

DISERTASI

**HUBUNGAN AMBANG DENGAR DAN *SIGNAL TO NOISE RATIO*
DPOAE DENGAN EKSPRESI mRNA GEN HSP70-1A
PEKERJA TERPAPAR BISING**

**THE RELATIONSHIP OF HEARING THRESHOLD AND SIGNAL
TO NOISE RATIO DPOAE WITH HSP70-1A GENE mRNA
EXPRESSION IN NOISE EXPOSED WORKERS**



**DIDIT YUDHANTO
C013181019**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

DISERTASI

**HUBUNGAN AMBANG DENGAR DAN SIGNAL TO NOISE RATIO
DPOAE DENGAN EKSPRESI mRNA GEN HSP70-1A
PEKERJA TERPAPAR BISING**

Disusun dan diajukan oleh

**DIDIT YUDHANTO
C013181019**

*Telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Ujian Promosi Doktor dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 11 September 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

Menyetujui

Promotor



Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.THT-BKL, SubSp.NO(K)
NIP. 196202211988032003

Co Promotor

Co Promotor



Prof. dr. Mochammad Hatta, PhD, Sp.MK(K)
NIP. 19570416198503100



Dr. dr. Masvita Gaffar, Sp.THT-BKL, SubSp.Oto(K)
NIP. 196709271999032001

Ketua Program Studi Doktor
Ilmu Kedokteran,

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP.196711031998021001



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes,SpPD-KGH,SpGK,FINASIM
NIP. 196805301996032001

3



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jl. Perintis Kemerdekaan Kampus Tamalanrea Km. 10 Makassar 90245
Telp. (0411) 586010, 585836, 586200 Psw. 2767 Fax. (0411) 586297

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **Didit Yudhanto**
Nomor Pokok : C013181019
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3 Doktor

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulis saya berjudul : **Hubungan Ambang Dengar, *Noise to Signal* Ratio dengan Ekspresi mRNA HSP70-1A**

Adalah karya tulis saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar- benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 29 Januari 2024

Yang menyatakan,



Didit Yudhanto

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan disertasi yang berjudul “Hubungan Ambang Dengar dan *Signal To Noise Ratio* DPOAE dengan Ekspresi mRNA Gen HSP70-1A Pekerja Terpapar Bising”.

Pada kesempatan yang berbahagia ini izinkan saya menghaturkan rasa hormat dan penghargaan yang tak terhingga kepada Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. NO (K) selaku Promotor; Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK (K) selaku Co-Promotor I dan Dr. dr. Masyita Gaffar, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Oto (K) selaku Co-Promotor II, melalui kepakaran beliau masing-masing beliau bersedia meluangkan waktu dengan ikhlas dan penuh kesabaran memberikan bimbingan, saran, serta ide-ide untuk memperluas isi penulisan disertasi ini. Terimakasih sebesar-besarnya juga penulis haturkan kepada tim penguji Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes., Dr. dr. Muhammad Amsyar Akil, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. BE (K), Dr. dr. Syahrijuita, M. Kes, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. K (K) dan Dr. dr. Made Lely Rahayu, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Oto (K) atas masukan, koreksi dan bimbingan yang telah diberikan sehingga disertasi ini menjadi lebih sempurna.

Ucapan terimakasih juga penulis haturkan kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Studi Doktor Universitas Hasanuddin yang telah memfasilitasi proses pendidikan sehingga penulis dapat menyelesaikan Pendidikan Doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, serta kepada Rektor Universitas Mataram yang telah memberikan ijin belajar kepada penulis untuk menempuh dan menyelesaikan Pendidikan Doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terimakasih pula penulis haturkan kepada Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin dan PPDS Ilmu Kesehatan THT-BKL atas bantuan dalam pemeriksaan fisik, DPOAE dan audiometri subjek;

Laboratorium HUMRC dan Laboratorium Biologi Molekular dan Imunologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar atas bantuan serta bimbingan dalam mengerjakan sampel penelitian ini.

Penulis menghaturkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada orang tua Bapak Ramidi, Ibu Suwartini, SPd., Bapak alm. Ir. H. Soedjarwo dan Ibu Hj. Sri Pudji Suhartati, SPd., istri tercinta dr. Triana Dyah Cahyawati, Sp.Rad., M.Sc. dan anak kami Fachrizal Ahmad Haryo Radityo atas dukungan, motivasi, dorongan dan kesabarannya sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi ini. Penulis juga menghaturkan terimakasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan, saran dan bimbingan dalam penulisan disertasi ini. Semoga kebaikan-kebaikan dari semua pihak diatas mendapat keberkahan dan dicatat sebagai amal ibadah oleh Allah SWT.

Penulis menyadari bahwa Disertasi ini masih jauh dari sempurna, namun penulis harapkan Disertasi ini dapat memberikan banyak manfaat baik bagi masyarakat, institusi, dan negara. Oleh karena itu, kritik dan saran sangat penulis harapkan untuk menyempurnakan Disertasi ini.

Makassar, 2 September 2024

Didit Yudhanto

ABSTRAK

DIDIT YUDHANTO. *Hubungan Ambang Dengar dan Signal to Noise Ratio dengan Ekspresi m-RNA Gen HSP-70-1-A pada Pekerja yang Terpapar Bising (dibimbing oleh Eka Savitri, Mochammad Hatta, dan Masyita Gaffar).*

Paparan kebisingan merupakan salah satu risiko bahaya pekerjaan dan menjadi polusi lingkungan pada era industri seperti sekarang ini. Gangguan pendengaran akibat bising (GPAB) telah menjadi kekhawatiran dalam satu abad terakhir. Hal ini disebabkan oleh semakin meningkatnya polusi suara di seluruh dunia. Gangguan pendengaran akibat bising terjadi karena kerusakan di koklea dan mengakibatkan naiknya ambang dengar. Kerentanan GPAB dipengaruhi oleh banyak faktor genetik dan lingkungan. Penelitian ini bertujuan mengetahui perbedaan ekspresi m-RNA gen *HSP-70-1-A* pada pekerja yang terpapar bising dan yang tidak terpapar bising serta hubungan ambang dengar dan *distortion product otoacoustic emission signal to noise ratio* (SNR) dengan ekspresi m-RNA gen *HSP-70-1-A* pada pekerja yang terpapar bising. Penelitian ini menggunakan desain penelitian analitik observasional melalui pendekatan potong lintang (*cross sectional*) dengan pengambilan sampel secara purposif pada pekerja yang terpapar bising di kawasan industri Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia. Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan ekspresi m-RNA gen *HSP-70-1-A* antara pekerja terpapar bising dan tidak terpapar bising secara signifikan ($p < 0,001$). Terdapat hubungan antara ambang dengar dan ekspresi m-RNA *HSP-70-1-A* ($r = 0,647$ telinga kanan dan $r = 0,657$ telinga kiri; $p < 0,001$). Akan tetapi tidak terdapat hubungan antara SNR dan m-RNA gen *HSP 70-1-A* ($r = 0,029$, $p = 0,85$ telinga kanan dan $r = 0,036$ S, $p = 0,816$ telinga kiri).

Kata kunci: Ambang dengar, signal to noise ratio, ekspresi m-RNA, gen *HSP 70-1-A*



ABSTRACT

DIDIT YUDHANTO. *The Relationship between Hearing Threshold and Signal To Noise Ratio and MRNA Expression of HSP70-1A Gene in Noise Exposed Workers* (supervised by Eka Savitri, Mochammad Hatta and Masyita Gaffar)

This study aims at investigating whether there are differences in the mRNA expression of the HSP70-1A gene in the noise-exposed workers and unexposed workers, and the relationship between the hearing threshold and distortion product otoacoustic emission signal to noise ratio (SNR) and the mRNA expression of the HSP70-1A gene in the noise exposed workers. Noise exposure is one of the occupational hazards and pollutions for the environment which is very significant in the current industrial era. A noise-induced hearing loss (NIHL) has become a concern in the last century, this is caused by the increase of the noise pollution throughout the world. The noise-induced hearing loss occurs due to the damage in the cochlea and results in an increase in the hearing threshold. The susceptibility of NIHL is influenced by many genetic and environmental factors. The research used the observational analytical design with the cross-sectional approach. Samples were selected using the purposive sampling technique of the noise-exposed workers in Makassar industrial area, South Sulawesi, Indonesia. The research result indicates that there is the significant difference in the mRNA expression of the HSP70-1A gene of the noise-exposed workers compared with the unexposed workers ($p < 0,001$). There is the relationship between the hearing threshold and mRNA expression of HSP70-1A gene ($r = 0.647$ right ear and $r = 0.657$ left ear, $p < 0.001$), but there is no relationship between SNR and HSP70-1A gene mRNA ($r = 0.029$ left ear $D = 0$ and $r = 0.036$ S. $p = 0.816$)

Key words: hearing threshold, signal to noise ratio, mRNA expression, HSP70-1A gene



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN DISERTASI.....	Error! Bookmark not defined.
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI.....	Error! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR	iii
ABSTRAK	Error! Bookmark not defined.
ABSTRACT.....	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah	9
1.3 Tujuan Penelitian.....	10
1.3.1 Tujuan umum:	10
1.3.2 Tujuan khusus.....	10
1.4 Manfaat Penelitian.....	11
1.4.1 Manfaat Keilmuan.....	11
1.4.2 Manfaat Klinis	11
1.4.3 Manfaat Masyarakat	11
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	12
2.1 Anatomi dan Fisiologi Pendengaran.....	12
2.1.1 Anatomi Telinga.....	12
2.1.2 Fisiologi Pendengaran	15
2.2. Bising.....	21
2.2.1 Definisi Bising	21
2.2.2 Sumber Bising	22
2.2.3 Jenis dan Tingkat Kebisingan	23
2.2.4 Standar Nilai Ambang Batas Kebisingan	24

2.2.5 Faktor yang Mempengaruhi Kebisingan	26
2.2.6 Pengukuran Tingkat Kebisingan	27
2.2.7 Dampak Paparan Bising.....	27
2.3 Gangguan Pendengaran Akibat Bising (GPAB).....	31
2.3.1 Definisi GPAB	31
2.3.2 Patogenesis GPAB	32
2.3.3 Faktor-faktor yang berperan pada GPAB.....	45
2.3.4 Pemeriksaan pendengaran pada GPAB	49
2.4 Gen HSP70-1A dan risiko GPAB.....	55
2.5 Next Generation Sequencing (NGS)	60
2.5.1 Next-Generation Sequencing pada GPAB.....	64
2.6 Kerangka Teori	66
2.7 Kerangka Konseptual	67
2.8 Hipotesis Penelitian	67
2.9 Novelitas.....	67
BAB III BAHAN DAN METODE.....	68
3.1 Rancangan Penelitian	68
3.2 Tempat dan waktu penelitian	68
3.3 Sampel dan cara pengambilan sampel	69
3.4 Jumlah sampel	69
3.5 Kriteria inklusi dan eklusi.....	70
3.5.1 Kriteria inklusi pekerja terpapar bising	70
3.5.2 Kriteria eksklusi pekerja terpapar bising	70
3.5.3 Kriteria inklusi pekerja yang tidak terpapar bising	71
3.5.4 Kriteria eksklusi pekerja yang tidak terpapar bising	71
3.6 Izin Penelitian	71
3.7 Bahan dan cara penelitian.....	71
3.7.1 Bahan	71
3.7.2 Cara pengambilan sampel	72
3.7.3 Cara pemeriksaan audiometri nada murni	73
3.7.4 Cara pemeriksaan <i>otoacoustic emission</i>	74
3.7.5 Prosedur Pengambil Spesimen Darah.....	75

3.7.6 Metode pemeriksaan ekspresi mRNA HSP70-1A.....	76
3.7.7 Protokol Whole Exome Sequencing	82
4.8 Identifikasi Variabel.....	93
4.9 Definisi Operasional Variabel	93
4.10 Analisis Data.....	96
4.11 Alur Penelitian.....	98
4.12 Biaya Penelitian.....	99
BAB IV HASIL PENELITIAN	100
4.1 Karakteristik demografi.....	100
4.2 Perilaku pekerja dalam penggunaan APT	101
4.3 Keluhan pendengaran pekerja terpapar bising.....	102
4.4 Hasil pemeriksaan ambang dengar	103
4.5 Hasil pemeriksaan SNR DPOAE.....	104
4.6 Hasil pemeriksaan ekspresi mRNA gen HSP70-1A	106
4.7 Hubungan ambang dengar dengan ekspresi mRNA gen HSP70-1A	106
4.8 Hubungan SNR DPOAE dengan ekspresi mRNA gen HSP70-1A	107
4.9 Hasil identifikasi varian gen yang berkontribusi pada GPAB	108
BAB V PEMBAHASAN	110
5.1 Karakteristik Demografi dan Perilaku Pekerja	110
5.2 Ekspresi mRNA gen HSP70-1A	113
5.3 Hubungan ambang dengar dengan ekspresi mRNA gen HSP70-1A	116
5.4 Hubungan SNR dengan ekspresi mRNA gen HSP70-1A.....	118
5.5 Identifikasi varian yang berkontribusi pada GPAB	122
5.6 Kelemahan penelitian.....	126
BAB VI KESIMPULAN	127
6.1 Kesimpulan.....	127
6.2 Saran.....	127
DAFTAR PUSTAKA	129
LAMPIRAN.....	140

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Koklea	13
Gambar 2.2 Organon corti	14
Gambar 2.3 Fisiologi Pendengaran	16
Gambar 2.4 Jaras pendengaran	21
Gambar 2.5 Gen yang rentan GPAB pada sel rambut koklea	42
Gambar 2.6 Notasi Audiogram.....	50
Gambar 2.7 Instrumentasi dan contoh DPOAE	53
Gambar 2.8 Instrumen OAEs.....	54
Gambar 2.9 Struktur dan siklus fungsional Hsp70s	56
Gambar 2.10 Peran HSP70	57
Gambar 2.11 Skema pengerjaan NGS	62
Gambar 2.12 Sequencing by Sythesis Process	63
Gambar 2.13 Kerangka Teori Penelitiaan	66
Gambar 2.14 Kerangka konseptual penelitian	67
Gambar 3.1 Prosedur pemeriksaan WES	82
Gambar 3.2 Preparasi DNA	87
Gambar 3.3 Flowscell	92
Gambar 3.4 Alur Penelitian	98
Gambar 4.1 Audiogram pekerja terpapar dan tidak terpapar bising	104

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Nilai Ambang Kebisingan.....	25
Tabel 2.2 Paparan bising yang diizinkan	26
Tabel 2.3 Ringkasan gen yang rentan terhadap GPAB dan lokusnya	43
Tabel 3.1 Syarat dan stabilitas spesimen	76
Tabel 3.2 Ketentuan Penggunaan <i>DNB Loader</i>	91
Tabel 3.3 Volume ssDNA Library.....	91
Tabel 3.4 Gangguan pendengaran berdasar kriteria WHO	95
Tabel 4.1 Karakteristik demografi subjek penelitian	100
Tabel 4.2 Karakteristik perilaku kerja pekerja terpapar bising	102
Tabel 4.3 Karakteristik keluhan pendengaran pekerja yang terpapar bising	102
Tabel 4.4 Hasil pemeriksaan ambang dengar	103
Tabel 4.5 Hasil pemeriksaan <i>Signal-to-noise ratios</i> (SNR) DPOAE	105
Tabel 4.6 Ekspresi mRNA Gen HSP70-1A.....	106
Tabel 4.7 Korelasi nilai ambang dengar dengan ekspresi mRNA Gen HSP70-1A.....	106
Tabel 4.8 Hubungan SNR DPOAE dengan HSP70-1A pada pada tiap-tiap frekuensi	107
Tabel 4.9 Ambang dengar subjek yang dilakukan pemeriksaan WES ...	108
Tabel 4.10 Data interpretasi varian	109
Tabel 5.1 Lokus genetik GJB2 yang dicurigai berperan pada NIHL	124

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Ethical Clearance	140
Lampiran 2. Hasil pemeriksaan Subjek dan RT-PCR	141
Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian	146
Lampiran 4. Informed Consent dan kuesioner	150
Lampiran 5. Hasil data statistik	156

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang dan Singkatan	Arti Lambang dan Singkatan
Δ Ct	<i>Delta cycle threshold</i>
AC	<i>Air conduction</i>
AD	<i>Auris Dextra</i>
APT	<i>Alat pelindung telinga</i>
AS	<i>Auris Sinistra</i>
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
ATP2PB	<i>ATPase plasma membrane Ca²⁺ transporting</i>
BC	<i>Bone conduction</i>
CAT	<i>Catalase</i>
CCL2	<i>C-C motif ligand 2</i>
CDH23	<i>Cadherin</i>
COX	<i>Cyclooxygenase</i>
dB	<i>decibel</i>
dBA	<i>A-weighted decibe</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DNB	<i>Deoxyribonucleic acid nanoball</i>
DPOAE	<i>Distortion product otoacoustic emissions</i>
EDTA	<i>Ethylen diamine tetra acetat</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ERK2	<i>Extracellular signal-regulated kinase 2</i>
GAPDH	<i>Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase</i>
gDNA	<i>Genomic deoxyribonucleic acid</i>
GJB2	<i>Gap junction protein beta 2</i>
GLAST	<i>Glutamate-aspartate transporter</i>
GPAB	<i>Gangguan pendengaran akibat bising</i>
GPX1	<i>Glutathione peroxidase 1</i>
GRM7	<i>Glutamate Metabotropic Receptor 7</i>
GSTM1	<i>Glutathione S-transferase Mu 1</i>
GuSC	<i>Guanidium thiocyanate</i>
HO-1	<i>Heme oxygenase 1</i>
Hsf1	<i>Heat shock transcription factor 1</i>
HSP70	<i>Heat shock protein 70</i>
HSP70-1A	<i>Heat shock protein 70 member 1A</i>
HSPA1A	<i>Heat shock protein family A (Hsp70) member 1A</i>
HSPA1B	<i>Heat shock protein family A (Hsp70) member 1B</i>
HSPA1L	<i>Heat shock protein family A (Hsp70) member 1 like</i>
HSR	<i>Heat shock response</i>
IL	<i>Interleukin</i>
KCNE1	<i>Kalium voltage-gated channel subfamily E 1</i>
MDA	<i>malondialdehyde</i>
MET	<i>Mechanoelectrical transduction</i>
mV	<i>Millivolts</i>
NF- κ B	<i>Nuclear factor kappa-B</i>
NGS	<i>Next-generation sequencing</i>
NIHL	<i>Noise-induced hearing loss</i>
NIOSH	<i>National Institute for Occupational Safety and Health</i>
NLRP3	<i>NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3</i>
NOCTH1	<i>Notch receptor 1</i>
OAE	<i>Otoacoustic emissions</i>
OMIM	<i>Online mendelian inheritance in man</i>
OSHA	<i>Occupational Safety and Health Administration</i>
PCDH15	<i>Protocadherin 15</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>

PGE2	<i>Prostaglandin E2</i>
PMCA2	<i>Plasma membrane calcium ATPase2</i>
PTA	<i>Pure tone audiometry</i>
PTS	<i>Permanent threshold shift</i>
qPCR	<i>Quantitative polymerase chain reaction</i>
qRT-PCR	<i>Quantitative real time-polymerase chain reaction</i>
RNS	<i>Reactive nitrogen species</i>
rs	<i>Reference single nucleotide polymorphisms</i>
RT-PCR	<i>Real time-polymerase chain reaction</i>
SFOAEs	<i>Stimulus-frequency otoacoustic emissions</i>
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>
SNR	<i>Signal-to-noise ratios</i>
SOD1	<i>Superoxide dismutase 1</i>
SPL	<i>sound pressure level</i>
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor-alpha</i>
TEOAEs	<i>Transient evoked otoacoustic emissions</i>
TLR	<i>Toll-like receptors</i>
TTS	<i>Temporary threshold shift</i>
VUS	<i>Variant of Uncertain Significance</i>
WES	<i>whole-genome sequencing</i>
WGS	<i>Whole-exome sequencing</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Paparan kebisingan merupakan salah satu risiko bahaya pekerjaan dan menjadi polusi bagi lingkungan yang sangat bermakna di era industri seperti sekarang ini. Gangguan pendengaran akibat bising (GPAB) atau *noise-induced hearing loss* (NIHL) telah menjadi keawatiran dalam satu abad terakhir, hal ini disebabkan oleh semakin meningkatnya polusi suara di seluruh dunia. Peningkatan polusi suara tersebut karena berbagai faktor yaitu pertumbuhan jumlah penduduk, industrialisasi yang semakin meluas, kendaraan bermotor yang semakin banyak, dan banyaknya aktivitas rekreasi (Priya & Hohman, 2023).

Di Amerika Serikat (AS), gangguan pendengaran adalah kondisi kesehatan fisik kronis paling umum ketiga di antara orang dewasa, setelah tekanan darah tinggi dan radang sendi. Sekitar lebih dari 30 juta pekerja terpapar kebisingan berbahaya. Selain itu, prevalensi GPAB adalah 24,4% di antara orang dewasa AS berusia 20-69 tahun, menurut Survei Pemeriksaan Kesehatan dan Gizi Nasional 2011-2012. Badan Eropa untuk Keselamatan dan Kesehatan di Tempat Kerja memperkirakan bahwa 25–33% tenaga kerja di Eropa terpapar kebisingan tingkat tinggi setidaknya selama satu seperempat dari waktu kerja mereka (WHO, 2021). Sebelum tahun 2010, 20% atau lebih penduduk di negara-negara Asia dilaporkan menderita GPAB; tingkat

ini setinggi 89% di antara individu dalam pekerjaan tertentu (Metidieri *et al.*, 2013).

Paparan kebisingan yang berkepanjangan meningkatkan risiko GPAB, sebagaimana dinyatakan dalam penelitian bahwa paparan kebisingan sebesar 89,2 dBA selama 8 jam sehari menyebabkan GPAB pada pekerja (Jabbari *et al.*, 2016). *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) menyebutkan pentingnya penggunaan alat pelindung pendengaran bagi pekerja yang terpapar kebisingan yang sama atau melebihi batas 85 dBA selama 8 jam atau lebih setiap hari (OSHA, 2002). Bising dengan intensitas 85-120 dB dalam jangka waktu yang lama mengakibatkan degenerasi organ korti yang menetap dan menyebabkan *sensorineural hearing loss* (SNHL).

Program konservasi pendengaran terutama diagnosis dini sebelum terjadi gangguan pendengaran menjadi sangat penting (Bashiruddin and Soetirto, 2007). Penelitian skrining gangguan dengar pada pekerja pabrik tekstil di Bandung dengan menggunakan audiometri nada murni, hasil penelitian menunjukkan prevalensi gangguan dengar pada laki-laki 68,1 % dibanding perempuan 37,2 %. Jenis gangguan dengar terbanyak adalah gangguan pendengaran akibat bising tipe sensorineural 32% (Dewi *et al.*, 2012).

Diagnosis GPAB biasanya didasarkan pada perbandingan audiogram dari waktu ke waktu, seperti yang direkomendasikan oleh OSHA dan Departemen Pertahanan AS (2019). Audiogram yang diperoleh pada waktu tertentu setelah paparan kebisingan dimulai

dibandingkan dengan audiogram dasar sebelumnya. Didiagnosis sebagai GPAB jika terdapat perubahan ambang pendengaran relatif terhadap audiogram dasar rata-rata 10 dB atau lebih pada 2000, 3000, dan 4000 Hz di kedua telinga (OSHA, 2002; Batchelor, 2020). Selain menggunakan pemeriksaan audiometri GPAB diperiksa dengan penilaian *distortion product otoacoustic emissions* (DPOAE) yang menghasilkan *signal-to-noise ratios* (SNR) dengan menghitung perbedaan antara intensitas *otoacoustic emissions* OAE dan tingkat kebisingan di basis. Dengan menganalisis *otoacoustic emissions* (OAE), kerusakan telinga bagian dalam dapat ditentukan. Sebagai tanda aktivitas sensorik sel rambut luar koklea, interaksi OAE merupakan emisi akustik yang dihasilkan oleh getaran aktif elektro-motil sel (Zimatore, Stanzial and Patrizia, 2013). Hasil signal to noise ratio (SNR) digunakan sebagai indikator untuk menilai kerusakan telinga bagian dalam pada kejadian gangguan pendengaran (Wu *et al.*, 2018). Penelitian yang dilakukan oleh Emre Soylemez dan Banu Mujdeci di Turkey hasil pemeriksaan DPOAE pada 3 dan 4 kHz pada kelompok pekerja secara signifikan lebih rendah daripada kelompok kontrol ($p < 0.05$). DPOAE dapat digunakan sebagai tes skrining dalam praktik rutin untuk diagnosis dini kerusakan koklea minimal (Soylemez and Mujdeci, 2021). Pada penelitian di PT. Panca Tunggal Jaya Semarang dengan OAE tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna antara lamanya paparan bising (≤ 5 tahun dan > 5 tahun) terhadap gangguan pendengaran dan angka kejadian gangguan pendengaran

adalah sama, yaitu masing-masing sebanyak 20 sampel (95,2%) (Elfiza and Marliyawati, 2017).

Patogenesis gangguan pendengaran akibat kebisingan merupakan mekanisme seluler dimana terjadi kerusakan mekanis yang menyebabkan hilangnya sel-sel rambut koklea secara struktural dan fungsional secara efektif serta gangguan aktivitas metabolisme (Chang *et al.*, 2011; Kurabi *et al.*, 2017), dimana paparan kebisingan dapat menyebabkan kerusakan telinga bagian dalam baik bersifat sementara. atau perubahan permanen pada ambang pendengaran (Le *et al.*, 2017). Peristiwa ini juga menyebabkan gangguan molekuler, yaitu perubahan yang terjadi pada sel rambut, saraf pendengaran, dan struktur lain di koklea. Lonjakan Ca^{2+} yang berlebihan dalam sel dapat memicu akumulasi *reactive oxygen species* (ROS) dan merangsang aktivasi jalur sinyal apoptosis sel dan kerusakan sel (Kurabi *et al.*, 2017). Hal ini menyebabkan koklea melindungi dirinya dengan respons sitoprotektif melalui ekspresi molekul pendamping Heat Shock Protein 70 (HSP70) dari gen *heat shock transcription factor 1* (Hsf1), subkelompok keluarga HSP dengan berat molekul 70 kDa (Ghazaei, 2017). HSP pertama kali ditemukan oleh Ritossa pada tahun 1962 di kelenjar ludah larva *Drosophila melanogaster* untuk mempertahankan homeostasis eukariotik dan prokariotik (Ghazaei, 2017) pada tingkat sel ketika ditemukan sinyal stres, seperti kebisingan yang berlebihan (Hassan, Hosny and Soliman, 2010; Ikwegbue *et al.*, 2018; Masser *et al.*, 2019). Sedangkan molekul HSP70 ekstraseluler mengaktifkan produksi sitokin

proinflamasi sebagai sinyal stres pada sistem imun bawaan dan didapat, guna menghindari kerusakan sel (Tukaj, 2020). Terdapat penelitian yang membuktikan bahwa mutasi haplotipe HSP70 dapat mempengaruhi kerentanan seseorang terhadap GPAB (Chang *et al.*, 2011) dengan tetap mempertimbangkan faktor individu seperti kebiasaan merokok dan tekanan darah tinggi (Ahsan and Waheed, 2020). HSP70 sebagai penanda stres seluler dapat diidentifikasi dari kadarnya dalam darah dan ekspresinya dalam koklea (Qu *et al.*, 2015).

Gen *heat shock protein* (HSP) dapat diekspresikan secara berlebihan di telinga bagian dalam melalui stimulasi seperti stres fisiologis, obat ototoksik, suhu tinggi, dan kebisingan. Famili HSP70 manusia terdiri dari tiga gen: HSP70-1A (HSPA1A; OMIM:140550), HSP70-2 (HSPA1B; OMIM:603012) dan HSP70-hom (HSPA1L; OMIM:140559). Gen HSP70-1A dan HSP70-2 mengkode produk protein identik dari 641 asam amino. Gen HSPA1A atau HSP70-1A adalah gen *Heat Shock Response* (HSR) yang paling banyak dipelajari, karena ekspresinya yang tinggi pada sel mamalia dalam kondisi stres. Kerentanan GPAB dipengaruhi oleh banyak faktor genetik dan lingkungan; khususnya, gen HSP70, yang menyandikan sekelompok protein yang melindungi sel dari stres oksidatif, terlibat. Gen lain yang dianggap mempengaruhi kerentanan GPAB termasuk gen jalur daur ulang kalium telinga bagian dalam dan gen ketulian monogenik. Paparan kebisingan yang parah dapat menginduksi HSP, dan paparan kebisingan sedang telah dilaporkan memberikan perlindungan

terhadap kerusakan pendengaran akibat kebisingan. Apakah ada hubungan variasi genetik pada gen HSP70 konstitutif dan terinduksi dengan gangguan pendengaran yang diinduksi kebisingan saat ini tidak diketahui. *Heat shock protein* adalah kelas protein terkait fungsional yang ekspresinya distimulasi oleh stres fisiologis, obat ototoksik, suhu tinggi, dan kebisingan. HSP70, yang sangat terkonservasi dan merupakan pendamping paling melimpah, hadir di berbagai kompartemen seluler. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa produksi HSP70 di telinga bagian dalam melindungi sel-sel rambut dengan melawan efek ototoksik dari cisplatin dan aminoglikosida. Pengaruh polimorfisme genetik HSP70 pada kerentanan GPAB telah menjadi fokus penelitian selama lebih dari sepuluh tahun. Namun, penelitian ini tidak dapat mencapai kesimpulan yang konsisten (Lei *et al.*, 2017).

Pada kasus GPAB, tidak hanya varian genetik sendiri atau hanya faktor lingkungan saja yang berperan, tetapi melibatkan kombinasi keduanya, antara faktor genetik dan faktor lingkungan, yang bersifat poligenik (Skarzyński, 2021; Chen *et al.*, 2022). Faktor lingkungan yang paling berperan dalam terjadinya GPAB adalah paparan bising jangka panjang, tetapi dalam beberapa penelitian menemukan bahwa tidak setiap orang yang terpajan bising dalam jangka waktu panjang dengan tingkat kebisingan yang sama, menderita GPAB dan beberapa dengan GPAB memiliki derajat keparahan yang berbeda. Hal ini menunjukkan perbedaan kerentanan setiap orang untuk menjadi GPAB dan faktor

genetik menjadi salah satu yang berperan dalam membedakannya (Chen *et al.*, 2022).

Studi saat ini, berdasarkan patogenesis dari GPAB, mengungkapkan beberapa kelompok gen yang terkait dengan GPAB yang melibatkan stres oksidatif, siklus ion kalium, struktur silia, gen HSP70, gen perbaikan kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA), apoptosis, monogenik gen GPAB, dan lainnya. Peran *next-generation sequencing* (NGS) sangat diperlukan dalam mendeteksi kelompok gen yang terkait dengan GPAB ini. Salah satu teknik NGS, yaitu *whole-exome sequencing* (WES) dapat digunakan dalam membantu analisis genetik (Chen *et al.*, 2022).

Next-generation sequencing (NGS) merupakan suatu metode analisis genetik yang dapat digunakan dalam membantu mendiagnosis suatu penyakit. NGS digunakan dalam sequencing gen tunggal yang berkaitan dengan entitas penyakit tertentu dan dalam skala yang lebih luas, sequencing dapat dilakukan pada seluruh exome, WES. Hasil sequencing diperoleh melalui analisis bioinformatika dari fragmen DNA yang berurutan. Teknik NGS dapat mendeteksi *low-level mosaicism*, hingga perubahan kecil seperti substitusi, insersi, dan delesi DNA (M. Wang *et al.*, 2020; Skarżyński, 2021). Dibandingkan dengan metode sequencing sebelumnya, NGS memiliki keunggulan yaitu lebih cepat dan lebih sensitif. Adanya NGS mampu menganalisis beberapa regio genom secara bersamaan dalam waktu singkat dan dengan biaya yang

relatif murah (Behjati and Tarpey, 2013; M. Wang *et al.*, 2020; Skarzyński, 2021).

Terdapat 2 strategi dalam dalam *genome-scale sequencing*, yaitu sesuai target: panel gen atau WES *with flanking region*, dan non target: *whole-genome sequencing* (WGS) (Demkow, 2016). Target genome sequencing seperti WES, menargetkan regio spesifik genom yang menjadi perhatian dengan harapan dapat lebih cepat dan mudah dalam mendapatkan data yang spesifik (Skarzyński, 2021). Sebagian besar studi klinis menggunakan strategi yang ditargetkan, seperti WES. Strategi ini dipilih karena memerlukan biaya yang lebih sedikit dibandingkan dengan WGS, menginterpretasikan data lebih kuat, dan asumsi bahwa varian yang paling penting secara klinis terletak di regio gen yang mengkode protein (Demkow, 2016).

Indonesia adalah salah satu populasi paling beragam etnis secara global, dengan lebih dari 400 etnis, sepuluh besar suku di Indonesia secara berurutan adalah Jawa, Sunda, Melayu, Madura, Batak, Minangkabau, Betawi, Bugis, Banten dan Banjar (Pitoyo and Triwahyudi, 2017). Berbagai penelitian mengenai gen menunjukkan bahwa ada perbedaan genetik yang khas antara populasi di Asia. Penelitian gen menggunakan NGS di negara-negara berpenghasilan menengah sebagai contoh Indonesia sangat penting untuk menambahkan data genetik ke populasi yang kurang terwakili dan meningkatkan kelayakan melakukan skrining genetik secara masif untuk berbagai macam penyakit (Gunadi *et al.*, 2016, 2023).

Masih belum adanya penelitian tentang Korelasi Ambang dengar dan SNR dengan ekspresi gen HSP70 pada pekerja terpapar bising serta identifikasi novel gen yang berkontribusi pada patogenesis GPAB pekerja terpapar bising di Indonesia, menjadi perhatian penulis untuk mengetahui **hubungan ambang dengar dan *signal to noise ratio* DPOAE dengan ekspresi *messenger ribonucleic acid* (mRNA) gen HSP70-1A pekerja terpapar bising**. Penelitian ini juga bertujuan untuk mengidentifikasi novel gen dan variannya yang berperan pada GPAB pekerja terpapar bising dengan pemeriksaan WES. Diharapkan dengan mengetahui hubungan ambang dengar, SNR DPOAE dengan HSP70-1A dan mengetahui varian gen yang berperan pada GPAB pada pekerja terpapar bising yang dapat menjadi landasan untuk pencegahan dan tatalaksana GPAB.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah :

1. Apakah terdapat peningkatan ekspresi mRNA gen HSP70-1A pekerja yang terpapar bising?
2. Apakah terdapat hubungan antara ambang dengar dengan ekspresi mRNA gen HSP70-1A pekerja yang terpapar bising?
3. Apakah terdapat hubungan antara SNR DPOAE dengan ekspresi mRNA gen HSP70-1A pekerja yang terpapar bising?

4. Apakah terdapat varian gen yang berkontribusi terhadap gangguan pendengaran akibat bising pada pekerja yang terpapar bising pada pemeriksaan NGS-WES?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum:

Mengetahui ekspresi mRNA gen HSP70-1A dan mengidentifikasi varian gen yang berkontribusi terhadap gangguan pendengaran akibat bising pada pekerja dengan paparan bising dengan pemeriksaan WES

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui apakah ada peningkatan ekspresi mRNA gen HSP70-1A pada pekerja yang terpapar bising
2. Mengetahui hubungan antara ambang dengar dengan ekspresi mRNA gen HSP70-1A pekerja yang terpapar bising
3. Mengetahui hubungan antara SNR DPOAE dengan ekspresi mRNA gen HSP70-1A pekerja yang terpapar bising

1.3.3 Tujuan tambahan

Mengetahui varian gen yang berkontribusi terhadap gangguan pendengaran akibat bising pada pekerja yang terpapar bising dengan pemeriksaan NGS-WES.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Keilmuan

1. Memberikan pemahaman mengenai ambang dengar, SNR DPOAE dan ekspresi mRNA gen HSP70-1A dan varian gen yang berkontribusi sebagai gangguan pendengaran akibat bising
2. Sumbangan ilmu dan acuan ilmiah bagi penelitian berikutnya terkait ekspresi mRNA gen HSP70-1A pekerja terpapar bising dan varian gen pada pekerja dengan gangguan pendengaran akibat bising

1.4.2 Manfaat Klinis

1. Mengetahui individu yang secara genetik rentan terhadap gangguan pendengaran akibat bising
2. Upaya pencegahan dan tatalaksana gangguan pendengaran akibat bising

1.4.3 Manfaat Masyarakat

Sebagai acuan dalam pencegahan dan pengelolaan kesehatan yang dapat meringankan beban kesakitan gangguan pendengaran akibat bising.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fisiologi Pendengaran

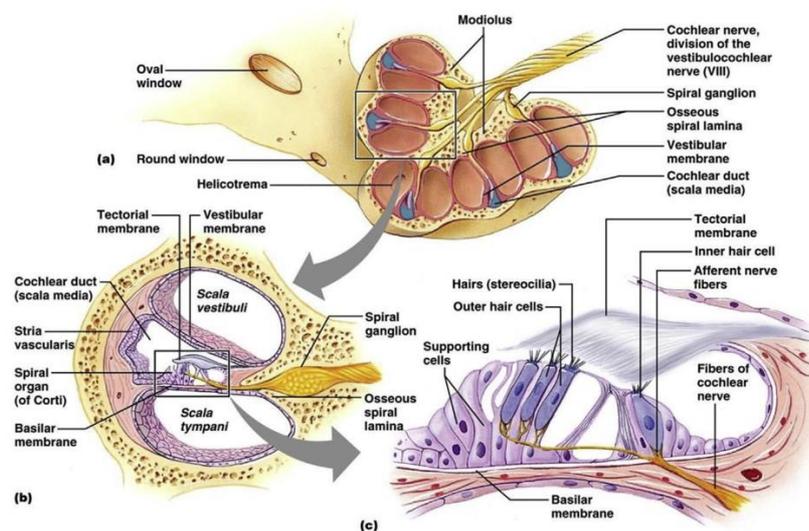
2.1.1 Anatomi Telinga

Telinga merupakan organ pendengaran yang dibagi menjadi telinga luar telinga tengah dan telinga dalam. Setiap organ berperan dalam proses pendengaran. Pada gangguan pendengaran akibat bising, jejas terjadi pada telinga bagian dalam. Telinga dalam atau labirin merupakan organ pendengaran dan keseimbangan yang penting, terdiri dari labirin oseus dan membranous. Labirin oseus dan membranous ini memiliki bagian vestibuler yang terdiri dari 3 buah kanalis semisirkularis dan bagian koklea yang berupa dua setengah lingkaran. Bagian vestibuler berhubungan dengan keseimbangan sedangkan bagian koklearis merupakan organ pendengaran.

1. Koklea

Struktur duktus koklea dan ruang periotik sangat kompleks membentuk suatu sistem dengan tiga ruang tubuler yaitu skala vestibuli, skala media dan skala timpani. Pada potongan melintang koklea tampak skala vestibuli di sebelah atas dan skala timpani di sebelah bawah. Skala vestibuli dan skala timpani berisi perilimfe yang kaya natrium dan rendah kalium, sedangkan skala media berisi endolimfe dengan kadar natrium

yang rendah dan kadar kalium yang tinggi. Pada waktu koklea di rangsang oleh suara, skala media dan isinya akan bergerak sebagai satu unit. Dasar skala vestibuli adalah membran vestibuli (Reissner's membrane), sedangkan dasar skala media adalah membran basalis. Membran ini sempit pada basisnya dan melebar pada apeks (Wackym and Snow, 2016).



Gambar 2.1 Koklea

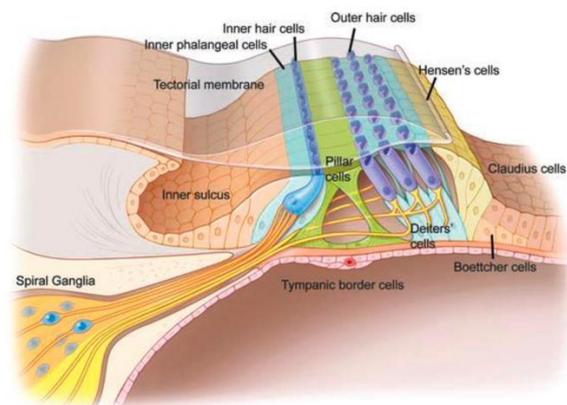
Potongan koklea menunjukkan berbagai belokan, dasar, dan helikotrema; b. kartun ilustrasi dari 3 kompartemen koklea; c. Hubungan sel-sel rambut koklea, membran basilar, dan membran tektorial (Morrill and He, 2017)

Koklea diperdarahi oleh arteri labirin yang masuk melalui meatus akustikus internus bersama nervus VII yang merupakan percabangan arteri serebellar inferior anterior. Sedangkan persarafan koklea didapatkan dari tiga serabut otonom, aferen dan eferen (Dhingra and Dhingra, 2014).

2. Organ Corti

Organ corti merupakan suatu struktur yang kompleks terdiri dari tiga bagian utama yaitu sel penunjang, sel-sel

rambut dan membran tektoria. Lamina retikular dan membran tektoria merupakan dua membran didalam organ corti yang penting dalam fungsi transduksi sehingga suatu energi suara dengan frekuensi tinggi akan dipusatkan pada ujung basal koklea, sedangkan frekuensi rendah terbagi secara progresif sepanjang organ corti (Wackym and Snow, 2016).



Gambar 2.2 Organon corti (Probst, Grevers and Iro, 2006)

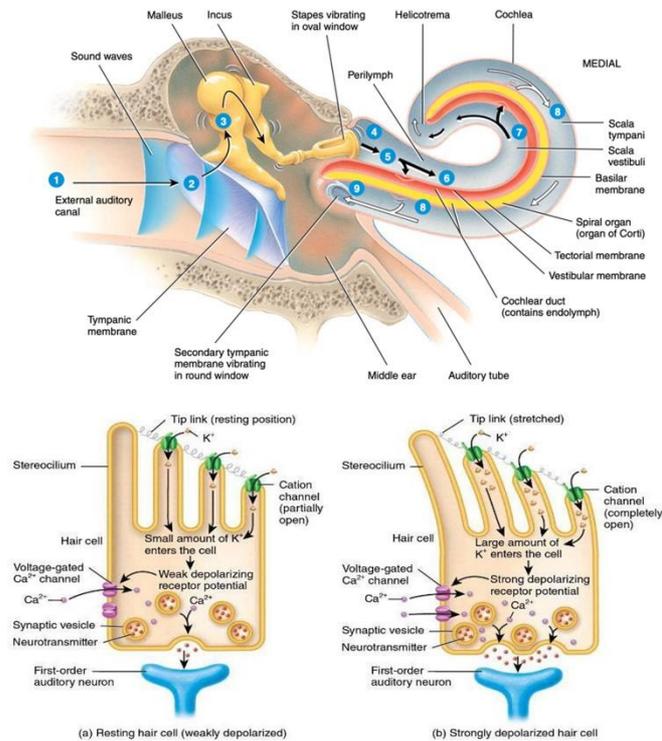
Organ corti terdiri dari satu baris sel rambut dalam dan tiga baris sel rambut luar. Sel-sel ini diinervasi oleh serabut saraf aferen dengan pola yang berbeda. 90% dari serabut saraf aferen berakhir pada sinaps yang langsung menuju ke sel rambut dalam. Selebihnya 10% dari saraf aferen menginnervasi sel-sel rambut luar. Berbeda dengan halnya dengan saraf eferen, saraf ini tidak langsung menginnervasi sel-sel rambut dalam tapi berakhir di dekat badan sel rambut dalam. Di sisi lain sinaptik saraf eferen banyak terdapat pada dalam sel-sel rambut luar. Akson kemudian berjalan melalui saluran-saluran

di dalam modiolus, melingkar membentuk bagian auditorius nervus VIII. Sersbut- serabut ini memasuki pons pada daerah kedua nucleus koklear, dorsal dan ventral (Dhingra and Dhingra, 2014; Wackym and Snow, 2016)

2.1.2 Fisiologi Pendengaran

Proses mendengar diawali dengan di tangkapnya energi bunyi oleh dan telinga dalam bentuk gelombang yang di alirkan melalui udara atau tulang ke koklea. Getaran tersebut menggetarkan membran tympani di teruskan ke telinga tengah melalui rangkaian tulang pendengaran yang akan mengamplifikasi getaran melalui daya ungkit tulang pendegaran dan perkalian perbandingan luas mmebran tympani dan tingkap lonjong. enegi getar yang telah di amplifikasi ini akan di teruskan ke stapes yang menggerakkan tingkap lonjong sehingga perilimfa pada skala vestibuli bergerak. getaran di teruskan melalui membrana Reissner yang mendorong endo limfe sehingga akan menimbulkan gerak relatif antara membran basillaris dan membran tektoria. Hal ini merupakan rangsangan mekanik yang menyebabkan terjadinya defleksi stereosilia sel-sel rambut, sehingga kanal ion terbuka dan terjadi penglepasan ion bermuatan listrik dari badan sel. Keadaan ini menimbulkan proses depolarisasi sel rambut, sehingga melepaskan neuro transmitter ke dalam sinapsis yang akan menimbulkan potensial

aksi pada saraf auditorius sampai ke korteks pendengaran di lobus temporalis (Bashiruddin and Soetirto, 2007).



Gambar 2.3 Fisiologi Pendengaran (Tortora and Derrickson, 2017)

Gangguan telinga luar dan telinga tengah dapat menyebabkan tuli konduktif sedangkan gangguan telinga dalam dapat menyebabkan tuli sensorineural yang terbagi atas tuli koklea dan tuli retrokoklea (Bashiruddin and Soetirto, 2007)

Suara yang dihantarkan ke dalam telinga mengalami perubahan transfer energi dari medium udara, padat dan cair pada telinga dalam sehingga memerlukan adanya pengumpul suara yang dilakukan oleh telinga luar, dan amplifikasi mekanik suara. Amplifikasi mekanik diperoleh dari daya ungkit malleus dan incus sebesar 1,3 kali dan perbandingan luas permukaan

membrana timpani dan foramen ovale sebesar 17:1 sehingga diperoleh amplifikasi suara sebesar 22 kali (Dhingra and Dhingra, 2014; Oghalai and Brownell, 2020).

Sel rambut luar dan dalam mempunyai peranan utama dalam proses transduksi energi mekanik (akustik) ke dalam energi listrik (neural). Proses transduksi diawali dengan pergeseran (naik turun) membran basilaris sebagai respons terhadap gerakan piston kaki stapes dalam fenestra ovale akibat energi akustik yang kemudian menggerakkan perilimfe di sekitar sekat koklea. Bila stapes bergerak ke dalam dan keluar dengan cepat, cairan tidak semuanya melalui helikotrema, kemudian ke foramen rotundum dan kembali ke foramen ovale diantara dua getaran yang berurutan. Sebagai gantinya gelombang cairan mengambil cara pintas melalui membran basilaris menonjol bolak balik pada setiap getaran suara. Pola pergeseran membran basilaris membentuk gelombang berjalan (Gillespie, 2006).

Karena membran basilaris lebih kaku di daerah basis daripada di apeks dan kekakuan tersebut didistribusikan secara terus menerus, maka gelombang berjalan *travelling wave* selalu bergerak dari basis ke apeks. Amplitudo maksimum membran basilaris bervariasi tergantung stimulus frekuensi. Gerak gelombang membran basilaris yang dihasilkan oleh suara dengan frekuensi tinggi amplitudonya jatuh di dekat basal koklea, sedangkan gelombang akibat suara dengan

frekuensi rendah amplitudo maksimumnya jatuh di daerah apeks (Gillespie, 2006).

Gelombang akibat suara frekuensi tinggi tidak dapat mencapai apeks koklea, tetapi gelombang akibat suara frekuensi rendah dapat bergerak di sepanjang membran basilaris. Jadi setiap frekuensi suara menyebabkan corak gerakan yang tidak sama pada membran basilaris sesuai dengan *tonotopically* organ korti dan ini merupakan cara untuk membedakan frekuensi (Probst, Grevers and Iro, 2006).

Mekanisme amplitudo maksimal pada gerakan gelombang mekanik membran basilaris melibatkan sel rambut luar yang dapat meningkatkan gerakan membran basilaris. Peningkatan gerakan ini disebut *cochlear amplifier* yang memberi kemampuan sangat baik pada telinga untuk menyeleksi frekuensi, telinga menjadi sensitif dan mampu mendeteksi suara yang lemah (Gillespie, 2006).

Adanya proses *cochlear amplifier* tersebut didukung oleh fenomena emisi otoakustik yaitu bila telinga diberi rangsangan akustik yang dapat memberikan pantulan energi yang lebih besar dari rangsangan yang diberikan. Faktor yang memberi kontribusi pada *cochlear amplifier* gerakan sel rambut luar, sifat mekanik dari stereosilia dan membran tektorial (Moller, 2006).

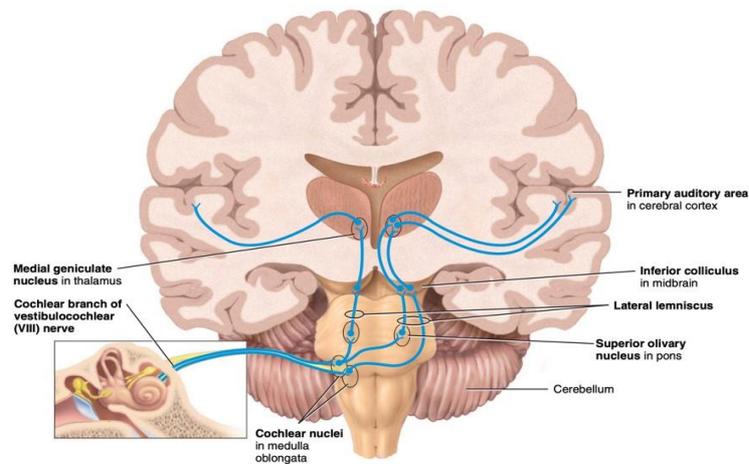
Stereosilia sel rambut sangat penting untuk proses mekanotransduksi. Stereosilia adalah berkas serabut aktin yang membentuk pipa dan masuk ke dalam lapisan kutikular. Membengkoknya stereosilia ke arah stereosilia yang lebih tinggi mengakibatkan terjadinya peregangan pada serabut *tip link* yang berada pada puncak stereosilia yang mengakibatkan terjadinya pembukaan pintu ion pada puncak stereosilia, menimbulkan aliran arus (K^+) ke dalam sel sensoris (Gillespie, 2006).

Aliran kalium timbul karena terdapat perbedaan potensial endokoklea +80 mV dan potensial intraselular negatif pada sel rambut, sel rambut dalam -45 mV dan sel rambut luar -70 mV. Hal tersebut menghasilkan depolarisasi intraselular yang menyebabkan kalium mengalir termasuk kalsium ke dalam sel rambut, kemudian terjadi pelepasan transmitter kimia dari ruang presinaps yang berada pada dasar sel rambut ke ruang sinaps dan akan ditangkap oleh reseptor serabut afferent n. VIII menghasilkan potensial aksi yang akan diteruskan ke serabut n. VIII menuju nukleus koklearis (Gillespie, 2006).

Pada saat koklea mendapat stimulasi suara, maka akan terjadi perubahan gerakan stereosilia yang diakibatkan terjadinya proses *travelling wave* pada membrane basilaris yang mengakibatkan terjadinya pergerakan sel rambut koklea ke arah stereosilia yang paling tinggi (depolarisasi) yang diikuti oleh

terbukanya *ion channels* serabut aktin pada puncak stereosilia sehingga terjadi influks kalium yang mengakibatkan terjadinya perubahan potensial intrasellular. Hal ini tercatat sebagai *cochlear microphonic* dan *summating potential*. Kedua hal ini akan tercatat pada berbagai bagian koklea yang mempunyai frekuensi yang berbeda. Potensial maksimum yang terjadi akan dicatat pada tiap frekuensi yang mencapai titik maksimal amplitudo. Proses utama *cochlear microphonic* dan *summating potential* terjadi pada sel rambut luar. Stimulasi pergerakan stereosilia pada sel rambut dalam sebagian besar dipengaruhi oleh pergerakan cairan (Gillespie, 2006).

Endolimfe yang diakibatkan oleh pergerakan sel rambut luar, sedangkan pergerakan membran basilaris mempunyai pengaruh yang lebih kecil terhadap pergerakan sel rambut dalam. Hal inilah yang menjadi alasan kenapa *cochlear microphonic* pada sel rambut luar dapat mencerminkan keadaan pada koklea. Kerusakan pada sel rambut luar koklea secara total akan membuat penurunan. Pendengaran sekitar 60 dB, sehingga pada pemeriksaan OAE tidak akan memberikan respon (Gillespie, 2006).



Gambar 2.4 Jarak pendengaran
(Tortora and Derrickson, 2017)

2.2. Bising

2.2.1 Definisi Bising

Kebisingan adalah bunyi atau suara yang keberadaannya tidak dikehendaki (noise is unwanted sound) yang bersumber dari alat-alat proses produksi dan atau alat kerja yang pada tingkat tertentu dapat menimbulkan gangguan pendengaran. Kebisingan dalam kesehatan kerja diartikan sebagai suara yang dapat menurunkan pendengaran baik secara kuantitatif (peningkatan ambang pendengaran) maupun secara kualitatif (penyempitan spektrum pendengaran) yang berkaitan dengan faktor intensitas, frekuensi, durasi dan pola waktu (Tambunan and Dhewiberta, 2005; National Safety Council, 2010). Menurut Keputusan Menteri Tenaga Kerja RI. No. Kep.13/Men/2011 tentang Nilai Ambang Batas faktor fisika ditempat kerja menyatakan bahwa kebisingan adalah semua bunyi yang tidak dikehendaki yang bersumber dari alat alat proses produksi dan/atau alatalat kerja yang pada tingkat

tertentu dapat menimbulkan bahaya. Kebisingan adalah 85 dBA untuk waktu pajanan 8 jam sehari dan 40 jam seminggu. Salah satu faktor fisik yang berpengaruh terhadap tenaga kerja adalah kebisingan, yang mampu menyebabkan berkurangnya pendengaran (Menakertrans, 2011).

2.2.2 Sumber Bising

Sumber utama kebisingan di tempat kerja adalah sebagai berikut (Tambunan and Dhewiberta, 2005) :

1. Bunyi mesin

Jenis mesin yang menimbulkan kebisingan di tempat kerja sangat bervariasi, demikian pula karakteristik bising yang dihasilkan. Mesin pembangkit tenaga listrik seperti genset, mesin diesel, mesin kendaraan bermotor, mesin pesawat dan sebagainya menjadi sumber kebisingan.

2. Alat kerja

Proses menggerinda permukaan metal, penghalusan permukaan benda kerja, penyemprotan, pengupasan cat (*sand blasting*), pengelingan (*riveting*), memalu (*hammering*), dan pemotongan (*cutting*), penggergajian rantai (*chain-saw*) serta penggergajian putar (*circular blade*) menimbulkan kebisingan.

3. Aliran material

Aliran gas, air, atau material-material cair dalam pipa, proses penambahan tekanan (*high pressure processes*),

pencampuran beberapa material serta proses transportasi (air, darat dan udara) menimbulkan kebisingan.

4. Manusia/pekerja

Dibandingkan dengan sumber kebisingan lainnya, tingkat kebisingan dari suara manusia memang jauh lebih kecil, namun tetap diperhitungkan sebagai sumber kebisingan di tempat kerja.

2.2.3 Jenis dan Tingkat Kebisingan

Berdasarkan sifat dan spektrum frekuensi bunyi, bising dapat dibagi atas (Suyono, 1993; Cumming, 2005):

1. Bising yang kontinyu dengan spektrum frekuensi yang luas
Bising ini relatif tetap dalam batas kurang lebih 5 dB untuk periode 0,5 detik berturut-turut, misalnya mesin, kipas angin, dapur pijar.
2. Bising yang kontinyu dengan spektrum frekuensi yang sempit
Bising ini juga relatif tetap, akan tetapi ia hanya mempunyai frekuensi tertentu saja (pada frekuensi 500, 1000, dan 4000 Hz), misalnya gergaji serkuler, katup gas.
3. Bising terputus-putus (intermitten)
Bising ini tidak terjadi terus menerus melainkan ada periode relatif tenang. Misalnya suara lalu lintas, kebisingan di bandara.
4. Bising implusif

Bising jenis ini memiliki perubahan tekanan suara melebihi 40 dB dalam waktu sangat cepat dan biasanya mengejutkan pendengarnya, misalnya tembakan, suara ledakan mercon, meriam.

5. Bising implusif berulang

Sama dengan bising impulsif, hanya saja disini terjadi secara berulang-ulang misalnya mesin tempa.

Berdasarkan pengaruhnya terhadap manusia, bising dapat dibagi atas (Suyono, 1993; Cumming, 2005):

1. Bising yang mengganggu, (*irritating noise*)

Bising yang intensitas tidak terlalu keras misalnya mendengkur.

2. Bising yang menutupi (*masking noise*)

Merupakan bunyi yang menutupi pendengaran yang jelas, secara tidak langsung bunyi ini akan membahayakan kesehatan dan keselamatan tenaga kerja.

3. Bising yang merusak (*damaging/Injurious noise*)

Adalah bunyi yang intensitasnya melampaui Nilai Ambang Batas (NAB), bunyi jenis ini akan merusak atau menurunkan fungsi pendengaran.

2.2.4 Standar Nilai Ambang Batas Kebisingan

Menurut Surat Keputusan Menteri Tenaga Kerja Nomor: Kep-51/Men/1999 tentang Nilai Ambang Batas Faktor Fisik di tempat kerja untuk kebisingan adalah sebagai berikut:

Tabel 2.1 Nilai Ambang Kebisingan

Waktu pemaparan perhari		Intensitas (dBA)
8	Jam	85
4		88
2		91
1		94
30	Menit	97
15		100
7.5		103
3.75		106
1.88		109
0.94		112
28.12	Detik	115
14.06		118
7.03		121
3.52		124
1.75		127
0.88		130

Nilai Ambang Batas (NAB), adalah standar faktor tempat kerja yang dapat diterima tenaga kerja tanpa mengakibatkan penyakit atau gangguan kesehatan dalam pekerjaannya sehari-hari untuk waktu tidak melebihi 8 jam sehari atau 40 jam seminggu. Tingkat intensitas maksimal untuk “*Noise exposure time*” atau waktu paparan kebisingan selama 8 jam, 40 jam per minggu adalah 85 desibel. Jika kebisingan lebih dari 85 dBA, waktu kerjanya harus diperpendek. Jika lamanya shift lebih dari 8 jam, maka tingkat kebisingan yang ada harus diturunkan.

Di AS telah ditentukan batas waktu pemaparan bising yang diperkenankan, seperti rekomendasi OSHA dan NIOSH seperti pada tabel berikut:

Tabel 2.2 Paparan bising yang diizinkan

Maximum exposure level in dBA	Maximum exposure duration	
	OSHA (1983) regulations ^a	NIOSH (1998) recommendations
85 ^b		8 hours
88		4 hours
90 ^c	8 hours	2 hours 31 minute
92	6 hours	1 hour 35 minutes
95	4 hours	47 minutes 37 seconds
97	3 hours	30 minutes
100	2 hours	15 minutes
102	1 hour 30 minutes	9 minutes 27 seconds
105	1 hour	4 minutes 43 seconds
110	30 minutes	1 minute 29 seconds
115	15 minutes or less	28 seconds

(Gelfand, 2016)

2.2.5 Faktor yang Mempengaruhi Kebisingan

1. Sumber suara, yang meliputi keadaan kontruksi, metode kerja dan keadaan mesin
2. Jarak, yaitu jauh dan dekatnya jarak dari sumber bising akan menentukan tingkat kebisingan yang diterima.
3. Media, yaitu media penghantar bunyi meliputi zat padat, zat cair dan gas yang mempunyai sifat penghantar yang berbeda.
4. Suhu udara, yaitu semakin tinggi suhu udara, cepat rambat bunyi semakin cepat sehingga tingkat kebisingan semakin tinggi pula.
5. Arah dan kecepatan angin, yaitu bila orang yang menerima bunyi berada pada posisi searah dengan arah angin, maka

bunyi yang diterima akan lebih tinggi dibandingkan dengan pada posisi berlawanan dengan arah angin.

6. Kelembaban, yaitu semakin lembab udara, maka cepat rambat bunyi semakin tinggi, sehingga kebisingan yang diterima semakin tinggi.
7. Penghalang, yaitu adanya penghalang seperti dinding tembok berfungsi sebagai penghambat atau penyerap kebisingan. Kemampuan suatu penghalang untuk menghambat kebisingan dipengaruhi oleh karakteristik material dan jarak.
8. Penerima, yaitu karakteristik pekerja seperti jenis pekerjaan, cara kerja, waktu kerja serta penggunaan alat pelindung diri/telinga akan mempengaruhi tingkat kebisingan yang diterimanya.

2.2.6 Pengukuran Tingkat Kebisingan

Tingkat kebisingan merupakan fungsi amplitudo gelombang suara dan dinyatakan dalam satuan desibel (dB). Alat untuk mengukur tingkat kebisingan adalah *Sound Level Meter*. Alat ini mampu mengukur kebisingan di antara 30- 130 dB dan frekuensi-frekuensi dari 20-20.000 Hz (Tambunan and Dhewiberta, 2005)

2.2.7 Dampak Pajanan Bising

Dampak kebisingan pada manusia dapat dibedakan menjadi dua golongan yaitu dampak non-auditori (*non auditory*

effects) dan dampak auditori (*auditory effects*) (National Safety Council, 2010).

1. Dampak non-auditori

Akibat pajanan kebisingan, pada sepuluh menit pertama tubuh manusia akan melakukan penyesuaian fungsi biologi dengan cara meningkatkan denyut jantung, yang akan mengakibatkan terjadinya nyeri atau sakit kepala, peningkatan tekanan darah dan frekuensi pernapasan. Selain itu hormon adrenalin dan kortisol juga meningkat, sehingga meningkatkan kadar gula dan lemak dalam darah. Dapat terjadinya berbagai macam stress seperti mudah marah, penurunan tingkat konsentrasi, kelelahan, depresi dan gangguan tidur. Juga terjadi peningkatan peristaltik sistem gastrointestinal. Beberapa hasil penelitian telah membuktikan bahwa kebisingan di atas 55 dBA selain terasa mengganggu, juga mengakibatkan penurunan kinerja.

Dampak lain akibat pajanan bising adalah meningkatnya absenteisme, penurunan tingkat produktivitas karena kelelahan dan penurunan konsentrasi, peningkatan biaya produksi, penurunan kualitas kerja, produksi dan gangguan komunikasi. Kebisingan juga dapat berdampak terjadinya gangguan kenyamanan (*annoyance*) bagi orang yang terpajan. Berbagai reaksi psikologis akan timbul pada orang yang mengalami gangguan bising, biasanya reaksi

yang timbul bergantung pada status fisik, perilaku dan motivasi pribadi seseorang (National Safety Council, 2010).

2. Dampak auditori

Dampak auditori akibat bising adalah terjadinya gangguan pendengaran. Gangguan pendengaran akibat bising (GPAB) adalah gangguan pendengaran yang berkembang secara perlahan dalam jangka waktu yang cukup lama (beberapa tahun) diakibatkan oleh karena terpajan kebisingan yang keras secara terus-menerus atau terputus-putus.

Dampak auditori akibat bising, dapat berupa (Dobie, 2014) :

1) Trauma akustik

Trauma akustik menimbulkan inflamasi pada elemen sensorineural di telinga bagian dalam. Akibat terpajan bising tinggi/kuat yang tiba-tiba seperti ledakan bom atau terjadi trauma langsung pada kepala/telinga menyebabkan perforasi membran timpani, atau terjadi dislokasi serta kerusakan tulangtulang pendengaran, sehingga timbul trauma akustik.

2) Peningkatan ambang pendengaran sementara atau *Temporary Threshold Shift* (TTS)

Akibat terpajan bising di tempat kerja, mula-mula pekerja merasa terganggu, tetapi lama-kelamaan akan

menjadi terbiasa, dan suara bising yang tinggi tidak lagi dirasakan, artinya bahwa pekerja tersebut telah mengalami gangguan pendengaran. Setelah pekerja tersebut keluar dari tempat kerja yang bising, maka pendengarannya sedikit demi sedikit akan pulih seperti semula. Hal tersebut berarti gangguan pendengaran yang dialami bersifat sementara. Waktu yang dibutuhkan untuk pemulihan sangat tergantung pada tingkat kebisingan, lama pajanan, jenis bising, serta kerentanan/kepekaan seseorang. Biasanya dibutuhkan waktu beberapa menit sampai paling lama 10 hari. Bila penurunan ambang pendengaran kurang dari 30 dB, maka pemulihan biasanya terjadi setelah 16 jam bebas dari bising.

3) Peningkatan ambang pendengaran menetap atau *Permanent Treshold Shift* (PTS)

Pekerja yang mengalami perubahan ambang dengar sementara, namun terus berlanjut terpajan oleh bising sebelum pemulihan secara bertahap terjadi, maka akan terjadi perubahan ambang pendengaran menetap. Gangguan pendengaran yang menetap ini mula-mula terjadi pada frekuensi 4000 Hz, kemudian berkembang pada frekuensi 2000, 1000 dan 500 Hz, yang merupakan frekuensi bicara manusia. Jika ini terjadi, akibatnya

pekerja akan mengalami kesulitan dalam berkomunikasi. Gangguan bersifat permanen, tidak dapat disembuhkan. Perubahan ambang pendengaran yang menetap dapat terjadi setelah 3,5 sampai 20 tahun terjadi pajanan bising, ada yang mengatakan baru setelah 10-15 tahun setelah terjadi pajanan bising. Penderita mungkin tidak menyadari bahwa pendengarannya telah berkurang dan baru diketahui setelah dilakukan pemeriksaan audiogram.

2.3 Gangguan Pendengaran Akibat Bising (GPAB)

2.3.1 Definisi GPAB

Gangguan pendengaran akibat bising (GPAB) / *noise-induced hearing loss* (NIHL) adalah gangguan pendengaran akibat terpapar oleh bising yang cukup keras dalam jangka waktu yang cukup lama dan biasanya diakibatkan oleh bising lingkungan kerja. Sifat gangguannya adalah tuli sensorineural tipe kokhlea dan umumnya terjadi pada kedua telinga (Bashiruddin and Soetirto, 2007).

Ciri khas GPAB berdasar *The American College of Occupational and Environmental* antara lain sebagai berikut (ACOEM, 2003):

- 1) Kerusakan bersifat sensori-neural, mempengaruhi sel-sel rambut telinga bagian dalam.
- 2) Gangguan pendengaran terjadi secara bilateral (pada kedua

telinga).

- 3) Gambaran audiogram terdapat takik (*dip/notch*) di frekuensi 3000, 4000 atau 6000 Hz dan membaik di frekuensi 8000 Hz.
- 4) Paparan kebisingan saja tidak menyebabkan gangguan pendengaran yang lebih besar dari pada 75 dB pada frekuensi tinggi dan 40 dB pada frekuensi rendah.
- 5) Pada umumnya, paparan kebisingan yang terus-menerus selama beberapa tahun lebih destruktif daripada paparan kebisingan yang terputus-putus. Akan tetapi, paparan kebisingan pada tingkat tinggi walau sesaat dapat mengakibatkan gangguan pendengaran yang bermakna.

2.3.2 Patogenesis GPAB

Mekanisme dimana suara keras menyebabkan gangguan pendengaran meliputi kerusakan mekanis pada struktur koklea, penurunan aliran darah, peradangan steril, dan stres oksidatif serta eksitotoksitas akibat stimulasi berlebih pada sel rambut dan saraf. Hilangnya sel-sel rambut melalui apoptosis pada akhirnya merupakan cedera paling parah dan berkontribusi terhadap hilangnya pendengaran permanen. Kebisingan pada frekuensi tertentu dapat menyebabkan kerusakan sel rambut pada area tertentu yang bermanifestasi sebagai gangguan pendengaran pada frekuensi tertentu (Natarajan, Batts and Stankovic, 2023).

Variabel-variabel yang mempengaruhi tingkat keparahan kerusakan mencakup faktor-faktor yang disebabkan oleh stimulus suara (yaitu, intensitas, energi spektral paparan kebisingan, dan durasi) serta karakteristik fisik, mekanik, dan kimia telinga luar, tengah, dan dalam. Kerusakan yang disebabkan oleh kebisingan dapat menyebabkan kerusakan sementara atau permanen dan gangguan pendengaran terkait. Paparan tingkat kebisingan berbahaya dalam jangka waktu lama atau paparan tingkat suara intensitas tinggi yang terjadi satu kali dapat menyebabkan pergeseran ambang batas permanen (PTS) (Campbell *et al.*, 2016; Liberman, 2016; Ryan *et al.*, 2016). PTS terjadi ketika ambang batas standar distabilkan pada tingkat yang tinggi karena rusaknya sel-sel rambut koklea, kumpulan rambut mekanosensori, atau serabut saraf (Liberman and Dodds, 1984; Kujawa and Liberman, 2009). Gangguan pendengaran yang menetap 14 hari setelah paparan kebisingan, dengan batas atas pemulihan adalah 30 hari, merupakan indikasi PTS (Campbell *et al.*, 2016). Redaman sementara pendengaran dengan pemulihan dalam waktu 24-48 jam disebut pergeseran ambang batas sementara (TTS) dan diakibatkan oleh kerusakan kebisingan yang lebih moderat (Gerhardt *et al.*, 1987). TTS dan PTS menunjukkan pola histopatologis yang berbeda, seperti dijelaskan di bawah.

1. Kerusakan Mekanis

Karena sel-sel rambut berada di atas membran basilar dan karena stereosiliannya tertanam dalam membran tektorial, sel-sel tersebut terkena gaya geser mekanis sebagai respons terhadap getaran suara. Tekanan mekanis yang terus-menerus ini menyebabkan kerusakan seiring berjalannya waktu dan merupakan ciri khas gangguan pendengaran terkait usia. Namun, dalam konteks kebisingan yang intens atau terus-menerus, gaya geser dapat menyebabkan kerusakan inti stereosilia, kerusakan ujung sambungan, dan pada akhirnya kematian dini sel rambut (Wagner and Shin, 2019). Pada frekuensi rendah 2 kHz dan di bawahnya, refleks otot telinga tengah dapat berkontraksi saat terpapar kebisingan dan memberikan perlindungan terhadap gaya geser mekanis (Kim and Koo, 2015). Non-linearitas dalam frekuensi, respons pendengaran, dan perbedaan respons mekanis pada membran basilar menjelaskan temuan bahwa ambang pendengaran frekuensi rendah kurang rentan terhadap hilangnya OHC apikal (Prosen *et al.*, 1990; Robles and Ruggero, 2001).

Hilangnya tautan ujung stereocilia karena kekuatan yang berlebihan, pelepasan saluran transduksi mekanoelektrik (MET), menghalangi transduksi mekano oleh sel rambut. Namun, tautan ujung memiliki beberapa kapasitas untuk

diperbaiki melalui penggantian protein PCDH15 dan CDH23. Pada mamalia, ujung tautan yang rusak secara invitro telah diamati membaik dalam waktu 24 jam, diikuti dengan pemulihan mekanotransduksi, meskipun arus MET tetap terganggu selama 36 jam (Jia *et al.*, 2009; Indzhykulian *et al.*, 2013). Fenomena ini diduga mendasari TTS setelah paparan kebisingan, meskipun PTS dapat terjadi jika sambungan ujung rusak terlalu parah sehingga tidak dapat diperbaiki. Selain itu, kebisingan dapat merusak inti F-aktin dari stereocilia itu sendiri. Stimulasi berlebihan secara mekanis dapat menurunkan kekakuan inti, meninggalkan stereosilia dengan tampilan “floppy” akibat depolimerisasi aktin, hilangnya ikatan silang aktin, atau fusi dengan stereosilia lain (Liberman, 2016). Karena stereosilia mempunyai kapasitas untuk memperbaiki aktin, hal ini dapat mengakibatkan TTS atau PTS tergantung pada tingkat kerusakan pada inti stereosilia (Liberman, 2016; Wagner and Shin, 2019).

Sel pendukung juga mungkin rusak secara fisik karena kebisingan. Kerusakan sel pilar telah diamati baik setelah impuls tingkat tinggi (160 dB) dan kebisingan terus menerus (100-120 dB SPL) (Ou, Bohne and Harding, 2000). Sel-sel Dieters dan Hensen juga memiliki efek perlindungan pada OHC, dan trauma akustik dapat menggeser sel-sel tersebut ke

arah pusat putaran koklea, sehingga mengakibatkan hilangnya sensitivitas pendengaran (Flock *et al.*, 1999). Tekukan sel pendukung, khususnya sel pilar, telah terbukti menghasilkan pelepasan stereosilia OHC dari membran tektorial pada model NIHIL chinchilla. Hal ini mengurangi rangsangan sel rambut dan menghasilkan TTS. Paparan kebisingan sedang juga dapat mengakibatkan perubahan mikrokimia, menurunkan kekakuan pilar (Nordmann, Bohne and Harding, 2000).

2. Kerusakan stres oksidatif dan berkurangnya aliran darah

Paparan kebisingan dapat menyebabkan kontraksi pembuluh darah koklea dan gangguan metabolisme energi sel, yang menghasilkan radikal bebas dalam jumlah besar, seperti spesies oksigen reaktif. Dilatasi pembuluh telinga bagian dalam juga dapat menghasilkan radikal bebas, yang dikenal sebagai cedera reperfusi iskemia. Spesies oksigen reaktif dapat menyerang asam lemak dalam membran biologis (misalnya membran sel, lisosom atau mitokondria) dan menghasilkan lebih banyak radikal bebas, dapat menyerang DNA, menyebabkan mutasi gen dan denaturasi protein, dan juga dapat meningkatkan ekspresi gen apoptosis, yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan apoptosis .

Kadar enzim antioksidan, seperti glutathione, dapat meningkat di koklea setelah paparan kebisingan. Glutathione

adalah antioksidan yang efektif dan juga mengais radikal bebas di koklea. Selain itu, setelah paparan kebisingan, enzim antioksidan gen SOD1 dan gen HO-1 dapat mentranskripsi dan menerjemahkan dalam jumlah besar. Studi yang mengamati efek pembersihan parsial antioksidan endogen, menemukan bahwa tikus *knockout* memiliki gangguan pendengaran yang lebih parah daripada tikus tipe liar. Meskipun kadar radikal bebas masih meningkat secara substansial setelah paparan kebisingan, ekspresi antioksidan endogen memiliki efek perlindungan tertentu, yang menunjukkan bahwa efek kebisingan yang keras dapat dikurangi dengan menambahkan antioksidan eksogen (Konings et al., 2009).

3. Kelebihan Ca²⁺

Paparan kebisingan dapat menyebabkan banyak channel Ca²⁺ yang bergantung pada voltase menjadi terbuka, menyebabkan masuknya Ca²⁺ ke sel-sel rambut. Gangguan pendengaran yang disebabkan oleh kebisingan terkait erat dengan kadar Ca²⁺ berlebih karena ini dapat memicu jalur apoptosis yang tidak tergantung spesies oksigen reaktif. Konsentrasi Ca²⁺ yang tinggi dalam sel dapat mengaktifkan calpain. Calpain yang diaktifkan dapat menguraikan protein sitoskeletal dan menghidrolisis protein penting seperti reseptor hormon; itu juga dapat mengaktifkan protease fosfolipase intraseluler untuk menginduksi apoptosis. Ca²⁺ yang

berlebihan sangat berbahaya bagi sel rambut. Studi menunjukkan bahwa penggunaan inhibitor calpain dapat mengurangi kerusakan protein sitoskeletal dan mengurangi keparahan gangguan pendengaran akibat kebisingan dengan menghambat produksi calpain dan spesies oksigen reaktif. Penghambat saluran Ca^{2+} memiliki efek protektif pada gangguan pendengaran yang disebabkan oleh kebisingan. Studi menemukan bahwa perfusi koklea dengan cairan perilymph yang mengandung nifedipine dapat secara signifikan mengurangi gangguan pendengaran akibat kebisingan (Konings et al., 2009).

4. Inflamasi

Peradangan saraf, komponen penting dalam menjaga homeostatis pada sistem saraf pusat dan perifer, telah terlibat dalam berbagai proses patologis, termasuk NIHL. Ada banyak bukti yang menunjukkan bahwa sitokin pro-inflamasi seperti tumor necrosis factor-alpha ($\text{TNF-}\alpha$), interleukin, dan kemokin (yaitu, CCL2) diinduksi dalam koklea mamalia setelah trauma kebisingan. Selain itu, paparan kebisingan menyebabkan rekrutmen sel inflamasi seperti makrofag ke koklea. Saat ini masih belum jelas apakah proses inflamasi ini menyebabkan atau memperburuk pergeseran ambang batas yang terkait dengan NIHL, meskipun beberapa molekul ini telah

menunjukkan ototoksisitas. Misalnya, perfusi TNF- α ke dalam koklea kelinci percobaan mengakibatkan degenerasi sinaptik dan mengurangi potensi aksi senyawa saraf pendengaran, yang dapat dilindungi dengan memblokir TNF- α (Natarajan, Batts and Stankovic, 2023).

Proses inflamasi pada GPAB juga dapat terjadi karena stimulasi bising mengaktifkan jalur pensinyalan NF- κ B melalui TLR, meningkatkan produksi NLRP3, pro-IL-18, dan pro-IL-1 β . Kemudian NLRP3-inflammasome, IL-18 dan IL-1 β diaktifkan oleh penumpukan ROS yang disebabkan oleh trauma akustik, yang selanjutnya mendorong peradangan (Sai *et al.*, 2022)

5. Faktor genetik

Saat ini, lebih dari 200 gen yang terkait dengan ketulian telah ditemukan, tetapi hanya sedikit yang terkait dengan gangguan pendengaran akibat kebisingan. Telah ditunjukkan dengan jelas bahwa tikus yang membawa gen tertentu rentan terhadap kebisingan. Tikus C57BL/6J menunjukkan gangguan pendengaran yang berkaitan dengan usia yang disebabkan oleh cacat genetik, dan lebih mungkin untuk mengembangkan gangguan pendengaran yang disebabkan oleh kebisingan daripada jenis tikus lainnya. Namun, menemukan gen yang terkait dengan kerentanan terhadap gangguan pendengaran akibat kebisingan pada manusia sangat sulit, karena hampir

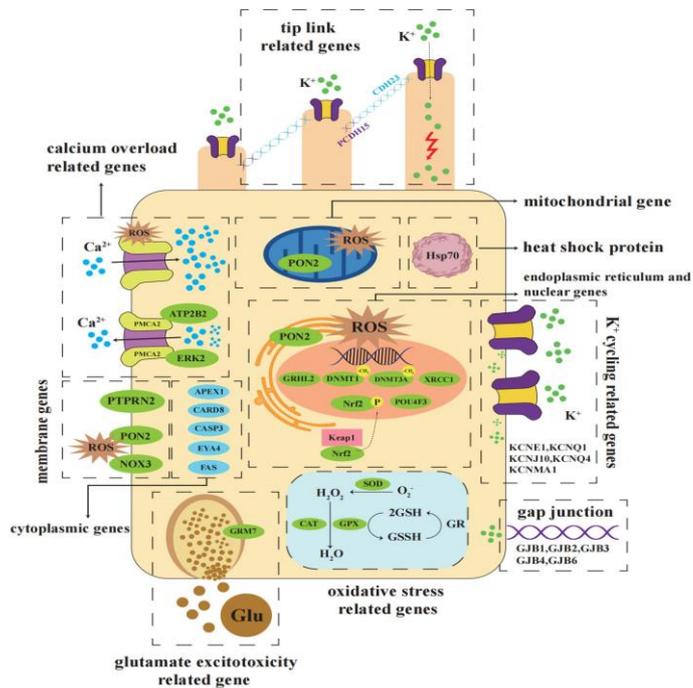
tidak mungkin mengumpulkan sekelompok subjek yang telah terpapar pada kondisi kebisingan yang sama. Akibatnya, para peneliti mulai menyaring polimorfisme nukleotida tunggal. Meskipun sebagian besar mutasi tidak memengaruhi fungsi gen normal, jika mutasi titik terjadi pada sekuens gen atau pada sekuens pengatur gen, fungsi gen pasti akan terpengaruh (Ding and Yan, 2019)

Penelitian pada hewan telah mengkonfirmasi asumsi bahwa faktor genetik memengaruhi kerentanan terhadap GPAB. Tikus knockout, seperti $PMCA2^{-/-}$, $CDH23^{+/-}$, $SOD1^{-/-}$ dan $Gpx1^{-/-}$ lebih rentan terhadap kebisingan daripada tikus wild-type. Strain tikus dengan gangguan pendengaran terkait usia dan tikus hipertensi spontan lebih sensitif terhadap kebisingan daripada strain tikus lain dan tikus normotensif (Annelies Konings *et al.*, 2009).

Pada manusia, studi asosiasi telah mengidentifikasi $KCNE1$, $GSTM1$ dan CAT sebagai gen kerentanan GPAB. Namun, sampai saat ini varian penyebab spesifik belum teridentifikasi (CAT) atau belum direplikasi dalam populasi independen ($KCNE1$ dan $GSTM1$). *Heat shock protein* (HSP) adalah kelompok protein yang dipertahankan yang diekspresikan di mana-mana dalam sel dalam keadaan fisiologis dan patologis. Dalam kondisi fisiologis, HSP berfungsi

sebagai pendamping molekuler dan membantu sintesis, pelipatan, penyusunan, dan transportasi intraseluler dari banyak protein. Ekspresi HSP meningkat di bawah kondisi stress seperti panas dan rangsangan stres lainnya, termasuk iskemia, infeksi virus, senyawa toksik, dan banyak lainnya. Famili HSP70 (70 kD HSP) mungkin yang paling dominan di antara semua protein HSP. HSP70s menjalankan fungsi pemeliharaan dan kontrol kualitas dalam sel (Annelies Konings *et al.*, 2009).

Famili HSP70 manusia terdiri dari tiga gen: HSP70-1A (HSPA1A; OMIM:140550), HSP70-2 (HSPA1B; OMIM:603012) dan HSP70-hom (HSPA1L; OMIM:140559). Gen HSP70-1A dan HSP70-2 mengkode produk protein identik dari 641 asam amino. HSP70-1A secara konstitutif diekspresikan pada level rendah. Ekspresi HSP70-1A dan HSP70-2 dapat diinduksi panas. HSP70-hom mengkode protein yang lebih mendasar dari 641 asam amino yang sangat terkait dengan HSP70-1A, yang tidak dapat diinduksi panas (A Konings *et al.*, 2009).



Gambar 2.5 Gen yang rentan GPAB pada sel rambut koklea (Chen *et al.*, 2022)

Gen Heat shock protein diekspresikan secara luas dalam sel dan ekspresinya dapat meningkat di bawah kondisi stres, seperti paparan kebisingan. Tiga gen terlibat dalam sintesis *Gen Heat shock protein* pada manusia: HSP70-1A, HSP70-2 dan HSP70hom. Mutasi pada gen ini dikaitkan dengan kerentanan terhadap gangguan pendengaran akibat kebisingan. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa produksi HSP70 di telinga bagian dalam melindungi sel-sel rambut dengan melawan efek ototoksik dari cisplatin dan aminoglikosida (García-Berrocal *et al.*, 2010a; May *et al.*, 2013a).

Berikut merupakan ringkasan gen yang berkontribusi terhadap patogenesis GPAB.

Tabel 2.3 Ringkasan gen yang rentan terhadap GPAB dan lokusnya

Kelompok Gen	Gen	Nama Lengkap	Lokus Genetik	Referensi	
Antioxidant genes	<i>APEX1</i>	Apurinic/Apyrimidinic endodeoxyribonuclease 1	rs1130409, rs1760944	Shen et al., 2016; Ding et al., 2019	
	<i>ATP2B2 (PMCA2)</i>	ATPase plasma membrane Ca ²⁺ transporting 2	rs1719571, rs3209637, rs14154	Kozel et al., 2002; Li X. et al., 2016; Yan et al., 2013; Zhang S. et al., 2019	
	<i>CAT</i>	Catalase	rs769217, rs208679, rs7943316, 9214, rs475043, rs12273124, rs494024, 4250	Konings et al., 2007; Xia et al., 2011; Yang et al., 2015; Li T. et al., 2020	
	<i>GPX1</i>	Glutathione peroxidase 1	rs1987628	Wen et al., 2014; Li J. Y. et al., 2020	
	<i>GST</i>	Glutathione S-transferase	rs1695, rs1049055, rs10712361	Lin et al., 2009; Shen et al., 2012; Loukzadeh et al., 2019; Zong et al., 2019; Li Y. H. et al., 2020	
	<i>NFE2L2 (NRF2)</i>	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2	rs77684420, rs6726395, rs1962142, 21961	Honkura et al., 2016; Wang et al., 2019	
	<i>NOX3</i>	NADPH Oxidase 3	rs12195525, rs33652818	Lavinsky et al., 2015; Xin et al., 2021	
	<i>PON2</i>	Paraoxonase 2	rs12026, rs7785846, rs12704796, 7539, rs7493, rs7786401	Cao et al., 2013; Li X. et al., 2016; Bhatt et al., 2020; Wu et al., 2020; Zhou H. et al., 2020	
	<i>SOD1</i>	Superoxide dismutase 1	rs2070424, rs10432782	Liu et al., 2010b	
	<i>SOD2</i>	Superoxide dismutase 2	rs4880, rs2855116	Ohlemiller et al., 1999; Fortunato et al., 2004; Liu et al., 2010a; Wang et al., 2014; Wang J. et al., 2017	
	Potassium ion cycling related genes	<i>KCNQ1</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1	rs800336, rs2056892, rs2011750, 83158, rs2283179, rs2283205, rs231899, 0419, rs163171, rs8234, rs7945327, 022922, rs718579, rs463924	Van Laer et al., 2006; Pawelczyk et al., 2009; Ding et al., 2020
		<i>KCNQ4</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily Q member 4	rs34287852, rs2769256, rs727146, 60468, rs12143503, rs4660470	Van Laer et al., 2006; Pawelczyk et al., 2009; Guo et al., 2018b; Zhou W. H. et al., 2020
		<i>KCNE1</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily E regulatory subunit 1	rs915539, rs2070358, rs1805127, 05128	Van Laer et al., 2006; Ding et al., 2020
		<i>KCNJ10</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily J member 10	rs1130183, rs1186675	Van Laer et al., 2006; Pawelczyk et al., 2009; Bhatt et al., 2020
<i>KCNMA1</i>		Potassium calcium-activated channel subfamily M alpha 1	rs696211, rs1436089	Konings et al., 2009b; Zhang X. et al., 2019	
<i>GJB1 (Cx32)</i>		Gap Junction Protein Beta 1	rs747181, rs1997625	Van Laer et al., 2006; Pawelczyk et al., 2009	
<i>GJB2 (Cx26)</i>		Gap Junction Protein Beta 2	rs3751385, rs5030700, rs137852540	Van Laer et al., 2006; Pawelczyk et al., 2009; Zhou et al., 2016	
<i>GJB3 (Cx31)</i>		Gap Junction Protein Beta 3	rs476220	Van Laer et al., 2006	
<i>GJB4 (Cx30.3)</i>		Gap Junction Protein Beta 4	rs1998177, rs755931	Van Laer et al., 2006; Pawelczyk et al., 2009	
<i>GJB6 (Cx30)</i>		Gap Junction Protein Beta 6	rs945370, rs2065796, rs2065797, 62291, rs1560637, rs790153, rs790156, 089	Van Laer et al., 2006	
<i>SLC12A2</i>		Solute carrier family 12 member 2	rs1227049, rs1227051, rs3802711, rs3752752, rs41281334, 40756, rs23843	Van Laer et al., 2006	
Cilia structure related genes	<i>CDH23</i>	Cadherin related 23	rs1227049, rs1227051, rs3802711, rs3752752, rs41281334, 40756, rs23843	Yang et al., 2006; Kowalski et al., 2014; Yu et al., 2016; Bhatt et al., 2020; Jiao et al., 2020; Jiang et al., 2021	
	<i>PCDH15</i>	Protocadherin related 15	rs11004085, rs7095441, rs1100085, rs10825122,	Konings et al., 2009b; Xu et al., 2017a,b	

			rs1930146, rs2384437, rs4540756, rs2384375, rs667907, rs588035	Konings et al., 2009b; Fu et al., 2016
	<i>MYH14</i>	Myosin heavy chain 14		
Heat shock protein 70 genes	<i>HSPA1A</i>	Heat shock protein family A member 1A	rs1043618, rs1061581	Li et al., 2017
	<i>HSPA1B</i>	Heat shock protein family A member 1B	rs2763979	Konings et al., 2009a; Chang et al., 2011
	<i>HSPA1L</i>	Heat shock protein family A member 1L	rs2075800, rs2227956	Chang et al., 2011; Li Y. H. et al., 2016; Li et al., 2017
DNA damage repair related genes	<i>DNMT1</i>	DNA methyltransferase 1	rs2228611	Guo et al., 2018a
	<i>DNMT3A</i>	DNA methyltransferase 3 alpha	rs749131, rs1550117	Guo et al., 2018a
	<i>EYA4</i>	EYA transcriptional coactivator and phosphatase 4	rs3777781, rs3813346, rs9493627	rs212769, rs9321402, Zhang et al., 2015; Yang Q. et al., 2016; Yang et al., 2017
	<i>OGG1</i>	8-Oxoguanine DNA glycosylase	rs1052133	Shen et al., 2014
Apoptosis related genes	<i>CASP3</i>	Caspase 3	rs1049216, rs6948	Wu et al., 2017
	<i>ERK2 (MAPK1)</i>	Extracellular signal-regulated kinase 2	Null (animal experiment)	Kurioka et al., 2015
	<i>JNK1 (MAPK8)</i>	C-Jun N-terminal kinases 1	rs11598320, rs8424	Sun et al., 2021
Other NIHL susceptible genes	<i>AUTS2</i>	Activator of transcription and developmental regulator	rs35075890	Niu et al., 2021
	<i>CARD8</i>	Caspase recruitment domain family member 8	rs2043211	Miao et al., 2021
	<i>DFNA5 (GSDME)</i>	Gasdermin E	rs2521758	Zhang et al., 2015
	<i>FAS</i>	Fas cell surface death receptor	rs1468063, rs2862833	Xu et al., 2021
	<i>FOXO3</i>	Forkhead box O3	rs2802292, rs12206094, rs6489721	rs10457180, Guo et al., 2017, Guo et al., 2018c; Jiao et al., 2017
	<i>GAPDH</i>	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase		Wan et al., 2020
	<i>GRHL2</i>	Grainyhead like transcription factor 2	rs3735715, rs666026, 1419	rs1981361, Li X. et al., 2013; Zhang et al., 2015; Xu et al., 2016; Yang Q. Y. et al., 2016; Li X. et al., 2020
	<i>GRM7</i>	Glutamate metabotropic receptor 7	rs1485175, rs9826579	rs1920109, Yu et al., 2018a,b
	<i>HDAC2</i>	Histone deacetylase 2	rs10499080, rs6568819	Wang et al., 2021
	<i>HOTAIR</i>	HOX transcript antisense RNA	rs4759314	Wang B. et al., 2017
	<i>IL-6</i>	Interleukin 6	rs1800795	Braga et al., 2014
	<i>ITGA8</i>	Integrin subunit alpha 8	rs10508489	Xia et al., 2011
	<i>NCL</i>	Nucleolin	rs7598759	Grondin et al., 2015
	<i>NOTCH1</i>	Notch receptor 1	rs3124594, rs3124603	Ding et al., 2018
	<i>NRN1</i>	Neuritin 1	rs3805789	Liu et al., 2021
	<i>PER1</i>	Period circadian regulator 1	rs2585405	Chen et al., 2021
	<i>POU4F3</i>	POU class 4 homeobox 3	rs1368402, rs891969	Xu et al., 2016
	<i>PTPRN2</i>	Protein tyrosine phosphatase receptor type N2	rs10081191	Niu et al., 2021
	<i>SIK3</i>	Salt-inducible kinase 3	rs493134, rs7121898, rs1053005	rs6589574, Yin et al., 2020
	<i>STAT3</i>	Signal transducer and activator of transcription 3		Gao et al., 2021
	<i>TSP</i>	Thrombospondin	Null (animal experiment)	Smeriglio et al., 2019
	<i>UBAC2</i>	UBA domain containing 2	rs3825427	Wan et al., 2022
	<i>WHRN</i>	Whirlin	rs12339210	Jiang et al., 2021
	<i>XPO5</i>	Exportin 5	rs11077	Wang et al., 2020
	<i>XRCC1</i>	X-Ray repair cross complementing 1	rs1799782	Ding et al., 2019

(Chen et al., 2022)

2.3.3 Faktor-faktor yang berperan pada GPAB

Fungsi pendengaran dipengaruhi beberapa faktor antara lain tingkat kebisingan, umur, pendidikan, status kesehatan, riwayat gangguan kesehatan pendengaran pada keluarga, hobi, masa kerja dan penggunaan alat pelindung telinga (National Safety Council, 2010). Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan dan Keputusan Direktur Jenderal PPM & PLP tentang Persyaratan Kesehatan Lingkungan Kerja, tingkat kebisingan maksimal selama satu hari adalah 85 dBA untuk lama pajanan 8 jam.

Gangguan pendengaran akibat bising utamanya disebabkan oleh karena bising. Impuls suara bising yang terus menerus pada beberapa penelitian terbukti dapat menyebabkan adanya perubahan ion pada sitoplasma, salah satu contohnya adalah peningkatan ion Ca^{2+} pada *outer hair cell*. Hal tersebut menginduksi terjadinya mekanisme *cell death* yang dapat mengarah ke apoptosis dan nekrosis dari *hair cell*. Terjadinya mekanisme tersebut menyebabkan kerusakan pada *hair cell* yang memiliki peran penting dalam pendengaran .

1. Umur

Sensitivitas pendengaran seseorang akan berkurang dengan bertambahnya umur. Semakin tua umur, semakin besar terjadi gangguan pendengaran. Pada umur tua relatif

akan mengalami penurunan kepekaan rangsangan suara karena adanya faktor proses penuaan (presbikusis) yaitu proses degeneratif organ pendengaran yang umumnya dimulai sejak usia 40 tahun ke atas, dan ambang pendengaran turun 0.5 dBA per tahun. Orang yang berumur 30 tahun mampu mendengar suara 4 dB pada frekuensi 8000 Hz, sedangkan pada umur 60 tahun hanya mampu mendengar suara minimal 40 dB pada frekuensi 8000 Hz. Penurunan kemampuan pendengaran karena bertambahnya umur disebut dengan presbikus.

2. Tingkat pendidikan

Pekerja dengan tingkat pendidikan yang rendah lebih berpotensi mengalami gangguan pendengaran daripada tingkat pendidikan yang lebih tinggi. *Training* tentang keselamatan (*Safety Training*) adalah komponen penting dalam program keselamatan untuk menyakinkan bahwa semua pekerja telah memahami dan bertindak sesuai persyaratan keselamatan serta terhindar dari potensi bahaya di tempat kerja (Roughton and Mercurio, 2002). Persepsi seseorang pekerja terhadap faktor risiko bahaya yang ada di lingkungannya (termasuk bahaya bising) banyak dipengaruhi oleh pengalaman maupun tingkat pengetahuan yang dimiliki

seseorang yang selanjutnya ditunjukkan melalui sikap dan perilaku.

3. Status kesehatan

Status kesehatan yang buruk lebih berpotensi terjadi gangguan pendengaran, diantaranya adalah, kejadian cedera/trauma pada kepala atau telinga yang pernah dialaminya, terjadinya penyakit infeksi (TBC, sifilis, otitis media) yang disebabkan oleh virus (campak, cacar), penyakit pada organ telinga bagian dalam atau pada saraf pendengaran, penyakit metabolik seperti DM dan hipertensi/stroke. Di samping itu, riwayat pemakaian obat-obat yang bersifat ototoksik seperti aspirin, antibiotik kina, kebiasaan minum dan merokok serta lain-lainnya juga dapat mempengaruhi sel-sel saraf pendengaran (National Safety Council, 2010)

4. Riwayat gangguan pendengaran pada keluarga

Para pekerja yang memiliki keluarga (ayah, ibu, kakak, nenek dan saudara) dengan riwayat gangguan kesehatan pendengaran sebelum usia 50 tahun lebih berpotensi terjadi gangguan pendengaran dibandingkan para pekerja yang keluarganya tidak memiliki riwayat gangguan kesehatan pendengaran. Hal tersebut terkait dengan gangguan

pendengaran yang berhubungan dengan faktor keturunan (National Safety Council, 2010).

5. Hobi

Beberapa hobi/aktivitas para pekerja dapat mempengaruhi terjadinya gangguan pendengaran, misalnya hobi yang berkaitan dengan lingkungan bertekanan tinggi misalnya menyelam (hiperbarik) hobi yang berkaitan dengan pajanan bising tinggi misalnya menembak dengan senjata api, balap motor/mobil, mendengarkan musik keras dan lain-lain. Makin banyak hobi yang berhubungan dengan bising makin besar terjadinya risiko gangguan pendengaran (National Safety Council, 2010).

6. Masa kerja

Makin lama masa kerja di tempat bising, makin besar risiko terjadinya gangguan pendengaran. Gangguan pendengaran terjadi 5-10 tahun setelah pekerja bekerja di tempat bising (Dobie, 2014).

7. Penggunaan alat pelindung telinga (APT)

Alat pelindung telinga merupakan suatu alat yang digunakan untuk melindungi organ pendengaran (telinga) manusia dari bahaya pajanan bising yang tinggi. Semakin sering seseorang tidak menggunakan APT saat bekerja di

tempat bising yang tinggi, semakin besar risiko terjadinya gangguan pendengaran (National Safety Council, 2010).

2.3.4 Pemeriksaan pendengaran pada GPAB

Pemeriksaan pendengaran dibagi menjadi dua, yaitu pemeriksaan subyektif dan objektif. Pemeriksaan pendengaran bersifat subyektif yaitu, tes bisik, tes garputala, audiometri nada murni sedangkan salah satu pemeriksaan yang bersifat objektif yaitu, timpanometri dan otoacoustic emission (OAE)

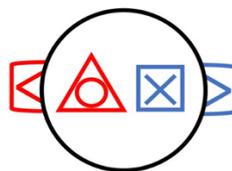
1. Pemeriksaan pure tone audiometri (PTA)

PTA adalah suatu alat elektronik yang menghasilkan bunyi yang relatif bebas bising, karenanya disebut nada "murni". Terdapat beberapa pilihan nada terutama dari oktaf skala 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000 dan 8000 Hz (Adams, Boies and Higler, 1997). Terdapat empat tujuan audiometri, yaitu sebagai alat diagnostik untuk penyakit telinga, skrining pada anak balita dan sekolah dasar, monitoring ada pekerja yang bekerja ditempat bising, serta untuk mengetahui kemampuan pendengaran dalam percakapan sehari-hari, ataupun untuk menentukan apakah membutuhkan alat bantu dengar (Dhingra and Dhingra, 2014).

Berdasarkan sumber bunyi, pada PTA terbagi ke dalam 2 kelompok. Yang pertama dari *earphone* yang ditempelkan pada telinga. Masing-masing telinga diperiksa secara terpisah dan

hasilnya digambarkan sebagai audiogram hantaran udara. Sumber bunyi kedua adalah suatu osilator atau vibrator hantaran tulang yang ditempelkan pada mastoid. Hasil pemeriksaan digambarkan sebagai audiogram hantaran tulang (Adams, Boies and Higler, 1997).

Ambang dengar adalah bunyi nada murni yang terlemah pada frekuensi tertentu yang masih dapat didengar oleh telinga seseorang. Hasil dari audiometri digambarkan dalam audiogram. Pada interpretasi audiogram harus ditulis a) telinga yang mana, b) apa jenis ketuliannya, c) bagaimana derajat ketuliannya. Terdapat ambang dengar menurut konduktif udara (AC) dan menurut konduktif tulang (BC). Apabila ambang dengar ini dihubungkan dengan garis, baik AC maupun BC, maka akan didapatkan hasil pada audiogram. Di bawah ini merupakan simbol penulisan hasil dari audiometri. (Soepardi *et al.*, 2012).



Telinga Kanan		Teling a Kiri	
AC	○	AC	×
BC	<	BC	>
Masking AC	△	Masking AC	□
Masking BC	[Masking BC]

Gambar 2.6 Notasi Audiogram
(Soepardi *et al.*, 2012)

2. *Evoked Otoacoustic Emissions*

Evoked otoacoustic emissions adalah suara yang dihasilkan oleh telinga sebagai hasil dari stimulasi. Pada dasarnya terdapat tiga jenis evoked otoacoustic emissions (Chen *et al.*, 2022).

A. Stimulus-frequency otoacoustic emissions (SFOAEs).

Merupakan pemeriksaan dengan cara memberikan nada *sweep-frequency* pada telinga. Jenis OAEs ini mungkin memberikan informasi yang berguna, tetapi komplikasi dalam hal penggunaan teknologi dan interpretasi membuat pemeriksaan ini menjadi tidak viabel sebagai alat pemeriksaan klinis (Gelfand, 2016).

B. Transient evoked OAEs (TEOAEs)

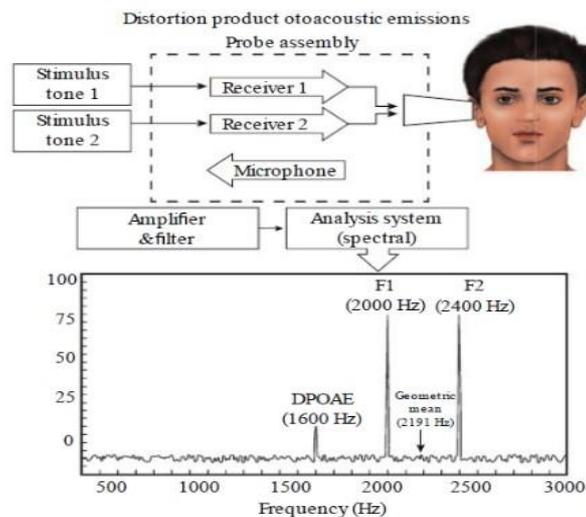
Merupakan pemeriksaan yang didapatkan sebagai respon dari stimulasi yang sangat singkat. TEOAEs juga dikenal sebagai *click-evoked otoacoustic emission*, *Kemp echo*, atau *koklear echo*. Pada bagian atas gambar 4. 1 memperlihatkan diagram kotak dari perlengkapan yang digunakan untuk mengukur TEOAEs. Ujung probe termasuk *loudspeaker* untuk memberikan *clicks* dan suatu mikrofon untuk memonitor suara di liang telinga. Sinyal ditangkap oleh mikrofon kemudian berjalan melalui *amplifier* dan *filter* menuju ke sistem analisis sinyal. Karena OAEs mempunyai *amplitude* yang sangat kecil, maka harus dipisahkan dari

bising background. Sejumlah besar clicks kemudian diberikan, dan suara dari liang telinga dimonitor untuk beberapa waktu (misalnya 20 ms) setelah setiap bunyi clicks. Respon ini kemudian dirata-ratakan menggunakan sistem analisis. Pengurangan atau obliterasi TEOAEs disebabkan oleh faktor yang sama yang menyebabkan ketulian koklear, seperti agen ototoksik, hipoksia, dan paparan bising. TEOAEs tidak didapatkan pada penderita dengan ketulian sensorineural koklea lebih dari 30-50 db HL. Gangguan konduktif juga dapat mempengaruhi kemampuan OAE untuk ditransmisikan kembali ke mikrofon probe. Faktor inilah yang menyebabkan TEOAEs sangat bermanfaat untuk mendeteksi adanya ketulian, bahkan pada bayi baru lahir (Gelfand, 2016).

C. Distortion product OAEs (DPOAEs).

DPOAEs dilakukan dengan cara memberikan dua stimulus nada secara simultan dengan beberapa frekuensi, sebagaimana terlihat pada gambar 2.7. Stimulus nada rendah disebut f_1 dan nada yang lebih tinggi disebut f_2 . Sebagai hasil respon nonlinear normal dari dua stimulus nada, koklea akan memberikan nada lain pada frekuensi yang berbeda disebut sebagai produk distorsi. Produk distorsi ini kemudian akan ditransmisikan kembali ke liang telinga sebagai OAE. Mikrofon probe kemudian menangkap

tiga nada: dua nada stimulus (sering disebut primer) ditambah dengan DPOAEs yang dihasilkan oleh koklea. Instrumen OAE kemudian melakukan analisis spektrum, hasilnya seperti yang terlihat pada bagian bawah gambar (Gelfand, 2016).



Gambar 2.7 Instrumentasi dan contoh DPOAE (Gelfand, 2016)

Penilaian DPOAE menghasilkan *signal-to-noise ratios* (SNR) dengan menghitung perbedaan antara intensitas OAE dan tingkat kebisingan di basis. Pada frekuensi tertentu, $SNR \geq 6$ dianggap normal (Kriteria Pass), sedangkan $SNR < 6$ dianggap sebagai indikasi untuk rujukan medis (Kriteria Refer) (Bashiruddin *et al.*, 2018).

D. Komponen OAEs

Perlengkapan yang digunakan untuk pengukuran OAEs termasuk suatu ujung probe yang mengandung mikrofon untuk mengukur suara dari liang telinga. Suara

yang ditangkap oleh mikrofon diamplifikasi dan selanjutnya didisaring untuk meminimalkan bising. Kemudian dilakukan analisis tergantung jenis dari OAEs yang diperiksa. Karakteristik dari perlengkapan OAE ditetapkan International Electrotechnical Commission Standar (IEC 60645-6-2009). Contoh dari perlengkapan OAE dapat dilihat pada gambar 18 (Gelfand, 2016).



Gambar 2.8 Instrumen OAEs
a. Tipe desktop; b. Tipe hand-hel (Gelfand, 2016).

E. Penggunaan OAEs

Beberapa penggunaan OAEs antara lain: (Dhingra and Dhingra, 2014)

- a. OAEs digunakan sebagai tes skrining pendengaran pada neonatus dan untuk menilai pendengaran pada individu yang tidak kooperatif atau terganggu secara mental setelah diberikan sedasi. Sedasi tidak berpengaruh pada hasil OAEs (Dhingra and Dhingra, 2014).

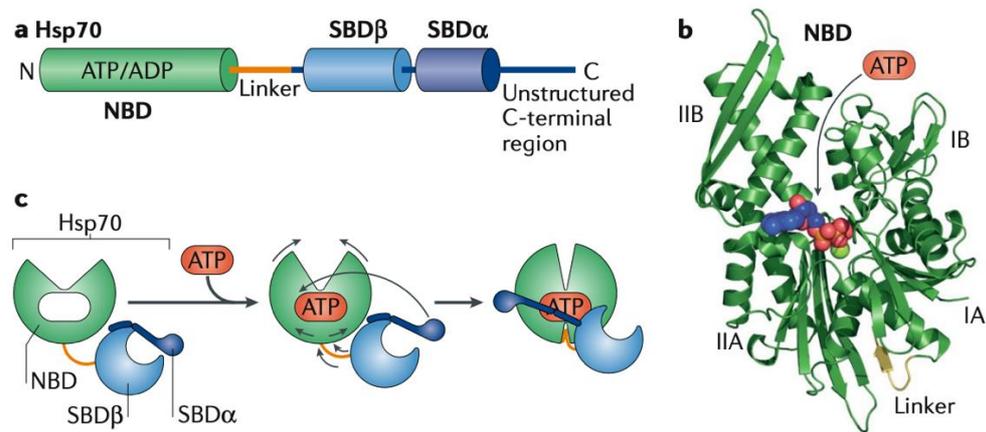
- b. OAEs membantu untuk membedakan ketulian koklear atau retrokoklear. Pada lesi koklear hasil OAEs tidak muncul, misalnya pada gangguan pendengaran dan ketulian sensorineural karena ototoksik, OAEs dapat mendeteksi efek ototoksik lebih awal daripada pure tone audiometri.
- c. OAEs juga membantu untuk mendiagnosis kelainan retrokoklear, terutama neuropati auditorius. Neuropati auditorius merupakan kelainan neurologis dari CN VIII. Tes audiometri, seperti SNHL untuk *pure tones*, *score speech discrimination* yang tidak sesuai, tidak ada atau abnormalnya respon dari pemeriksaan *auditory brainstem response*, menunjukkan lesi tipe retrokoklea tetapi hasil dari OAEs normal.

Hasil OAEs tidak muncul pada 50% individu normal, lesi pada koklea, gangguan telinga tengah (sebagaimana suara berjalan secara arah terbalik tidak dapat ditangkap) dan bila terdapat ketulian lebih dari 30 dB (Dhingra and Dhingra, 2014).

2.4 Gen HSP70-1A dan risiko GPAB

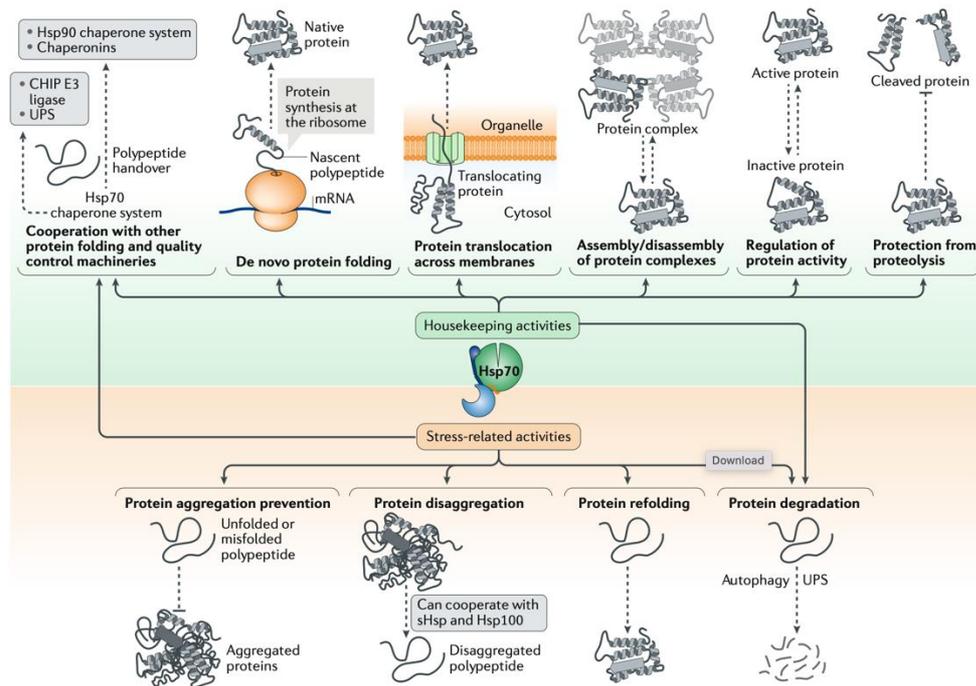
Heat Shock Protein 70-kDa (Hsp70s) adalah molekul pendamping yang ada diseluruh tubuh yang bertindak dalam berbagai macam proses pelipatan dan remodeling protein seluler. Mereka

berfungsi hampir pada semua tahap kehidupan protein mulai dari sintesis hingga degradasi dan dengan demikian penting untuk menjaga homeostatis protein, yang mempunyai implikasi langsung terhadap kesehatan manusia.



Gambar 2.9 Struktur dan siklus fungsional Hsp70s
a. Organisasi domain pendamping Hsp70, b. Representasi kartun dari Hsp70s, c. Representasi skematis dari perubahan konformasi yang diinduksi ATP pada Hp70s (Rosenzweig *et al.*, 2019)

Sejumlah besar pendamping yang terdiri dari protein domain-J dan faktor pertukaran nukleotida mengatur siklus ATPase Hsp70s, yang digabungkan secara alosterik ke pengikatan dan pelepasan substrat. Selain itu, Hsp70 bekerja sama dengan sistem pendamping seluler lainnya termasuk Hsp90, pendamping Hsp60, protein kejutan panas kecil, dan disagregase Hsp100 AAA+, bersama-sama membentuk jaringan yang dinamis dan serbaguna secara fungsional untuk pelipatan, pembukaan, regulasi, penargetan, agregasi dan disagregasi, serta degradasi protein.



Gambar 2.10 Peran HSP70
(Rosenzweig *et al.*, 2019)

Gen *Heat shock protein* (HSP) dapat diekspresikan secara berlebihan di telinga bagian dalam melalui stimulasi seperti stres fisiologis, obat ototoksik, suhu tinggi, dan kebisingan. Di antara mereka, HSP70 adalah jenis protein stres panas yang dominan yang memiliki efek perlindungan yang besar.

Gratton *et al.* mengamati perbedaan ekspresi gen labirin membran koklea antara kelompok eksperimen peka bising dan kelompok kontrol toleran bising. Ditemukan bahwa kandungan protein HSP70 dan HSP40 pada kelompok kontrol secara signifikan lebih tinggi daripada kelompok eksperimen, menunjukkan bahwa ekspresi gen HSP70 dapat memainkan peran penting dalam melindungi hewan dari

GPAB. Li dkk. Menyaring 286 pekerja GPAB dengan mengukur ambang pendengaran pekerja besi dan baja, dan memilih 286 pekerja pendengaran normal lainnya di lingkungan kebisingan yang sama dengan kelompok kontrol. Ditemukan bahwa proporsi genotipe TT rs2763979 pada populasi Han Cina lebih tinggi daripada genotipe CC/TC pada kelompok GPAB (Gratton *et al.*, 2011).

Gen HSP0 manusia terdiri dari 3 gen utama: HSP70-1A, HSP70-2, dan HSP70-hom. HSP 70-1A dan HSP70-2 mengkodekan protein yang dapat diinduksi panas serupa HSP70, tetapi HSP70-1A juga diekspresikan secara konstitutif pada tingkat rendah, sedangkan hsp70-hom mengkodekan protein yang tidak dapat diinduksi panas yang memiliki homologi tinggi dengan produk protein dari HSP70-1A/2. Gen-gen ini bersifat polimorfik, berpotensi menyebabkan variasi dalam fungsinya dan kerentanan terhadap toleransi stres (Chang *et al.*, 2011).

Paparan kebisingan yang berat dapat menginduksi antibodi terhadap anggota famili HSP70 yang dapat diinduksi pada pekerja industri baja dan bahwa kehadiran anti-HSP70 dikaitkan dengan peningkatan risiko gangguan pendengaran frekuensi tinggi dan kelainan elektrokardiografi pada pekerja yang terpapar kebisingan (Chang *et al.*, 2011).

Paparan kebisingan ini akan menyebabkan tuli sensorineural permanen dan faktor terkait seperti antibodi autoimun, penyakit menular kronis, hipertensi dan aterosklerosis. HSP70 terbentuk akibat paparan kebisingan, sehingga diduga antibodi yang terbentuk HSP70 lebih kuat

dari HSP60. Pembentukan antibodi dalam plasma seperti HSP27, HSP60, HSP70, HSP72 dan HSP90 di industri otomotif akan meningkatkan antibodi HSP70 dalam tubuh pekerja ini. Antibodi ini berpotensi sebagai biomarker untuk menilai kerusakan sel pada tubuh pekerja industri yang mengalami stres akibat panas dan paparan bising. Antibodi terhadap HSP70 diperkirakan dapat merusak struktur jaringan yang mirip dengan protein HSP70 juga, peningkatan protein sel lain dapat mengganggu fungsi sel dalam jalur stres intraseluler tubuh dan menyebabkan kekakuan pada sel rambut luar koklea. Serum HSP70 merupakan protein yang dibentuk oleh gen HSP70 yang diekspresikan untuk stressornya, terutama yang berasal dari peningkatan suhu lingkungan. Semua organisme hidup bereaksi terhadap peningkatan suhu sekitar. Keadaan ini akan menginduksi pembentukan serum HSP70 yang akan diekspresikan dalam tubuh sebagai autortegulasi. Respon panas merupakan mekanisme utama untuk melindungi sel terhadap berbagai stressor pada organisme. Respon HSP diatur oleh transkripsi gen HSP (Herwanto, Ilyas and Indharty, 2016).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Herwanto *et al.* pada tahun 2016, dilakukan penelitian ekspresi HSP70 pada serum dan jaringan koklea tikus percobaan. Sampel dibagi menjadi 3 jenis, yakni sebagai kontrol (P0), dengan paparan bising (P2) dan paparan panas (P3). Pengambilan sampel darah tikus dilakukan secara aseptis dari jantung tikus. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) HSP70 pada semua sampel termasuk darah

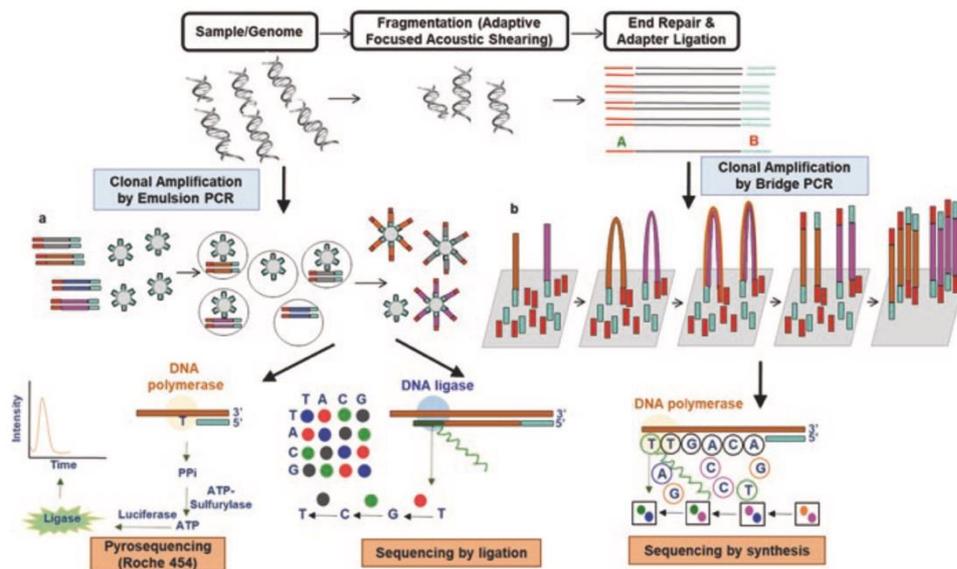
tikus sebanyak 1 cc setelah perlakuan. Pemeriksaan Elisa memberikan hasil HSP70 kelompok P1 (bising 80-110 dB) lebih tinggi dibandingkan kelompok P0 (kontrol) dan kelompok P2 (paparan bising 27-40 dB) (Herwanto, Ilyas and Indharty, 2016).

2.5 Next Generation Sequencing (NGS)

Next Generation Sequencing (NGS) merupakan metode sekuensing yang dikembangkan setelah metode Sanger dengan tujuan untuk *deep*, *highthroughput*, dan dapat paralel dalam pengerjaan sekuensing. Penggunaan NGS ini, memungkinkan untuk peneliti melakukan sekuensing jutaan hingga milyaran nukleotida DNA dalam satu kali pengerjaan (Besser *et al.*, 2018). *Next-generation sequencing* merupakan suatu metode analisis genetik yang dapat digunakan dalam membantu mendiagnosis suatu penyakit. *Nextgeneration sequencing* digunakan dalam *sequencing* gen tunggal yang berkaitan dengan entitas penyakit tertentu dan dalam skala yang lebih luas, *sequencing* dapat dilakukan pada seluruh exome. Hasil *sequencing* diperoleh melalui analisis bioinformatika dari fragmen DNA yang berurutan. NGS dapat mendeteksi *low-level mosaicism*, hingga perubahan kecil seperti substitusi, insersi, dan delesi DNA (Wang *et al.*, 2017; Skarżyński, 2021). Dibandingkan dengan metode *sequencing* sebelumnya, NGS memiliki keunggulan yaitu lebih cepat dan lebih sensitif. Adanya NGS mampu menganalisis beberapa regio genom secara bersamaan dalam waktu singkat dan dengan biaya yang relatif murah (Behjati and Tarpey, 2013; Wang *et al.*, 2017; Skarżyński, 2021).

Terdapat 2 strategi dalam dalam *genome-scale sequencing*, yaitu sesuai target : panel gen atau *whole-exome sequencing* (WES) *with flanking region*, dan non target : *whole-genome sequencing* (WGS) (Demkow, 2016). WGS mendeteksi urutan genom secara lengkap pada satu waktu berdasarkan referensi genom manusia dan mendeteksi variasi genetik di seluruh genom. *Target genome sequencing* seperti WES, menargetkan regio spesifik genom yang menjadi perhatian dengan harapan dapat lebih cepat dan mudah dalam mendapatkan data yang spesifik (Skarzyński, 2021). Sebagian besar studi klinis menggunakan strategi yang ditargetkan, seperti WES. Strategi ini dipilih karena memerlukan biaya yang lebih sedikit dibandingkan dengan WGS, menginterpretasikan data lebih kuat, dan asumsi bahwa varian yang paling penting secara klinis terletak di regio gen yang mengkode protein (Demkow, 2016).

Terdapat tiga tahapan umum dalam pengerjaan NGS, yaitu *library preparation* (fragmen acak dari genom, diligasi dengan adapter yang sesuai), amplifikasi *library*, dan sekuensing dengan menggunakan pendekatan yang berbeda (Gupta and Verma, 2019). Aplikasi NGS pada masa sekarang telah banyak digunakan, di antaranya untuk penelitian bidang kesehatan dan diagnostik, deteksi variasi, *whole-exome sequencing* (WES), RNA-seq, epigenetik serta *whole genome sequencing* (WGS).



Gambar 2.11 Skema pengerjaan NGS dengan berbagai macam platform berbeda (Gupta and Verma, 2019)

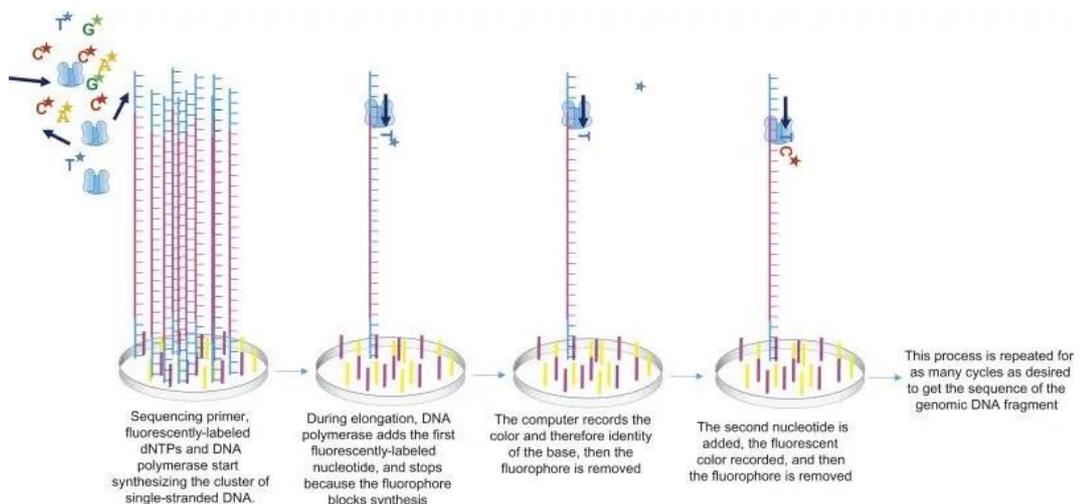
Tahap pertama, dalam melakukan NGS, yakni ekstraksi DNA. Prosedur untuk ekstraksi DNA, berdasarkan dari tipe sampel yang akan digunakan, misalnya darah, dan jaringan serta cairan tubuh. Setelah prosedur ekstraksi DNA selesai dilakukan, hasilnya harus dievaluasi untuk mengetahui kualitas dan konsentrasinya.

Tahap kedua, melakukan persiapan *library* yang mengandung semua bagian DNA hasil dari ekstraksi, diikuti dengan melakukan *enrichment* spesifik pada daerah target yang diinginkan. *Library* disiapkan dengan memotong DNA *genomic* (gDNA) secara acak.

Teknik pemotongan fragmen DNA, biasanya menggunakan nebulisasi atau sonikasi, gDNA yang telah dipotong akan melewati serangkaian reaksi enzimatik untuk membuat *adenosine overhang* yang akan diikat oleh adaptor menggunakan DNA ligase. Setelah ligasi

adaptor, sampel akan dipilih berdasarkan ukuran dengan menggunakan gel elektroforesis, ekstraksi gel dan purifikasi. Pada tahap ini, *library* genomik sudah dibuat, dan bisa digunakan untuk sekuensing, atau dari daerah spesifik bisa diambil untuk *downstream* sekuensing.

Tahap ketiga, reaksi sekuensing dapat dikerjakan dengan beberapa metode yang telah ada. Dalam hal ini, metode yang kerap digunakan, yaitu *sequencing by synthesis* yang membutuhkan DNA *library*.



Gambar 2.12 Sequencing by Sythesis Process

Hal ini dilakukan, untuk denaturasi dan dimasukkan ke *glass flow cell* di mana akan terjadi proses hibridisasi dengan melengkapi susunan oligonukleotida ke adaptor. Selanjutnya, fragmen *library* beruntai tunggal dan terikat kemudian diperpanjang serta ujung bebas hibridisasi menjadi *neighboring lawn* dari oligonukleotida komplementer. “*Bridge*” akan berkembang menjadi *cluster* melalui serangkaian proses amplifikasi PCR.

Setelah proses amplifikasi, *cluster* akan didenaturasi untuk melepaskan ujung 5' dan primer memulai reaksi sekuensing di mana nukleotida yang telah diberi label akan berikatan dengan template. Setelah laser menangkap signal dari pewarna *fluorescent* pada nukleotida, gambar akan diambil untuk masing-masing pewarna. Proses ini, biasanya akan diulang antara 36 hingga 120 kali. Setelah reaksi sekuensing dilakukan tahapan selanjutnya adalah melakukan genome *assembly*.

Genome *assembly* merupakan proses komputasi untuk merakit sekuens DNA pada suatu organisme dari potongan-potongan sekuens DNA sehingga menjadi satu rangkaian utuh. Sebelum melakukan proses *assembly*, kualitas dari data sekuensing seperti kandungan GC, *repeat abundance* atau proporsi *duplicated read* harus dicek terlebih dahulu. Setiap proses *assembly* yang dihasilkan bergantung pada struktur data, target genom yang berbeda, misalnya dari ukuran, komposisi basa, dan *repeat content* hingga tingkat polimorfisme.

2.5.1 Next-Generation Sequencing pada GPAB

Hearing loss (HL) merupakan suatu keadaan klinis yang memiliki etiologi yang beragam, yang mana gen dapat memainkan peran penting dalam terjadinya HL. Terdapat 450 gen pada mamalia yang telah teridentifikasi berperan dalam fungsi pendengaran, menurut data dari *International Mouse Phenotyping Consortium*. Varian patogenik HL saat ini baru teridentifikasi sekitar 120 gen dari pasien dengan HL. Varian genetik keluarga berkontribusi sebagai faktor genetik dalam

perkembangan patogenesis HL, yang menyebabkan bentuk monogenik hereditas dari HL (Skarżyński, 2021).

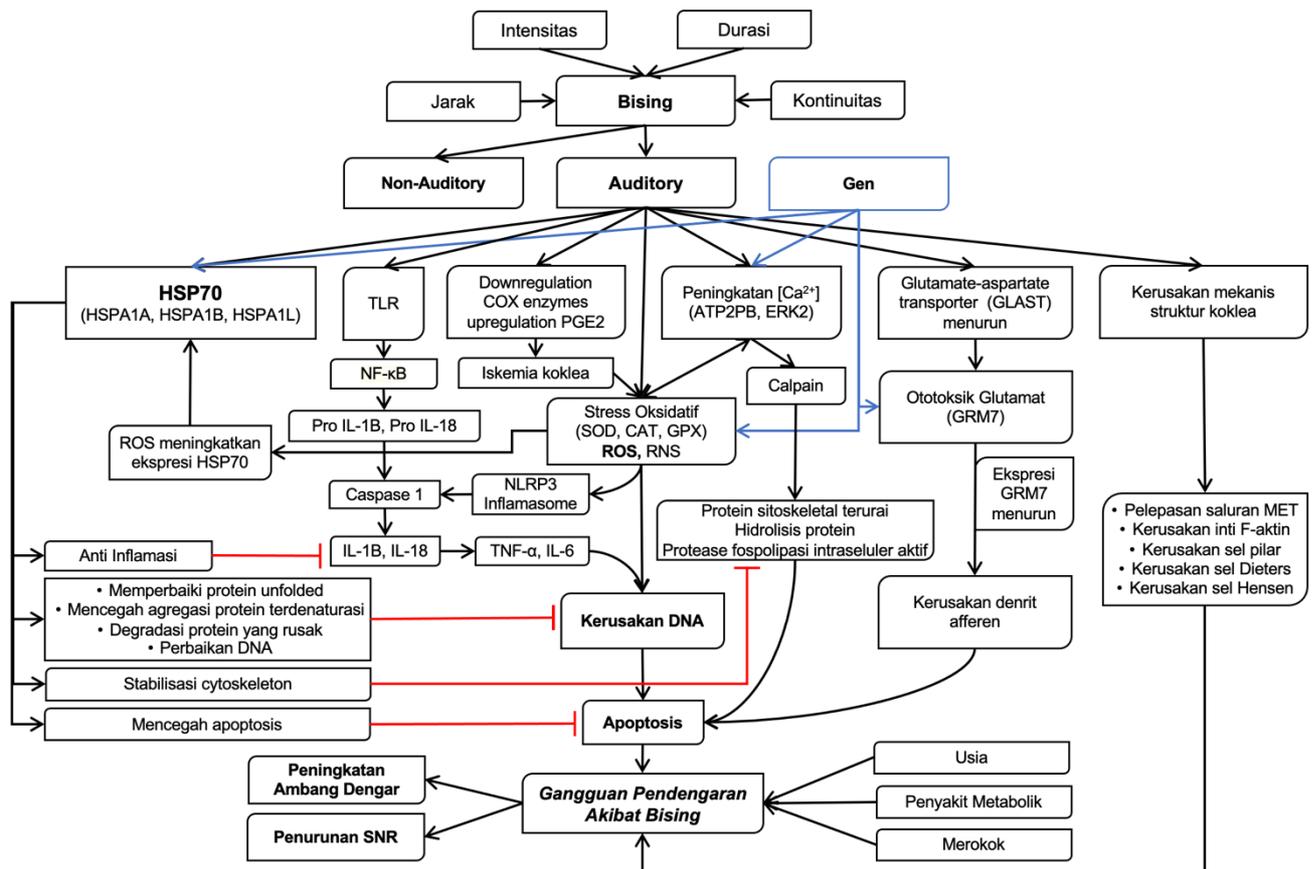
Pada kasus penyakit GPAB, tidak hanya varian genetik sendiri atau hanya faktor lingkungan saja yang berperan, tetapi melibatkan kombinasi keduanya, antara faktor genetik dan faktor lingkungan, yang bersifat poligenik (Skarżyński, 2021; Chen *et al.*, 2022). Faktor lingkungan yang paling berperan dalam terjadinya GPAB adalah paparan bising jangka panjang, tetapi dalam beberapa penelitian menemukan bahwa tidak setiap orang yang terpajan bising dalam jangka waktu panjang dengan tingkat kebisingan yang sama, menderita GPAB dan beberapa dengan GPAB memiliki derajat keparahan yang berbeda. Hal ini menunjukkan perbedaan kerentanan setiap orang untuk menjadi GPAB dan faktor genetik menjadi salah satu yang berperan dalam membedakannya (Chen *et al.*, 2022).

Studi saat ini, berdasarkan patogenesis dari GPAB, mengungkapkan beberapa kelompok gen yang terkait dengan GPAB yang melibatkan stres oksidatif, siklus ion kalium, struktur silia, *heat shock protein gene 70*, perbaikan kerusakan DNA, apoptosis, monogenik gen GPAB, dan lainnya. Peran NGS sangat diperlukan dalam mendeteksi kelompok gen yang terkait dengan GPAB ini. Salah satu teknik NGS, yaitu WES dapat digunakan dalam membantu analisis genetik (Chen *et al.*, 2022).

Indonesia adalah salah satu populasi paling beragam etnis secara global, dengan lebih dari 400 etnis, yang terbesar adalah suku Jawa.

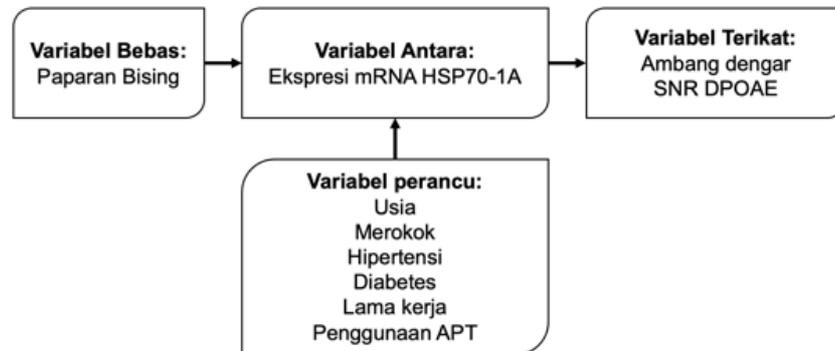
Penelitian menunjukkan bahwa ada perbedaan genetik yang khas antara populasi di Asia. Penelitian menggunakan NGS di negara-negara berpenghasilan menengah sebagai contoh Indonesia sangat penting untuk menambahkan data genetik ke populasi yang kurang terwakili dan meningkatkan kelayakan melakukan skrining genetik secara massif untuk berbagai macam penyakit (Gunadi *et al.*, 2016, 2023).

2.6 Kerangka Teori



Gambar 2.13 Kerangka Teori Penelitian

2.7 Kerangka Konseptual



Gambar 2.14 Kerangka konseptual penelitian

2.8 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat peningkatan ekspresi mRNA gen HSP70-1A pekerja yang terpapar bising
2. Terdapat hubungan antara ambang dengar dengan ekspresi mRNA Gen HSP70-1A pekerja yang terpapar bising
3. Terdapat hubungan antara *signal-to-noise ratios* (SNR) DPOAE dengan ekspresi mRNA Gen HSP70-1A pekerja yang terpapar bising
4. Terdapat varian gen yang berkontribusi terhadap gangguan pendengaran akibat bising pada pekerja yang terpapar bising pada pemeriksaan WES

2.9 Novelitas

Belum pernah dilakukan untuk mengetahui korelasi antara mRNA gen HSP70-1A dengan ambang dengar dan signal-to-noise (SNR) DPOAE, serta identifikasi varian gen yang berkontribusi pada patogenesis gangguan pendengaran akibat bising pekerja pabrik dengan paparan bising di Makassar.