

**MUTASI GENETIK DAN MEKANISME ENZIMATIK PADA KASUS
*STUTTERING: LITERATURE REVIEW***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Komang Ari Bagus Suastika

NPM: 18700056

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS WIJAYA KUSUMA SURABAYA**

2021

HALAMAN PERSETUJUAN

SKRIPSI

**MUTASI GENETIK DAN MEKANISME ENZIMATIK PADA KASUS
*STUTTERING: LITERATURE REVIEW***

**Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Guna
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**

Oleh:

Komang Ari Bagus Suastika

NPM: 18700056

Menyetujui Untuk Diuji

Pada tanggal: 16 Desember 2021

Pembimbing,



Dr. drg. Retno Dwi Wulandari, M.Kes.

Penguji



Dr. dr. Erny, Sp.A(K)

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

**MUTASI GENETIK DAN MEKANISME ENZIMATIK PADA KASUS
*STUTTERING: LITERATURE REVIEW***

**Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Guna
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**

Oleh:

Komang Ari Bagus Suastika

NPM: 18700056

Telah diuji pada

Hari: Kamis

Tanggal: 16 Desember 2021

Pembimbing,



Dr. drg. Retno Dwi Wulandari, M.Kes.

Penguji



Dr. dr. Erny, Sp.A(K)

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan berbagai kemudahan untuk menyelesaikan Skripsi dengan judul “Gen – Gen yang Berkaitan dengan Penderita *Stuttering: Literature Review*”. Penyusunan Tugas Akhir ini adalah sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.

Dalam penyusunan Skripsi ini penulis mendapat bantuan dari berbagai pihak, tidak lupa penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada berbagai pihak yang membantu terwujudnya Skripsi ini. Untuk itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Tuhan Yang Maha Esa, yang telah memberikan berbagai kemudahan untuk menyelesaikan Skripsi ini hingga selesai.
2. Yth. Prof. Dr. H. Widodo Ario Kentjono, dr., Sp.THT - KL(K), FICS selaku Rektor Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.
3. Yth. Dr. Suhartati, dr., MS., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.
4. Yth. Dr. drg. Retno Dwi Wulandari, M.Kes., selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak meluangkan waktunya kepada penulis untuk memberikan bimbingan, dukungan, arahan, serta nasihat demi kelancaran dalam penyusunan dan penyelesaian Skripsi ini.
5. Yth. Dr. dr. Erny, Sp.A(K), selaku Penguji Skripsi ini.
6. Yang saya cintai, I Gede Sutama dan Ni Nengah Dasning selaku kedua orang tua penulis, dan Luh Ayu Utami Dewi serta dr. Kadek Adi Sudarmika selaku saudara kandung penulis, yang selalu memberikan dukungan dan doa kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan Skripsi ini.

7. Kepada semua teman dan sahabat saya yang telah mendukung dan memberi semangat serta bersedia mendengarkan keluh kesah penulis selama penyusunan skripsi ini.
8. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan Skripsi ini, tidak mungkin penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa penyusunan Skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan segala masukan demi memperbaiki kekurangan dalam penyusunan Skripsi, sehingga Skripsi ini dapat lebih baik lagi.

Denpasar, 8 Desember 2021



Penulis

ABSTRAK

Gagap (*stuttering*) adalah suatu gangguan dalam hal 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-gen tersebut merupakan faktor risiko gagap di kemudian hari. Studi Pustaka ini akan membahas mutasi genetik pada gagap dalam 4 bagian: (a) klasifikasi (b) prevalensi (c) patofisiologi dan (e) etiologi. Sebagai kesimpulan, pada penderita gagap, gen-gen yang mengalami mutasi, yaitu gen *GNPTAB* (kromosom 12q), *GNPTG* (kromosom 16p13.3), *NAGPA* (kromosom 16p.13.3), *AP4E1* (kromosom 15q21.2), gen *SLC6A3* (kromosom 5p15.3) dan *DRD2* (kromosom 15q23), gen *CYP17* dan *CYP19*. Dari mutasi pada gen-gen tersebut, yang paling sering ditemukan adalah mutasi pada gen *GNPTAB*, *GNPTG* dan *NAGPA*. Perbedaan mutasi yang ditemukan tergantung perbedaan populasi dan besar sampel yang diteliti. Selain faktor genetik, terdapat faktor non-genetik sebagai faktor risiko gagap.

Kata Kunci: gagap, mutasi, gen

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 (d) etiology. In conclusion, there are genes mutation in individu with stuttering namely 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 dan CYP19. Of these genes, the most frequently found are mutations in the GNPTAB, GNPTG and NAGPA genes. The differences in mutations found, depend on differences in the population and the size of the sample studied. In addition to genetic factors, there are non-genetic factors as risk factors for stuttering.

Keywords: Stuttering, mutations, genes

DAFTAR ISI

HALAMAN PERSETUJUAN.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
KATA PENGANTAR	iii
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB 1	1
PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian.....	3
BAB II.....	5

TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Genetika.....	5
1. Definisi Genetika	5
2. Sejarah Perkembangan Genetika	7
B. <i>Stuttering</i>	9
1. Definisi <i>Stuttering</i>	9
2. Prevalensi <i>Stuttering</i>	10
3. Patofisiologi <i>Stuttering</i>	11
4. Etiologi <i>Stuttering</i>	12
5. Penelitian terkait Gen pada <i>Stuttering</i>	13
6. Faktor Lingkungan pada <i>Stuttering</i>	14
7. Jenis <i>Stuttering</i>	15
8. Bentuk Gangguan Berbahasa Penderita <i>Stuttering</i>	16
9. Tingkat Keparahan <i>Stuttering</i>	18
10. Terapi untuk <i>Stuttering</i>	20
C. Gen – Gen yang Bermutasi pada Kasus <i>Stuttering</i>	23
1. <i>GNPTAB</i> (<i>N-acetylglucosamine-1-phospate transferase subunit α dan β</i>)..	24
2. <i>GNPTG</i> (<i>N-acetylglucosamine-1-phospate transferase subunit γ</i>)	25

3. <i>NAGPA (N-acetylglucosamine-1-phosphodiester α-N-acetylglucosaminidase)</i>	
26	
4. <i>AP4E1 (Adaptor Related Protein Complex 4 Subunit Epsilon 1)</i>	27
5. <i>SLC6A3 (Solute Carrier Family 6 Member 3)</i>	27
6. <i>DRD2 (Dopamine Receptor D2)</i>	28
7. <i>CYP17 (Cytochrome P450 Family 17) dan CYP19 (Cytochrome P450 Family 19)</i>	29
8. Gen-Gen lain	29
D. Mekanisme Enzimatis	30
1. <i>Lysosomal-Enzyme Targeting Pathway</i>	30
2. <i>Dopaminergic System</i>	32
3. <i>Steroid Metabolism Pathway</i>	33
BAB III	36
METODOLOGI PENELITIAN	36
A. Metode	36
B. Kerangka Teori	37
C. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	39
D. Bagan Alir	40
E. Penjelasan Bagan Alir	41

BAB 4	42
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	42
BAB 5	52
KESIMPULAN DAN SARAN.....	52
A. Kesimpulan.....	52
B. Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54
Lampiran 1: Pernyataan Keaslian Tulisan	60
Lampiran 2: Surat Pernyataan Persetujuan Unggah E-Repository	61
Lampiran 3: Surat Pernyataan Persetujuan Unggah Jurnal.....	62
Lampiran 4: Lembar Konsultasi	63
Lampiran 5: Jurnal	64
Lampiran 6: Cek Plagiasi	74

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1 Lysosomal-Enzyme Targeting Pathway.....	31
Gambar III.1 Kerangka Teori.....	36
Gambar III.2 Tahapan <i>Narative Literature Review</i>	39

DAFTAR TABEL

Tabel II.1 Perkembangan di Bidang Genetika.....	8
Tabel II.2 Survei Prevalensi Stuttering Akhir Abad Ke-19 Sampai Awal Abad Ke-21.....	11
Tabel II.3 Penelitian terkait Faktor Genetik pada <i>Stuttering</i>	14
Tabel III.1 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	39

DAFTAR SINGKATAN

A	: Adenine
ADHD	: <i>Deficit Hyperactive Disorder</i>
AP4E1	: <i>Adaptor Related Protein Complex 4 Subunit Epsilon 1</i>
C	: Cytosine
CBT	: <i>Cognitive Behavior Therapy</i>
CFTR	: <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CYP17	: <i>Cytochrome P450 Family 17</i>
CYP19	: <i>Cytochrome P450 Family 19</i>
DCM	: <i>Demands and Capacities Model</i>
DAT	: <i>Dopamine Transporter</i>
DHEA	: <i>Dehydroepiandrosterone</i>
DHT	: <i>Dehydrotestosterone</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DRD2	: <i>Dopamine Receptor D2</i>
G	: Guanine
Glu1200Lys	: <i>Glutamic acid pada posisi 1200 menjadi lysine</i>
GMV	: <i>Grey Matter Volume</i>
GNPTAB	: <i>N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase subunit α dan β</i>
GNPTG	: <i>N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase subunit γ</i>
HGP	: <i>Human Genome Project</i>
IFG	: <i>Inferior - Frontal gyrus</i>
M6P	: <i>Mannose-6-Phosphate</i>
NAGPA	: <i>N-acetylglucosamine-1-phosphodiester α-N-acetylglucosaminidase</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>

RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
SLC6A3	: <i>Solute Carrier Family 6 Member 3</i>
SMP	: Sekolah Menengah Pertama
SMA	: Sekolah Menengah Atas
SSI-4	: <i>Stuttering Severity Instrument for Children and Adults 4th Edition</i>
T	: Timine
UCE	: <i>Uncovering Enzyme</i>
UDP	: <i>Uridine Diphosphate</i>
UMP	: <i>Uridine Monophosphate</i>