stoeckle JH. Stuttering: Clinical and research update. *Can Fam Physician* [Internet]. 2016;62(6):479–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27303004><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4907555>
2. Kang C, Drayna D. Genetics of speech and language disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2011;12:145–64.
3. Sari H, Gökdağ H. An analysis of difficulties of children with stuttering enrolled in Turkish primary inclusive classes who encounter in academic and social activities: From their perspectives. *J Educ Pract* [Internet]. 2017;8(2):31–43. Available from: [www.asha.org](http://www.asha.org)
4. Smith A, Weber C. Childhood Stuttering: Where Are We and Where Are We Going? *Semin Speech Lang*. 2016;37(4):291–7.
5. Nouri N, Nouri N, Abdali H, Shafie M, Karimi H. Stuttering: Genetic updates and a case report. *Adv Biomed Res*. 2012;1(1):14.
6. Abou Ella M, Saleh M, Habil I, El Sawy M, El Assal L. Prevalence of stuttering in primary school children in Cairo-Egypt. *Int J Speech Lang Pathol*. 2015;17(4):367–72.
7. Oliveira CMC, Nogueira PR. Prevalence of risk factors for stuttering among boys: analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2014;132(3):152-7.
8. Smith A, Weber C. How stuttering develops: The multifactorial dynamic pathways theory. *J Speech, Lang Hear Res*. 2017;60(9):2483–505.
9. Felsenfeld S, Kirk KM, Zhu G, Statham DJ, Neale MC, Martin NG. A study of the genetic and environmental etiology of stuttering in a selected twin sample. *Behav Genet*. 2000;30(5):359–66.
10. Ajdacic-Gross V, Vetter S, Müller M, Kawohl W, Frey F, Lupi G, et al. Risk factors for stuttering: A secondary analysis of a large data base. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;260(4):279–86.
11. Riaz N, Steinberg S, Ahmad J, Pluzhnikov A, Riazuddin S, Cox NJ, et al. Genomewide significant linkage to stuttering on chromosome 12. *Am J Hum Genet*. 2005;76(4):647–51.
12. Drayna D, Kang C. Genetic approaches to understanding the causes of stuttering: the current evidence. *J Neurodevelop Disord*. 2011;3(4):374-80.
13. Frigerio-Domingues, C. and Drayna, D. Genetic contributions to stuttering: the current evidence. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*,

- 2017;5(2):95-102.
14. Kang C, Riazuddin S, Mundorff J, Krasnewich D, Friedman P, Mullikin JC, et al. Mutations in the Lysosomal enzyme-targeting Pathway and Persistent Stuttering. *N Engl J Med*. 2010;362(8):677–3685.
  15. NCBI SLC6A3 Gene: Solute Carrier Family 6 Member 3 [*Homo Sapiens*(Human)]. ncbi.nlm.nih.gov. <update 20 Pebruari 2022 ; sitasi 11 Maret 2022>. from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6531>.
  16. Lan J, Song M, Pan C, Zhuang G, Wang Y, Ma W, et al. Association between dopaminergic genes (SLC6A3 and DRD2) and stuttering among Han Chinese. *J Hum Genet*. 2009;54(8):457–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jhg.2009.60>
  17. Doehring, A., Kirchof, A. and Lötsch, J. (2009) ‘Genetic diagnostics of functional variants of the human dopamine D2 receptor gene’, *Plastic Surgical Nursing*, 19(5), pp. 259–268. doi:10.1097/YPG.0b013e32832d0941.
  18. Chace, C., Pang, Deborah, Weng, C., Temkin, A., Lax, S., Silverman, W., Zigman, W., Ferin, M., Lee, JH., Tycko, B., Schupf, N. (2012). Variants in CYP17 and CYP19 Cytochrome P450 Genes are Associated with Onset of Alzheimer's Disease in Women with Down Syndrome. NIH publisher. 28(3), pp.1-8. doi:10.3233/JAD-2011-110860
  19. Mohammadi H, Joghataei MT, Rahimi Z, Faghihi F, Khazaie H, Farhangdoost H, et al. Sex steroid hormones and sex hormone binding globulin levels, CYP17 MSP AI (-34 T:C) and CYP19 codon 39 (Trp:Arg) variants in children with developmental stuttering. *Brain and Language*. 2017;175(February):47–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandl.2017.09.004>
  20. Raza, MH., Riazuddin, S., Drayna, D. (2010). Identification of an Autosomal Recessive Stuttering Locus on Chromosome 3q13.2-3q13.33. *Springer*. 128(2). pp.461-463. DOI 10.1007/s00439-010-0871-y
  21. Raza, MH., Amjad, R., Riazuddin, S., Drayna, D. (2012). Studies in a Consanguineous Family Reveal a Novel Locus for Stuttering on Chromosome 16q. *Springer*. 131(4), pp.311-313. DOI 10.1007/s00439-011-1134-2
  22. Rautakoski P, Hannus T, Simberg S, Sandnabba NK, Santtila P. Genetic and environmental effects on stuttering: A twin study from Finland. *J Fluency Disord*. 2012;37(3):202–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfludis.2011.12.003>
  23. Nang, C. Hersh, D., Milton, K., Lau,

- SR. (2018) 'The Impact of Stuttering on Development of Self-Identity, Relationships, and Quality of Life in Women who Stutter', *American Journal of Speech-Language Pathology*, 27(3S), pp. 1244–1258. DOI: 10.1044/2018\_AJSLP-ODC11-17-0201
24. Smith, A. and Weber, C. (2016) 'Childhood Stuttering: Where Are We and Where Are We Going?', *Seminars in Speech and Language*, 37(4), pp. 291–297. doi: 10.1055/s-0036-1587703.
25. Selçuk EB, Erbay LG, Özcan ÖÖ, Kartalçı Ş, Batcıo Ğ Lu K. Testosterone levels of children with a diagnosis of developmental stuttering. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:793–8.
26. Nnamani, A. Akabogu, J., Otu, MS., Okuha, E., Bethels, AC., Omile, JC., Obiezu, MN., Dike, AE., Ike, CV., Iyekekpolo, OM. (2019) 'Cognitive behaviour language therapy for speech anxiety among stuttering school adolescents', *Journal of International Medical Research*, 47(7), pp. 3109–3114. doi: 10.1177/0300060519853387.
27. Montag C, Bleek B, Breuer S, Prüss H, Richardt K, Cook S, et al. Prenatal testosterone and stuttering. *Early Hum Dev*. 2015;91(1):43–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.11.003>