

DISERTASI

ANALISIS MUTASI GEN *GAP JUNCTION BETA-2 (GJB 2)* DAN *GAP JUNCTION BETA-6 (GJB 6)* PADA PENDERITA KETULIAN SENSORINEURAL KONGENITAL NON SINDROMIK DI MALUKU

ANALYSIS OF GAP JUNCTION BETA-2 (GJB2) AND GAP JUNCTION BETA-6 (GJB6) GENE MUTATIONS IN NON- SYNDROMIC CONGENITAL SENSORINEURAL HEARING LOSS PATIENTS IN MALUKU



RODRIGO LIMMON

C013181037

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

HALAMAN PENGESAHAN

DISERTASI

ANALISIS MUTASI GEN *GAP JUNCTION BETA-2 (GJB2)* DAN *GAP JUNCTION BETA-6 (GJB6)* PADA PENDERITA KETULIAN SENSORINEURAL KONGENITAL NON SINDROMIK DI MALUKU

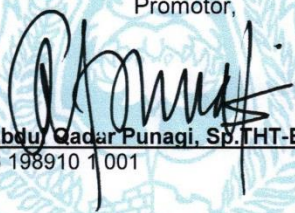
ANALYSIS OF GAP JUNCTION BETA-2 (GJB2) AND GAP JUNCTION BETA-6 (GJB6) GENE MUTATIONS IN NON-SYNDROMIC CONGENITAL SENSORINEURAL HEARING LOSS PATIENTS IN MALUKU

Disusun dan diajukan
Oleh

Rodrigo Limmon
C013181037

Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal, 25 Januari 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

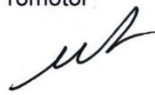
Menyetujui
Promotor,


Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.THT-BKL, SubSp.Rad(K), FICS
Nip. 19630216 198910 1 001

Co. Promotor


Dr. dr. Masyita Gaffar, Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp.Oto(K)
Nip. 19681103 199802 1 001

Co. Promotor


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Nip. 19671103 199802 1 001

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Nip. 19671103 199802 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM Sp.GK
Nip. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Rodrigo Limmon
NIM : C013181037
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

Analisis Mutasi Gen Gap Junction Beta 2 (GJB2) dan Gen Gap Junction Beta 6 (GJB6) pada Penderita Ketulian Sensorineural Non Sindromik Kongenital di Maluku.

Adalah karya tulisan 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 atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 17 Januari 2023

Yang Menyatakan,



Rodrigo Limmon

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga kami dapat menyelesaikan penulisan disertasi ini.

Penulisan hasil penelitian ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Doktor Ilmu Kedokteran Pendidikan Program Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin. Kami menyadari bahwa disertasi ini tidak akan selesai tanpa bantuan dari pihaklain, baik berupa bantuan moril maupun materiil. Untuk itu kami menyampaikan terima kasih yang tulus dan sedalam-dalamnya kepada Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.THT-BKL, (K) Sebagai Promotor dan Co Promotor Dr. dr. Masyita Gaffar, SP.THT-BKL,(K) dan Dr.dr. Irfan Idris, M.Kes. Selaku pembimbing penelitian yang telah memberikan dorongan dan semangat sejak penyusunan konsep, pelaksanaan hingga penyelesaian disertasi ini.

Terima kasih yang tak terhingga juga kami sampaikan kepada Prof. Dr.dr. Hamsu Kadriyan, Sp.THT-BKL (K-Onk), Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK, Dr. dr. Riskiana Djamin, Sp.THT-BKL(K), Dr.dr. Rafiah Husain, M.Si, Dr. dr. Amsyar Akil, Sp.THT-BKL(K), dan Dr.dr. Burhanuddin Bahar, MS. Sebagai anggota tim penguji yang telah membimbing kami selama penyusunan disertasi ini.

Pada kesempatan ini kami menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Rektor Universitas Pattimura, Pimpinan Fakultas Kedokteran UNPATTI, Ketua Program Pendidikan S3 Ilmu Kedokteran UNHAS yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk mengikuti pendidikan S3 Ilmu Kedokteran.

2. Direktur RSP UNHAS, Kepala Laboratorium HUMR-C atas segala bantuan yang telah diberikan selama melakukan penelitian
3. Kepala Sekolah SLB Karya Kasih, SLB Negeri Nania, SLB Negeri Batu Merah yang telah memberikan kesempatan anak didiknya dikutsertakan sebagai sampel dalam penelitian
4. Ibu Handayani yang banyak membantu dalam mengelola sampel di laboratorium HUMR-C Makassar
5. Pa Akmal, Pa Mumu dan Pa Rachmat yang selalu siap dan tanggap dalam membantu saya selama masa pendidikan sampai menyelesaikan disertasi ini
6. My Best Friends dr. Cynthia Pentury, Sp.PD dan dr. Mulyati Amir, Sp.P yang selalu memberi semangat dan nasehat selama penelitian ini dilakukan
7. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan disertasi ini yang tidak sempat kami sebutkan satu persatu.

Pada saat yang berbahagia ini kami mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada Ayahanda Harry Limmon dan Ibunda Carla Fransisca Laisina, Kakak Gino Valentino Limmon, serta adik Dionne E. Limmon, Keponakan Deliza, Indira, Vianca dan Matthew yang telah memberikan semangat dan doa serta kasih sayang yang begitu berarti serta bermanfaat selama saya mengikuti pendidikan sampai selesainya penulisan disertasi ini.

Saya menyadari bahwa disertasi ini mempunyai keterbatasan dan kekurangan oleh karenanya saran dan kritik yang bertujuan untuk menyempurnakannya saya terima dengan segala kerendahan hati.

Akhirnya saya mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kesalahan yang telah saya perbuat baik di sengaja maupun tanpa disengaja kepada semua pihak, selama saya mengikuti pendidikan ini.

Semoga Tuhan Yang maha Kuasa senantiasa melimpahkan rahmat dan berkat-Nya serta membalas budi baik mereka yang telah mendidik dan mengajarkan kebaikan kepada saya.

Makassar, Januari 2024

A handwritten signature in dark ink, featuring a long horizontal stroke followed by several vertical and curved strokes, characteristic of a cursive or stylized signature.

Rodrigo Limmon

ABSTRAK

RODRIGO LIMMON. *Analisis Mutasi Gen Gap Junction Beta 2 (GJB2) dan Gen Gap Junction Beta 6 (GJB6) pada Penderita Ketulian Sensorineural Nonsindromik Kongenital di Maluku* (dibimbing oleh Abdul Qadar Punagi, Masyita Gaffar, dan Irfan Idris).

Mutasi pada Lokus DFNB1, yaitu gen GJB2 dan GJB6 adalah penyebab terbanyak gangguan pendengaran autosomal resesif nonsindromik. Lebih dari 100 mutasi gen GJB2 sudah dilaporkan di seluruh dunia. Dua delesi gen GJB6, del (GJB6-D13S1830) dan del (GJB6-D13S1854) juga sudah dilaporkan di beberapa negara. Penelitian ini bertujuan melihat polimorfisme mutasi gen GJB2 dan GJB6 pada penderita ketulian sensorineural nonsindromik kongenital di Maluku. Penelitian ini dilakukan terhadap 80 sampel yang terdiri atas dua kelompok, yaitu kelompok kasus dan kelompok kontrol yang dilakukan pemeriksaan PCR untuk mengetahui ada tidaknya mutasi gen. Prosedur pemeriksaan mutasi gen GJB2 menggunakan metode Kessel et. al, (1997) dengan Primer Exon 2-1F (*forward*). 5-TCT TTT CCA GAG CAA ACC GC-3, Exon 2-2R (*reverse*), 5-GGG CAA TGC CIT AAA CTG GC-3' target pada fragmen 722bp, dan untuk gen GJB6 menggunakan metode de Castillo et. al. (2005) dengan primer untuk del (GJB6-D13S1830), *forward primer* GJB6-1R 5 TTT AGG GCA TGA TTG GGG TGA TTT-3, dan *reverse primer* BKR-1:5'CAC CAT GCG TAG CCT TAA CCA TTT T-3' target pada fragmen 460bp, sedangkan untuk del (GJB6-D13S1854) *forward primer* del BK1:5' TCA TAG TGA AGA ACT CGA TGC TGT TT-3', dan *reverse primer* del BK2:5' CAG CGG CTA CCC TAG TTG TGG T-3 target pada fragmen 564bp. Hasil penelitian menunjukkan tiga varian novel *multiple* pada GJB2 yang disertai mutasi GJB6 yang berpotensi sangat kuat dan berkontribusi dalam ketulian sensorineural kongenital nonsindromik, yaitu P187L + D13S1830, c.45delA + D13S1854 dan V37I+D13S1830. Selain itu, ditemukan enam varian novel mutasi gen GJB2 yang belum pernah dilaporkan, yaitu c45delA, Pro187L, 78_79insC, 83_84insT, 166-167insC, dan 290_291insA di daerah Maluku.

Kata kunci: GJB2, GJB6, gangguan pendengaran, Maluku



ABSTRACT

RODRIGO LIMMON. *Analysis of Gap Junction Beta 2 (GJB2) and Gap Junction Beta 6 (GJB6) Gene Mutations in Congenital Non-Syndromic Sensorineural Hearing Loss Patients in Maluku* (supervised by Abdul Qadar Punagi, Masyita Gaffar and Irfan Idris)

The research aims at perceiving the polymorphism of GJB2 and GJB6 gene mutations in the congenital non-syndromic sensorineural hearing loss patients in Maluku. More than 100 GJB2 gene mutations have been reported worldwide. Two GJB6 gene deletions, del (GJB6-01351830) and del (GJB6-01351854), have also been reported in several countries. The mutations at the DFNB1 locus, namely the GJB2 and GJB6 genes, were the most common causes of the autosomal recessive non-syndromic hearing impairment Polymerase Chain Reactions (PCR). The research was conducted on 80 samples comprising two groups namely the case and control groups to identify gene mutations. The GJB2 gene mutations were examined using the method by Kelsel et al., (1997) with the Primer Exon 2-1F (forward), 5-TCT TTT CCA GAG CAA ACC GC-3, and Exon 2-2R (reverse), 5- GGG CAA TGC CTT AAA CTG GC-3, targeting a 722bp fragment. For the GJB6 gene, the method by de Castillo et al., (2005) was employed with specific primers for del(GJB6-D13S1830) and del(GJB6- D13S1854), Forward primer GJB6-1R, STTT AGG GCA TGA TTG GGG TGA TTT-3 and reverse primer BKR-1; 5'CAC CAT GCG TAG CCT TAA CCA TTT T-3' targeting a 460bp fragment, while for del (GJB6- D13S1854) Forward primer DelBK1: 5TCA TAG TGA AGA ACT CGA TGC TGT TT- 3 and reverse primer DelBK2, 5' CAG CGG CTA CCC TAG TTG TGG T-3' targeting a 564bp fragment. The research result indicates that there are 3 multiple novel GJB2 variants accompanying GJB6 which potentially contribute to the congenital non-syndromic sensorineural deafness, namely P187L+D13S1830, c.45delA + D13S1854, and V371 + D13S1830. Additionally, 6 novel variants of GJB2 gene mutations are discovered, namely c45delA, Pro187 78 79insC, 83 84insT, 166-167insC, and 290_291insA, in Maluku region.

Key words: GJB2, GJB6, hearing impairment, Maluku



DAFTAR ISI

	Judul	i
	Lembaran Pengesahan	ii
	Pernyataan Keaslian Disertasi	iii
	Kata Pengantar	iv
	Abstrak	vii
	Abstract	viii
	Daftar Isi	ix
	Daftar Gambar	xi
	Daftar Tabel	xii
	Daftar Lampiran	xiii
	Daftar Singkatan	xiv
I	PENDAHULUAN	1
A	Latar Belakang Masalah	6
B	Rumusan masalah	7
C	Pertanyaan penelitian	7
D	Tujuan Penelitian	8
E	Manfaat penelitian	
II	TINJAUAN PUSTAKA	11
A	Anatomi dan Fisiologi Pendengaran	18
B	Tipe dan Derajat Ketulian	23
C	Diagnosis Ketulian dan Penyebabnya	29
D	Genetik dan ketulian Konginetal	
E	Hubungan Gen GJB2 dan GJB6 dalam Ketulian Konginetal	33
F	Varian Mutasi Gen GJB2 dan GJB6 berdasarkan Etnis di Dunia	35

G	Kerangka Teori	39
H	Kerangka Konsep	41
III METODOLOGI PENELITIAN		
A	Rancangan Penelitian	42
B	Tempat Penelitian	42
C	Populasi dan Sampel	42
D	Definisi Operasional	45
E	Hipotesis	46
F	Prosedur Penelitian	47
G	Alur Penelitian	53
IV HASIL PENELITIAN		
A	Gambaran Umum	54
B	Hasil Pemeriksaan Pendengaran	55
C	Hasil Pemeriksaan PCR	56
D	Karakteristik & Frekuensi Mutasi Gen GJB2	56
E	Analisis Sequence DNA	59
F	Karakteristik & Frekuensi Mutasi Gen GJB6	60
G	Mutasi GJB2, GJB6 dan Gangguan Pendengaran	61
H	Analisis	62
V	DISKUSI	64
VI KESIMPULAN DAN SARAN		
A	Kesimpulan	71
B	Saran	72
DAFTAR PUSTAKA		73

DAFTAR GAMBAR

1	Struktur Telinga Manusia	11
2	Proses Transmisi Suara	16
3	Organ Corti	17
4	Gambaran Audiogram pada Tipe Konduktif	20
5	Gambaran Audiogram pada Tipe Sensorineural	21
6	Gambaran Audiogram pada Tipe Campuran	22
7	DNA elektroforesis	56
8	Hasil Sequensing Gen GJB2	59

DAFTAR TABEL

1	Gen Penyebab Ketulian Sensorineural Non Sindromik	32
2	Prevalensi Mutasi Gen GJB2 dan GJB6 pada Beberapa Etnis/Negara	37
3	Karakteristik Umum Sampel	54
4	Derajat Ketulian pada Kasus dengan pemeriksaan PTA	55
5	Distribusi varian mutasi gen GJB2 pada kasus dan kontrol	57
6	Frekuensi varian mutasi gen GJB2 pada kasus dan kontrol	58
7	Distribusi varian mutasi gen GJB6 pada kasus dan kontrol	60
8	Frekuensi varian mutasi gen GJB6 pada kasus dan kontrol	61
9	Gambaran mutasi gen GJB2, GJB6 dan Gangguan Pendengaran	61
10	Tabulasi Silang Hubungan Mutasi Gen GJB2 Dengan Ketulian	62
11	Tabulasi Silang Hubungan Mutasi Gen GJB6 Dengan Ketulian	63

DAFTAR LAMPIRAN

1. Surat izin Penelitian dan Kelayakan Etik
2. Uji Statistik Penelitian
3. Master data penelitian

DAFTAR SINGKATAN

1. GJB 2	Gap Junction Beta-2
2. GJB 6	Gap Junction Beta-6
3. Cx	Connexins
4. dB	Desibel
5. PTA	Pure Tone Audiometri
6. PTTs	Pure Tone Thresholds
7. OAE	Otoacoustic Emissions

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Pendengaran merupakan salah satu dari sistem penginderaan yang penting bagi manusia. Fungsi pendengaran dapat mengalami penurunan, sehingga manusia mengalami gangguan pendengaran, atau bahkan ketulian (*deafness*). Gangguan pendengaran dapat terjadi secara ringan dan sampai berat, atau disebut ketulian¹. Gangguan pendengaran dapat menjadi ancaman bagi siapa saja, pada tingkatan umur mana saja, dan tak mengenal gender. WHO (2019) mengemukakan bahwa orang dewasa memiliki peluang besar mengalami ancamangangguan pendengaran sebagai akibat kebiasaan hidup yang buruk bagi pendengaran².

Gangguan pendengaran telah menjadi salah satu masalah kesehatan publik yang paling penting, dan berdampak sangat substantif dari sisi ekonomi dan sosial. Gangguan pendengaran dapat memperlambat perkembangan bahasa dan pendidikan bagi anak-anak dan balita, sedangkan pada orang dewasa dapat menyebabkan kesulitan dan bersosialisasi dan bekerja, sama halnya dengan stimatisasi di masyarakat. Dampak lainnya adalah tingginya biaya dalam bermasyarakat. Implikasi gangguan pendengaran, antara lain: merusak komunikasi yang berdampak pada relasi keluarga dan kerabat, yang jika tidak

ditangani menyebabkan menurunnya kualitas hidup, secara tidak langsung berdampak pada kesehatan, fisiologis, dan ekonomi ^{3,4}.

Gangguan pendengaran menjadi masalah ke-empat dari penyebab disabilitas di dunia. Jumlah penderita gangguan pendengaran meningkat setiap tahunnya. WHO mengestimasi jumlah penderita gangguan pendengaran di tahun 1995 sebesar 120 juta, dan meningkat menjadi 250 juta di tahun 2004. WHO (2018) menyatakan jumlah penderita gangguan pendengaran di dunia diperkirakan telah mencapai 466 juta orang (sekitar 6,1% populasi di dunia) ⁵. Angka ini terbagi atas 432 juta orang (93%) orang dewasa dan 34 juta orang (7%) anak-anak.

Prevalensi tertinggi gangguan pendengaran di dunia menurut estimasi WHO (2018) adalah wilayah Asia Tengah dan Eropa Timur/Tengah yaitu 8,36%, kemudian diikuti oleh wilayah Asia Selatan (7,37%), Asia Pasifik (6,90%), dan Asia Timur (6,85%) ⁵. Sedangkan yang terendah adalah wilayah Afrika Utara dan Timur Tengah (3,17%). Sedangkan Chunningham and Tucci (2017) menyatakan bahwa gangguan pendengaran di Amerika Serikat meningkat setiap dekadennya, dimana 50% kasus terjadi pada umur 60-69 tahun, dan 80% kasus terjadi pada umur di atas 85 tahun ⁴.

Menurut data Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2013), Maluku berada pada nilai prevalensi tertinggi (0,45%) untuk kasus ketulian ¹⁷. Data mengenai penyebab ketulian di Maluku belum banyak tersedia, karena tidak banyak kasus yang

tercatat secara medis. Penyebab ketulian didominasi oleh faktor genetik, dan 80% dari kasus ketulian yang disebabkan oleh faktor genetik bersifat resesif sehingga terkadang sulit untuk mendeteksi jika tidak pernah dilaporkan. Secara genetis, dari sejumlah gen yang berperan dalam pendengaran, gen GJB2 dan GJB6 dilaporkan sebagai jenis gen yang paling umum menyebabkan kasus ketulian kongenital pada berbagai etnis di dunia. Terkait dengan tingginya kasus ketulian di Maluku

Berbeda dengan faktor penyebab lainnya, faktor genetik merupakan salah satu faktor penyebab ketulian yang sifatnya diturunkan dari generasi sebelumnya, dan bukan diperoleh akibat interaksi yang buruk dengan lingkungan. Namun demikian, terkadang faktor genetik yang menyebabkan hilangnya pendengaran juga dapat terjadi karena perubahan genetik setelah seseorang berinteraksi dengan lingkungan, seperti pemakaian obat antibiotik ⁶.

Faktor genetik bertanggung jawab pada 50% kasus gangguan pendengaran pada bayi baru lahir ⁶. Diperkirakan, sekitar dua per tiga kasus hilangnya pendengaran pada masa anak-anak disebabkan oleh faktor genetik ⁷. Hilangnya pendengaran akibat faktor genetik disebabkan oleh mutasi gen.

Shearer, *et al.* (2017) mengemukakan bahwa pada gangguan pendengaran prelingual, 80%-nya disebabkan oleh faktor genetik, dimana yang bersifat sindromik sekitar 20% dan yang bersifat non-sindromik kurang lebih 80% ⁸.

Terdapat dua tipe gangguan pendengaran akibat genetik, yaitu yang bersifat sindromik (30%) dan non-sindromik (70%). Sindromik berarti bahwa gangguan pendengaran terjadi bersama dengan abnormalitas lainnya, sedangkan

non-sindromik artinya gangguan pendengaran tidak berkaitan dengan masalah apapun selain hilangnya pendengaran itu sendiri ⁹. Shearer, *et al.* (2017) mengemukakan bahwa pada gangguan pendengaran prelingual, 80%-nya disebabkan oleh faktor genetik, dimana yang bersifat sindromik sekitar 20% dan yang bersifat non-sindromik kurang lebih 80% ⁸. Dari tipe non-sindromik, 80% penyebab oleh autosom resesif, 19% oleh autosom dominan, dan kurang dari 1% karena mitokondria, mRNA dan *X-linked*.

Diagnosa dan deteksi dini terhadap resiko gangguan pendengaran akibat faktor genetik telah semakin berkembang. Dapat lebih mudah bagi ilmu kedokteran untuk mendeteksi faktor tersebut jika salah satu orang tua membawa autosom dominan dimana akan langsung dapat terdeteksi. Kenyataannya tidak semua anak yang terkena gangguan pendengaran memiliki orang tua dengan masalah yang sama. Shearer, *et al.* (2017) telah menyatakan sekitar 80% kasus bersifat demikian, yaitu berperannya autosom resesif pada orang tua ⁸. Untuk itu sangat penting dilakukan tes genetik untuk mendeteksi sejak dini resiko munculnya kasus gangguan pendengaran sehingga terapi dapat dilakukan.

Program skrining pendengaran neonatal telah dikembangkan dalam beberapa dekade, misalnya di Amerika Utara, Eropa dan sebagian besar negara maju. Skrining pendengaran neonatal universal (yaitu skrining semua bayi baru lahir dan bukan hanya mereka yang memiliki faktor risiko gangguan pendengaran) dianjurkan. Berdasarkan program-program ini, estimasi prevalensi gangguan pendengaran bilateral permanen adalah 1,33 per 1.000 kelahiran hidup

¹⁰. JCIH (2019) mengemukakan bahwa pada anak usia sekolah dasar,

prevalensinya meningkat menjadi 2,83 per 1.000 anak; dengan peningkatan lebih lanjut menjadi 3,5 per 1.000 pada remaja ¹¹. Nilai prevalensi yang meningkat dari waktu ke waktu diduga mencerminkan penambahan kumulatif dari jumlah kasus gangguan pendengaran karena faktor genetik, namun terkadang temuan diagnostik pada bayi baru lahir memberi variasi terhadap nilai prevalensi gangguan pendengaran ataupun ketulian kongenital, dikarenakan belum berkembangnya ketrampilan bahasa pada bayi baru lahir ^{12,13}. Prevalensi pada negara-negara yang belum melakukan program skrining pendengaran neonatal terbilang cukup tinggi dibandingkan dengan negara-negara yang sudah melakukannya. Morton dan Nance (2006) dan Nikolopoulos (2014) mengemukakan perkiraan prevalensi bervariasi antara 19 per 1.000 bayi baru lahir di Afrika sub-Sahara hingga 24 per 1.000 di Asia Selatan ^{11,14}.

Ketulian sensorineural kongenital yang disebabkan oleh variabel genetik terbagi atas tipe sindromik dan non sindromik. Autosom resesif non sindromik berada pada locus DFNB1 di kromosom 13q1112. Dalam locus ini terdapat dua gen yang paling umum berperan dalam gangguan pendengaran yaitu GJB2 dan GJB6. Prevalensi mutasi GJB2 cenderung sama di seluruh dunia, meskipun mutasi spesifiknya berbeda. Sedangkan Mutasi GJB6 adalah yang paling umum kedua setelah GJB2. Kedua gen ini diekspresikan pada koklea dimana keduanya dapat bersatu untuk membentuk hemikanal multi unit dalam membrane sel dan berfungsi sebagai komponen integral dari regulasi K⁺ di dalam telinga bagian dalam ^{8,9}. Patogenesis ketulian akibat mutasi kedua gen ini terutama terjadi di koklea, dimana gap junction membentuk jaringan luas antara sel non sensorik

yang dapat dibagi menjadi dua system gap junction independent, system gap junction sel epitel dan system gap junction sel jaringan ikat ¹⁵. Gen-gen pada 20 dari 70 lokus kehilangan pendengaran non sindrom yang dipetakan telah diidentifikasi dimana 11 dari gen ini autosomal dominan, 9 autosomal resesif dan 2 resesif X-linked ¹⁶.

Sudah banyak penelitian dilakukan untuk mengkaji ketulian genetic yang disebabkan oleh gen GJB2 dan GJB6 berdasarkan etnis di dunia termasuk di Indonesia. Polimorfisme V37I yang merupakan varian GJB2 yang paling sering ditemukan pada etnis Asia Tenggara. Pada penelitian di Malaysia V37I merupakan mutasi terbanyak 62%, demikian juga penelitian yang dilakukan di Korea menemukan V37I sebagai mutasi patogenik terbanyak dengan frekuensi pembawa sifat sebanyak 1,35%. juga merupakan varian mutasi terbanyak di China 1,5 – 18,2% ^{71,72,73}. Gaffar M, et al. mengidentifikasi frekuensi mutasi gen connexin 26 (GJB2) pada penderita ketulian prelingual sensorineural non- sindromik sebesar 58% (29/50) dengan polimorfisme V37I sebesar 27,5% dan frekuensi pembawa sifat 1,35% pada etnis di Makassar⁶⁵. Namun ada penelitian yang berbeda yaitu Purnami N, et al.(2019) yang tidak menemukan mutasi Gen GJB2 pada populasi etnik Jawa.

B. Rumusan Masalah

Belum ada penelitian terkait dengan mutasi gen GJB2 dan GJB6 pada penderita ketulian sensorineural kongenital pada daerah Maluku

C. Pertanyaan Penelitian

1. Bagaimana karakteristik ketulian pada penderita yang mengalami mutasi gen GJB2 dan GJB6 pada daerah Maluku
2. Bagaimana gambaran polimorfisme gen GJB2 pada penderita Ketulian Sensorineural Konginetal Non Sindromik pada daerah Maluku
3. Bagaimana gambaran polimorfisme gen GJB6 pada penderita ketulian Sensorineural kongenital Non Sindromik pada daerah Maluku
4. Apakah ada hubungan peran gen GJB 2 dan GJB 6 pada kasus ketulian Sensorineural kongenital Non Sindromik pada daerah Maluku
5. Apakah ada mutasi spesifik gen GJB 2 dan GJB 6 pada kasus ketulian Sensorineural kongenital Non Sindromik pada daerah Maluku

D. Tujuan Penelitian

D.1. Tujuan Umum

Untuk melihat gambaran polimorfisme gen GJB2 dan gen GJB6 pada penderita ketulian sensorineural konginetal Non Sindromik pada daerah Maluku

D.2. Tujuan Khusus

- a. Mengidentifikasi gambaran pemeriksaan Pure tone Audiometri pada penderita ketulian kongenital di daerah Maluku
- b. Mengidentifikasi Polimorfisme gen GJB2 pada kasus Ketulian Sensorineural Konginetal Non Sindromik pada daerah Maluku

- c. Mengidentifikasi polimorfisme gen GJB 6 pada kasus Ketulian Sensorineural Kongenital Non Sindromik pada daerah Maluku
- d. Mengidentifikasi hubungan polimorfisme gen GJB2 dan gen GJB6 terhadap penderita kasus ketulian sensorineural Konginetal Non sindromik pada daerah Maluku
- e. Mengidentifikasi mutasi spesifik gen GJB 2 dan GJB 6 pada kasus ketulian Sensorineural kongenital Non Sindromik pada daerah Maluku

E. Manfaat Penelitian

a. Bidang Akademik

Menambah pengetahuan dan informasi ilmiah terkait polimorfisme gen GJB 2 dan GJB 6 pada kasus Ketulian kongenital pada daerah Maluku.

b. Bidang Klinik

Hasil yang ditemukan dapat bermanfaat dalam membentuk strategi untuk menghadapi dan menangani penderita ketulian.

c. Bidang Masyarakat

Gambaran pengaruh gen terhadap ketulian dapat menjadi masukan dalam edukasi untuk masyarakat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Indonesia tergolong negara dengan prevalensi ketulian dan gangguan pendengaran tertinggi kedua setelah Kamboja (WHO, 2012 *dalam* Duthey, 2013). Di Indonesia, ketulian memiliki prevalensi sebesar 0,09% sedangkan gangguan pendengaran memiliki prevalensi 2,6%¹⁷. Berdasarkan data yang dikemukakan oleh Balitbangkes Kemkes RI (2013), terdapat 11 provinsi yang memiliki angka prevalensi ketulian tinggi dan 15 provinsi yang memiliki angka prevalensi gangguan pendengaran (lebih tinggi dari angka prevalensi nasional)¹⁷. Untuk status ketulian, Maluku berada pada nilai prevalensi tertinggi (0,45%) dan Kalimantan Timur yang terendah (0,03%). Sedangkan untuk status gangguan pendengaran, NTT memiliki nilai prevalensi tertinggi (3,7%) dan Banten berada pada urutan terakhir, yaitu 1,6%. Persentase orang dewasa terbagi atas 56% laki-laki (242 juta orang) dan 44% perempuan (190 juta orang). Gangguan pendengaran diperkirakan akan mengalami peningkatan setiap tahunnya, dan diestimasi akan meningkat 2 kali lipat di tahun 2030-2050, yaitu mencapai 630 juta di tahun 2030 dan lebih dari 900 juta di tahun 2050^{5,18}.

Terjadinya gangguan pendengaran termasuk ketulian dapat disebabkan oleh berbagai faktor. Duthey (2013) membedakan faktor penyebab bagi anak-anak dan orang dewasa¹⁸. Menurut Duthey, gangguan pendengaran pada anak-anak dapat terjadi akibat beberapa faktor antara lain: diwariskan oleh orang tua, diperoleh karena infeksi virus atau bakteri selama kehamilan, komplikasi saat

lahir atau saat kanak-kanak, dan juga disebabkan penggunaan obat-obatan yang bersifat racun bagi telinga (*ototoxic*), kebisingan, dan defisiensi nutrisi tertentu ¹⁸. Sedangkan pada orang dewasa, penyebab utama adalah prebiakusis (*presbycusis*) atau gangguan pendengaran akibat faktor umur (penuaan), kebisingan (pemaparan yang lama), trauma akustik dan fisik, dan penggunaan obat-obat yang bersifat ototoksik seperti kemoterapi, antibiotik, dan bahan-bahan kimia industry ¹⁸.

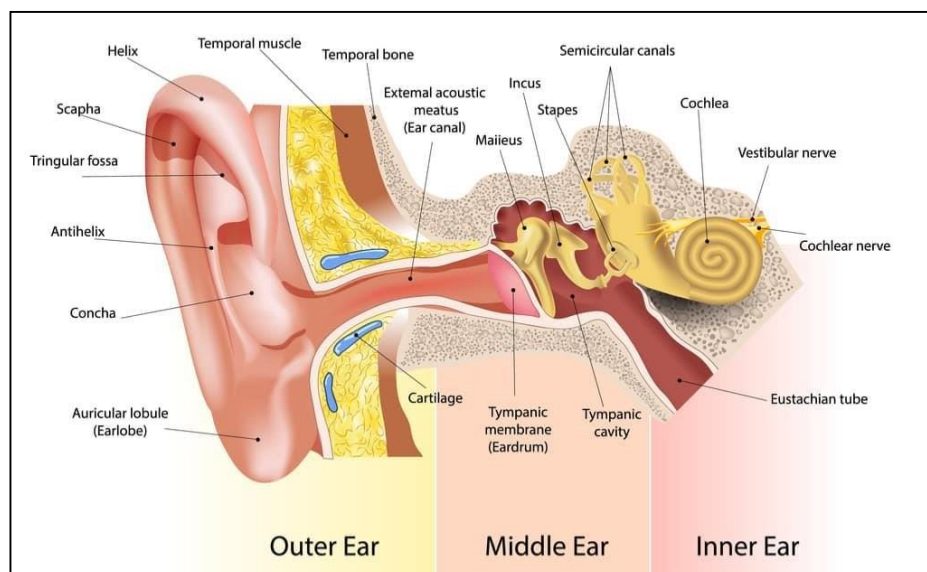
Kajian lebih mendalam mengenai berbagai faktor penyebab ketulian atau gangguan pendengaran telah banyak dilakukan, antara lain: faktor kebisingan ¹⁹⁻²², faktor kehamilan dan neonates ²³⁻²⁶, faktor umur ²⁷⁻³⁰; faktor pengobatan ³¹⁻³⁵; maupun faktor genetik ³⁶⁻⁴⁰. Gangguan pendengaran dan ketulian dapat dicegah dengan cara menghindari faktor penyebab, walau demikian, tidak semua faktor dapat dicegah, misalnya faktor penuaan atau umur tetap akan dapat menyebabkan terjadinya resiko prebiakusis, namun cepat lambatnya terjadi kasus dapat dilakukan dengan cara menjaga kesehatan telinga dan menghindari faktor resiko. Pencegahan juga dapat dilakukan dengan menghindari pemaparan kebisingan dengan intensitas tinggi dalam durasi lama, berhenti merokok, mengatur dengan baik atau mengurangi faktor resiko penyakit kardiovaskular ⁴. Sebagai tambahan, meskipun gangguan pendengaran tak dapat dihindari seiring perkembangan umur, namun upaya untuk memperlambat laju kerusakan pendengaran dapat dilakukan, antara lain dengan melakukan perlindungan pada telinga, menghindari suara yang keras atau membatasi pemaparan terhadap suara yang keras, memakai volume yang sedang untuk mendengarkan musik, dan menggunakan peralatan audio yang dapat menahan kebisingan. Selain itu, pencegahan juga dapat dilakukan dengan

melakukan skrining pada bayi baru lahir, dan juga meningkatkan kesadaran terhadap penggunaan obat-obat ototoksik ¹⁸.

A. Anatomi dan Fisiologi Pendengaran

Anatomi

Telinga merupakan organ yang dapat memproses suara-suara, memungkinkan otak untuk menginterpretasikan apa yang didengar oleh seseorang. Duthey (2013) dan WHO (2015) menguraikan struktur telinga dan sistem pendengaran terbagi atas telinga bagian luar, telinga bagian tengah, dan telinga bagian dalam, diikuti dengan saraf pendengaran dan berakhir pada pusat pendengaran di dalam korteks pendengaran (Gambar 1.1) ¹⁸. Wageih (2017) menggambarkan secara lengkap mengenai anatomi telinga manusia ⁴¹.



Gambar 1. Struktur Telinga Manusia (Sumber: Google image)

- Telinga luar (*outer ear*)

Telinga bagian luar terdiri dari daun telinga (auricula) dan kanal pendengaran luar atau disebut dengan liang telinga (ear canal). Telinga luar

dilengkapi dengan beberapa saraf sensori, antara lain: saraf aurikular, saraf oksipital, saraf ariculotemporal, dan cabang aurikular saraf Vagus (saraf Arnold). Daun telinga atau auricula terbentuk dari tulang rawan elastis, dengan fungsinya untuk menangkap dan melokalisasi suara. Bagian cekungan auricula dinamakan concha dan bagian pinggiran yang disebut heliks. Daun telinga terdiri atas heliks, spiral, antiheliks, fosa skafoïd, crura antiheliks, antitragus, lobule, dan tragus^{18,41}.

Ear canal atau liang telinga terbentuk dari tulang rawan dan tulang temporal. Ukuran liang telinga kurang lebih 4 cm, berbentuk huruf S, dimulai dari tragus sampai membran timpani (tympanic membrane)/gendang telinga. Bentuk ini bertujuan untuk mencegah benda asing sampai ke membran timpani. Di bagian depan tulang liang telinga, terdapat kondil mandibula dengan sel udara di bagian ujungnya¹⁸.

- Telinga tengah (middle ear)

Telinga tengah memanjang dari rongga ke membran timpani ke jendela oval. Bagian telinga ini terdiri dari tulang malleus, incus, dan stapes, serta banyak dinding-dinding rumit (misalnya dinding lateral, dinding medial, dinding tegmental dan dinding jugularis). Membran timpani memiliki bentuk tipis dan semi transparan, yang memisahkan telinga bagian luar dan dalam, yang terdiri dari *pars flaccida* dan *pars tensa*. Ada tiga macam saraf sensori pada membran timpani, yaitu saraf auriculotemporal, saraf Arnold dan cabang saraf timpanik. Pada permukaan dalam membran timpani terdapat rantai tulang yang bergerak disebut Osikula yaitu malleus, incus, stapes. Unsur-unsur tulang ini berfungsi

untuk menghantarkan dan memperkuat gelombang suara hingga 10 kali lebih kuat dari udara ke perilymph telinga dalam^{14,18}.

Fungsi telinga bagian ini adalah menghantarkan suara yang telah dikumpulkan auricula ke telinga bagian dalam. Bagian telinga ini memanjang dari rongga ke membran timpani ke jendela oval yang terdiri dari tulang malleus, incus, dan stapes dan banyak dinding yang rumit. Misalnya dinding lateral, dinding medial, dinding tegmental dan dinding jugularis¹⁸.

Pada bagian telinga ini juga terdapat saluran Eusthasius yang menghubungkan telinga tengah dengan nasofaring. Fungsinya untuk menyamakan tekanan udara dengan gerakan buka tutup. Otot penting yang terdapat di telinga tengah meliputi otot stapedius dan tendon tensor tympani^{14,18}.

Bagian horizontal saraf wajah melintasi rongga timpani. Oleh karena itu, bila terjadi kelumpuhan pada saraf atau otot wajah akan menyebabkan ketajaman suara terhalang dan kerusakan pada telinga bagian dalam⁴¹

- Telinga bagian dalam (*inner ear*)

Bagian telinga dalam disebut juga rongga labirin, dimana bagian ini berfungsi membantu keseimbangan dan menyalurkan suara ke sistem saraf pusat. Rongga labirin dibentuk dari labirin osseus, yaitu rangkaian dari tulang temporal

dan labirin membran. Labirin membran memiliki beberapa komponen, antara lain koklea, vestibular, dan semisirkular (setengah lingkaran)^{14,18,41}.

Koklea (*cochlea*) merupakan organ penting dari telinga dalam, dengan bentuk seperti cangkang siput, panjangnya kira-kira 30 mm dan membentuk 23/4 putaran terhadap modiolus, poros tengah koklea yang berisi ganglion spiral. Koklea terdiri dari tiga bilik, yaitu skala vestibuli, saluran koklear, dan skala timpani. Pada koklea ini, terdapat organ korti yang berfungsi mengubah gelombang suara menjadi impuls saraf^{18,41}.

Vestibuli merupakan bagian penghubung antara koklea dan saluran semisirkular. Bagian ini terdiri dari sakulus dan utrikulus yaitu sel rambut yang menjaga keseimbangan posisi kepala terhadap gaya gravitasi pada saat tubuh dalam keadaan diam^{14,18}.

Sedangkan semisirkular adalah saluran setengah lingkaran dari tiga saluran berbeda, yaitu kanalis semisirkularis horizontal, kanalis semisirkularis superior dan kanalis semisirkularis posterior yang berisi ampula. Semisirkular berfungsi untuk menentukan kesadaran posisi kepala saat terjadi gerakan rotasi atau memutar^{14,18}.

Sel telinga bagian dalam yang khusus meliputi: sel rambut, sel pilar, sel Boettcher, sel claudius, neuron ganglion spiral, dan sel deiters (sel falang). **Sel rambut** adalah sel reseptor pendengaran utama dan juga dikenal sebagai sel sensorik pendengaran, sel rambut akustik, sel pendengaran atau sel corti. Organ Corti dilapisi dengan satu baris sel rambut di permukaan apikal sel. Bundel rambut terdiri dari serangkaian stereocilia berbasis aktin. Setiap stereocilium

dimasukkan sebagai akar kecil ke dalam jaring aktin berfilamen padat yang dikenal sebagai pelat kutikula. Terganggunya ikatan ini menyebabkan gangguan pendengaran dan cacat keseimbangan. **Sel pilar** dalam dan luar pada organ corti menopang sel rambut. Sel pilar luar bersifat unik karena merupakan sel berdiri bebas yang hanya berkontak dengan sel yang berdekatan pada bagian dasar dan puncak. Kedua jenis sel pilar memiliki ribuan mikrotubulus dan filamen aktin yang saling terhubung dalam orientasi paralel. Mereka menyediakan kopling mekanis antara membran basal dan mekanoreseptor pada sel rambut⁴¹.

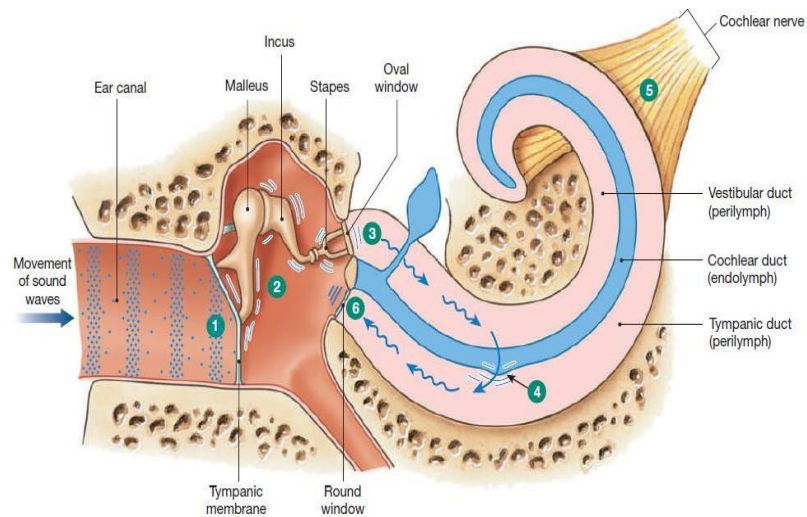
Sel Boettcher ditemukan di organ Corti dan hanya terdapat di bagian bawah koklea. Mereka terletak pada membran basilaris di bawah sel Claudius dan tersusun dalam barisan, yang jumlahnya bervariasi antar spesies. Sel-sel saling berinterdigitasi satu sama lain, dan memproyeksikan mikrovilli ke dalam ruang antar sel. Mereka adalah sel pendukung sel rambut pendengaran di organ corti⁴¹.

Sel Claudius terdapat pada organ corti yang terletak diatas deretan sel Boettcher. Sel ini dianggap sebagai sel pendukung sel rambut pendengaran di organ corti. Mereka mengandung berbagai saluran air aquaporin dan tampaknya terlibat dalam transport ion. Mereka juga berperan dalam menutup ruang endolimfatik⁴¹.

Sel Deiters (Sel Falang) adalah sejenis sel neuroglial yang terdapat pada organ corti dan tersusun dalam satu baris sel falang dalam dan tiga baris sel falangluar. Mereka adalah sel pendukung area sel rambut di dalam koklea. **Sel Hensen** merupakan sel kolumnar tinggi yang berbatasan langsung dengan baris ketiga sel Deiters⁴¹.

Fisiologi Pendengaran

Proses mendengar dimulai dari telinga bagian luar dan tengah mengamplifikasi sinyal suara (vibrasi/getaran) dan bagian dalam mengkonversi sinyal suara ini menjadi impuls listrik yang ditransmisikan ke otak. Proses ini juga menghasilkan frekuensi (pitch) dan analisa intensitas (kekerasan) dari sinyal suara tersebut⁴².

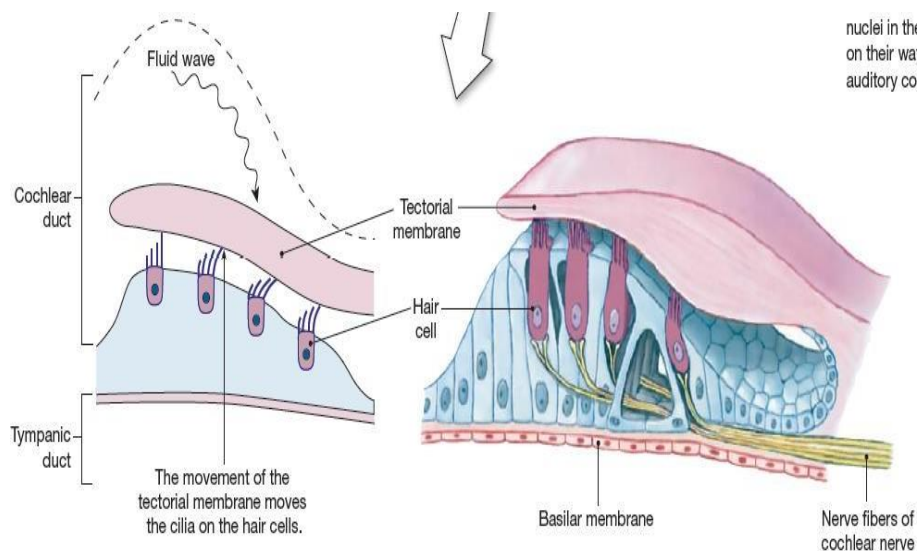


Gambar 2. Proses Transmisi Suara

[Sumber: Silverthorn D U. Human Physiology an Integrated Approach. England: Pearson Education Limited;2016.]⁴²

Suara merupakan perpaduan yang kompleks dari variasi tekanan dan melewati udara dalam bentuk gelombang yang tak terlihat. Mekanisme pendengaran dimulai ketika gelombang suara mencapai telinga, pinna (daun telinga) menyalurkan gelombang suara tersebut ke dalam saluran telinga. Gelombang suara tersalur melalui kanal mencapai gendang telinga dan

menyebabkannya bergetar. Getaran-getaran ini ditransmisikan oleh osikula (3 tulang kecil) di dalam telinga menuju koklea, menyebabkan pergerakan cairan dan sel-sel sensori (sel rambut) di dalam koklea. Sel-sel sensori ini mengkonversi getaran-getaran tersebut menjadi sinyal saraf listrik yang disalurkan melalui saraf pendengaran menuju otak. Otak kemudian menginterpretasikan sinyal-sinyal ini sebagai suara yang dapat dikenali dan dimengerti⁴².



Gambar 3. Organ Korti ⁴²

Terdapat dua macam sel sensori di dalam koklea: sel rambut bagian dalam dan bagian luar. Sel rambut bagian dalam menghasilkan sinyal listrik yang dikirim ke otak, sedangkan sel rambut bagian luar bertindak sebagai amplifier, yang meningkatkan stimulus yang dikirim ke sel rambut bagian dalam. Sejak lahir, telinga manusia telah memiliki sejumlah sel sensori koklea, dan jika terjadi kerusakan, maka sel-sel tersebut tidak dapat diperbaiki atau tumbuh kembali⁴²

Koklea merupakan bagian dari struktur telinga dimana gen GJB2 dan GJB6 bekerja. *Gap junction* memainkan peran penting dalam pendengaran dan mutasi pada gen connexin yang mana menyebabkan kasus ketulian yang tinggi

pada manusia. Patogenesis terutama terjadi di koklea, di mana *gap junction* membentuk jaringan yang luas antara sel-sel non-sensorik yang dapat dibagi menjadi dua sistem independen dari *gap junction*, yaitu sistem sel epitel dan sistem sel jaringan ikat *gap junction*. Setidaknya empat koneksin yang berbeda telah dilaporkan hadir di telinga bagian dalam mamalia, dan *gap junction* dianggap menyediakan rute untuk mendaur ulang ion kalium yang melewati sel-sel sensorik selama proses transduksi mekanosensorik kembali ke endolymph¹⁵.

Connexins (Cxs) adalah protein membran di mana-mana yang ditemukan di seluruh organ vertebrata, bertindak sebagai blok penyusun *gap junction* (GJ) yang dikenal memainkan peran vital dalam fungsi normal banyak organ. Mutasi pada gen Cx (khususnya GJB2, yang mengkode Cx26) menyebabkan sekitar setengah dari semua kasus gangguan pendengaran bawaan pada bayi baru lahir. Kemajuan besar telah dibuat dalam memahami fungsi GJ dan mekanisme molekuler untuk peran Cx dalam koklea. Data mengungkapkan bahwa banyak jenis Cx bekerja bersama untuk memastikan perkembangan dan fungsi koklea yang normal⁴³.

B. Tipe dan Derajat Ketulian

Gangguan pendengaran dapat diartikan sebagai ketidakmampuan telinga untuk mendengarkan suara pada satu atau kedua telinga secara sebagian maupun keseluruhan. Gangguan pendengaran juga dapat didefinisikan sebagai penurunan persepsi kekerasan suara yang disertai ketidakjelasan dalam artikulasi. Desibel (dB) merupakan satuan yang dipakai untuk mengukur tingkat kekerasan

suara. Ambang batas pendengaran bagi orang normal berkisar antara 0 sampai 10 dB. Penderita gangguan suara akan mengalami peningkatan ambang batas pendengaran, sehingga proses persepsi suara akan terganggu dan berdampak pada tidak tercapainya pengertian terhadap suatu pembicaraan^{44,45}. Mathers, *et al.* (2000) mendeskripsikan bahwa hilangnya pendengaran diukur melalui suatu rangkaian kesatuan, dan ketulian biasanya merujuk pada kehilangan pendengaran yang sangat (*profound hearing loss*) daripada hanya sekedar susah mendengar (*hard of hearing*)¹.

Sensitifitas pendengaran diukur dengan sebuah tes perilaku yang dinamakan Pure-tone Audiometry (PTA). Pengukuran ini melibatkan sistem pendengaran perifer dan pusat. *Pure-tone thresholds* (PTTs) atau ambang batas nada murni menunjukkan suara paling lembut yang dapat didengar oleh seorang individu setidaknya 50% dari waktu. Sensitifitas pendengaran diplot ke dalam audiogram, berupa grafik yang menampilkan intensitas sebagai fungsi frekuensi⁴⁶.

1. Tipe Gangguan Pendengaran

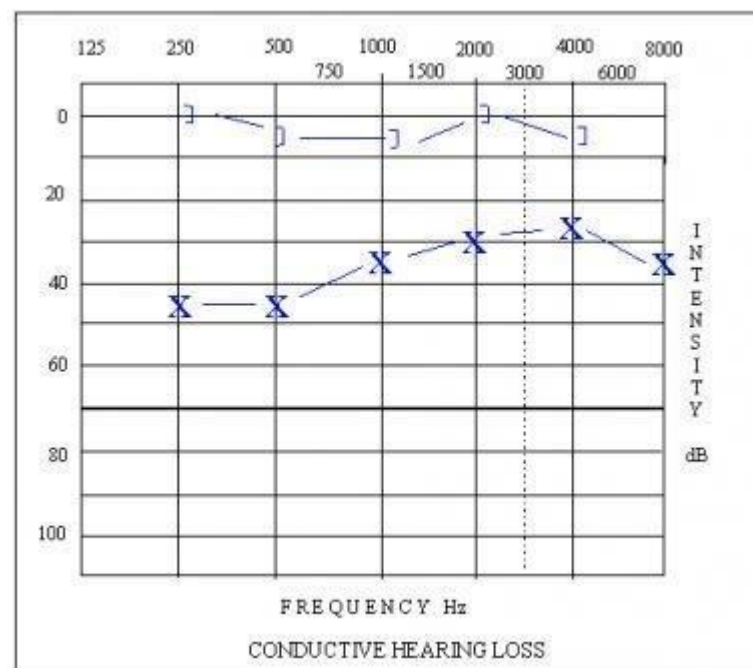
Gangguan pendengaran/kehilangan pendengaran dapat dibagi ke dalam 3 tipe, yaitu tipe konduktif, tipe sensorineural, dan campuran antara kedua tipe ini^{1,4,18,46}.

a) Tipe Konduktif

Gangguan pendengaran konduktif memiliki ambang batas konduksi tulang normal, tetapi ambang batas konduksi udara lebih buruk daripada normal setidaknya 10 dB. Gangguan pendengaran konduktif adalah sekunder dari telinga

luar atau kelainan telinga tengah, yang dapat mencakup kelainan membran timpani. Abnormalitas mengurangi intensitas efektif sinyal yang dikonduksikan udara yang mencapai koklea, tetapi tidak mempengaruhi sinyal yang dikonduksikan tulang yang tidak melewati telinga luar atau tengah.

Contoh-contoh kelainan termasuk penyumbatan saluran pendengaran eksternal oleh serumen atau massa, infeksi telinga tengah dan/atau cairan, perforasi membran timpani, atau kelainan osikular. Ambang konduksi udara nada murni lebih buruk daripada ambang konduksi tulang lebih dari 10 dB (Gambar 2).

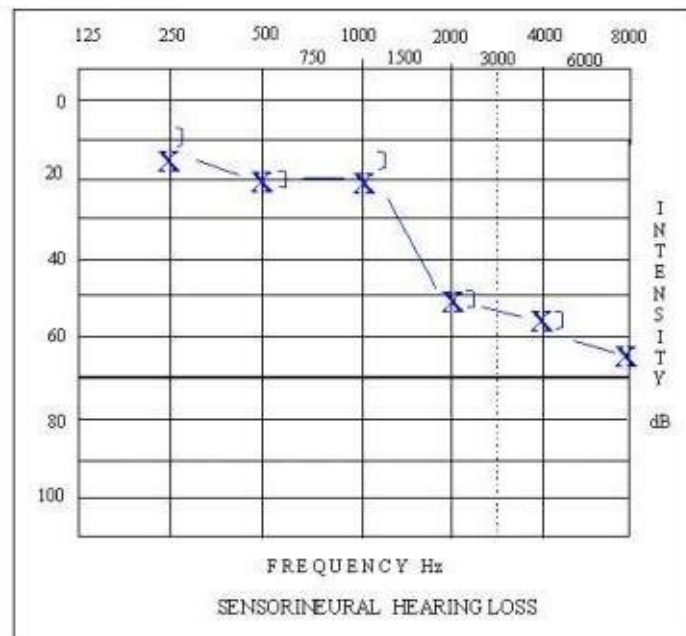


Gambar 4. Gambaran Audiogram pada Tipe Konduktif ⁴⁶

b) Tipe Sensorineural

Tipe sensorineural adalah sekunder dari kelainan koklea dan/atau kelainan saraf pendengaran atau jalur pendengaran sentral, karena dalam jenis gangguan pendengaran ini, telinga luar dan telinga tengah tidak mengurangi intensitas sinyal dari sinyal yang dilakukan oleh udara, baik sinyal yang dilakukan oleh udara dan

tulang efektif dalam menstimulasi koklea. Ambang batas konduksi udara dan tulang murni dalam 10 dB (Gambar 3).



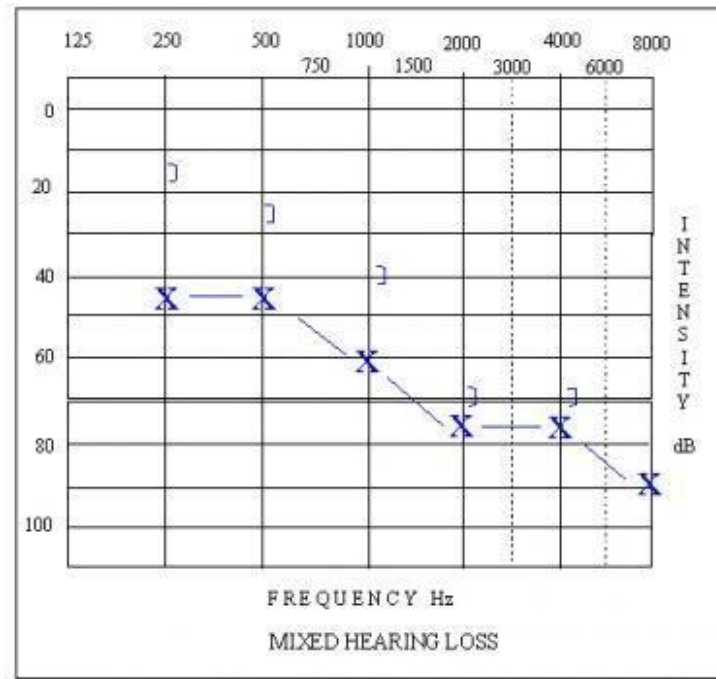
Gambar 5. Gambaran Audiogram pada Tipe Sensorineural ⁴⁶

Tipe ini merupakan tipe gangguan pendengaran yang paling umum terjadi dan tidak dapat diperbaiki dengan pendekatan medis selama ini. Orang yang mengalami gangguan tipe ini mengalami kesulitan untuk mendengar suara yang lemah bahkan ketika pembicaraan dilakukan cukup keras. Contohnya termasuk presbikusis, gangguan pendengaran yang disebabkan oleh kebisingan, dan penyakit Ménière. Jenis ketulian ini juga merupakan yang tersering ditemukan pada anak yang lahir dengan ketulian konginetal.

c) Campuran Tipe Konduktif dan Sensorineural

Gangguan pendengaran campuran kedua tipe ini memiliki komponen konduktif dan sensorineural. Ambang konduksi udara murni lebih buruk dari

ambang konduksi tulang lebih dari 10 dB, dan ambang konduksi tulang kurang dari 25 dB (Gambar 4)



Gambar 6. Gambaran Audiogram pada Tipe Campuran ⁴⁶

2. Derajat Gangguan Pendengaran

Kultz, *et al* (2018) membagi derajat gangguan pendengaran ke dalam enam kelompok berdasarkan nilai ambang batas nada murni ⁴⁶, yaitu:

- Pendengaran normal (0–25 dB): Pada level ini, pendengaran berada dalam batas normal.
- Gangguan pendengaran ringan (26–40 dB): Gangguan pendengaran ringan dapat menyebabkan kurangnya perhatian, kesulitan menekan kebisingan latar belakang, dan meningkatnya upaya mendengarkan. Pasien dengan tingkat kehilangan ini mungkin tidak mendengar bicara lembut. Anak-anak mungkin lelah setelah mendengarkan untuk waktu yang lama.

- Gangguan pendengaran sedang (41–55 dB): Gangguan pendengaran sedang dapat mempengaruhi perkembangan bahasa, sintaksis dan artikulasi, interaksi dengan teman sebaya, dan harga diri. Pasien dengan tingkat kehilangan ini mengalami kesulitan mendengar beberapa pembicaraan percakapan.
- Gangguan pendengaran sedang-berat (56-70 dB): Gangguan pendengaran sedang-parah dapat menyebabkan kesulitan berbicara dan penurunan kejelasan bicara. Pasien dengan tingkat kehilangan ini tidak mendengar sebagian besar tingkat percakapan.
- Gangguan pendengaran Berat (71-90 dB): Gangguan pendengaran yang parah dapat memengaruhi kualitas suara.
- Gangguan pendengaran sangat berat (> 90 dB): Dengan gangguan pendengaran yang parah (tuli), kemampuan berbicara dan bahasa memburuk.

C. Dignosis Ketulian dan Penyebabnya

1. Diagnosa Ketulian

Menurut Duthey (2013), diagnosa awal terhadap gangguan pendengaran sangat penting dilakukan untuk mencegah kerusakan yang lebih parah dan menyediakan peluang-peluang terapi penyembuhan¹⁸. Diagnosa awal dapat dibagi menjadi 2 bagian yaitu diagnosa terhadap bayi baru lahir dan bayi, dan yang kedua untuk anak-anak dan orang dewasa.

Pada sejumlah negara dengan tingkat pendapatan tinggi, kebanyakan rumah sakit melakukan skrining pada pendengaran dari bayi-bayi baru lahir sesaat setelah mereka dilahirkan. Skrining bayi sangat penting dilakukan karena tanpa program seperti ini, maka deteksi gangguan pendengaran harus dilakukan kira-kira saat bayi berumur 14 bulan. Ketika terlambat dideteksi, maka perkembangan bahasa akan tertunda, dan mempengaruhi kemampuan belajar anak di sekolah. Terdapat 2 cara skrining yang umum dipakai yaitu *Otoacoustic Emissions (OAE)* dan *Auditory Brainstem Response (ABR)*, dan dapat dilakukan secara sederhana dan tidak menyakitkan.

Diagnosa bagi anak-anak dan orang dewasa dapat dilakukan melalui beberapa metode seperti *ABR*, *OAE*, dan *Electrocochelography (EchoG)*. Untuk anak-anak di atas 4 tahun, pendengaran dapat diukur secara terpisah dengan tes subjektif menggunakan audiometer *pure-tone*. Sedangkan ketiga tes yang disebutkan pertama merupakan uji elektrofisiologis pada pendengaran yang dapat menyediakan pengukuran awal pendengaran yang objektif dan akurat meskipun dalam kondisi tidak sadar.

2. Penyebab Ketulian

Beberapa literatur membahas tentang faktor-faktor penyebab ketulian^{1,4,18,47}. Lomas, *et al* (2011) membagi faktor penyebab ketulian pada anak atas 2, yaitu faktor non-genetik, dan faktor genetic⁴⁷. Faktor non-genetik yang dipaparkan Lomas, *et al* (2011) berkaitan erat dengan beberapa macam penyakit infeksi (virus dan bakteri) yang diperoleh oleh anak sejak dalam kandungan,

ketika lahir, atau dalam masa tumbuhnya, sebagai contoh, HIV, sipilis, rubela, toksoplasma, dan CMV (*cytomegalo virus*)⁴⁷. Penyakit-penyakit ini dapat mempengaruhi perkembangan kognitif anak, sosial-emosional, bahasa, dan performa mereka di dunia pendidikan. CMV, misalnya, menjadi penyebab utama kehilangan pendengaran kongenital non-genetik pada bayi dan anak-anak dengan komplikasi seperti mikrosepalus dan retardasi mental.

Mathers *et al.* (2000), Duthey (2013), dan Cunningham dan Tucci (2007) mendeskripsikan faktor-faktor penyebab gangguan pendengaran secara terperinci, dimana terlihat bahwa ada peran lingkungan dan peran genetik di dalamnya^{1,4,18}. Faktor-faktor tersebut antara lain:

- Presbiakusis

Penyebab utamanya adalah penuaan organ pendengaran, khususnya koklea (cochlea), dimana semakin bertambah umur, maka terjadi kerusakan atau kematian sel-sel rambut sensori cochlear. Selain itu, karena pengaruh akumulasi kebisingan dan pemakaian obat-obatan yg bersifat toksik bg telinga. Pengaruhnya adalah sulit memahami pembicaraan, meskipun suara terdengar kuat.

- Pemakaian obat-obatan

Pengobatan-pengobatan tertentu dapat bersifat ototoksik yang dapat mempengaruhi sistem dan organ pendengaran, misalnya antibiotik aminoglikosid yang dapat merusak sel-sel rambut sensori. Kurang lebih 20% pasien yang menggunakan antibiotik ini mengalami gangguan pendengaran. Kejadian gangguan pendengaran akibat pemakaian obat

sebagian besar masih sulit dideteksi dan belum mendapatkan terapi atau perlakuan untuk memperbaiki fungsi pendengaran. Setidaknya terdapat lebih dari 200 obat yang diketahui bersifat ototoksik (dengan atau tanpa resep) yang beredar saat ini, termasuk juga obat-obat untuk mengobati infeksi kanker, dan penyakit jantung. Ketulian akibat obat-obatan biasanya tergantung pada dosis yang diberikan, dan untuk beberapa macam obat, fungsi pendengaran dapat kembali setelah pengobatan dihentikan. Namun demikian, ada juga ketulian yang bersifat permanen akibat pengobatan, seperti pemakaian antibiotik aminoglikosid, karena mempengaruhi sistem vestibular (organ keseimbangan) dan juga koklea.

- Terpapar Kebisingan

Salah satu faktor penyebab yang banyak menimpa komunitas yang selalu terpapar suara dengan frekuensi yang tinggi. Meskipun fungsi pendengaran cukup baik, gangguan pendengaran dapat terjadi jika terus menerus terpapar kebisingan. Pekerja pabrik dan militer, misalnya, merupakan kelompok yang dapat mengalami gangguan pendengaran akibat kebisingan. Selain itu, masyarakat yang hidup dan/atau beraktivitas di sekitar lokasi tersebut, serta pusat-pusat keramaian, dapat meningkat risikonya dalam gangguan pendengaran. Resiko ini semakin meningkat dengan pola hidup modern yang terus terpapar suara dengan frekuensi- frekuensi tinggi.

Kebisingan dapat merusak sel-sel rambut sensori dari telinga bagian dalam. Gangguan pendengaran akibat kebisingan dapat bersifat sementara

dan permanen, tergantung pada intensitas suara dan durasi pemaparannya. Jika kerusakan sel-sel rambut sensori terjadi dan diikuti oleh hilangnya saraf ganglion spiral secara perlahan-lahan, maka ketulian permanen dapat terjadi.

- Merokok, Adiposa, dan Penyakit kronik

Terdapat hubungan yang kuat antara merokok, adiposa, dan beberapa penyakit kronik seperti diabetes melitus dan penyakit kardiovaskular.

- Infeksi telinga

Infeksi virus, bakteri, dan parasit dapat menyebabkan gangguan pendengaran. Infeksi pada telinga bagian tengah merupakan penyebab utama kerusakan pendengaran pada kebanyakan anak-anak di dunia. Anak-anak lebih rawan terkena gangguan pendengaran dibandingkan orang dewasa, karena saluran Eustasius pada anak-anak lebih kecil dan lebih horisontal, yang memudahkannya mengalami inflamasi dari infeksi pada telinga atau pembesaran tonsillar dan adenoide yang menghalangi saluran Eustasius dan merusak ventilasi dan drainase pada telinga tengah, sehindengan demikian mencegah penyaluran cairan nanah. Infeksi yang tidak tertangani semasa kanak-kanak akan menyebabkan gangguan pendengaran yang semakin parah

- Trauma

Luka/cacat di kepala, trauma suara, tumor telinga dan otak dapat menyebabkan kerusakan pendengaran saraf sensori permanen. Saraf auditory kemudian tak dapat lagi menyampaikan sinyal-sinyal ke otak.

- Defisiensi Nutrisi

Kekurangan garam yodium biasanya terjadi pada beberapa tempat di dunia dan merupakan salah satu penyebab cacat mental, termasuk kretinisme, dimana ketulian adalah yang utama. Kehamilan dengan hipotiroid menyebabkan anak lahir dengan hipotiroid yang hanya dapat diatasi jika terdeteksi segera setelah lahir. Namun jika tidak, maka anak tersebut akan berkembang dengan kretinisme, dan akan berpotensi mengalami ketulian saat tua (*presbycusis*).

- Gangguan secara tiba-tiba

Prevalensi dari gangguan pendengaran yang tiba-tiba adalah 5-20 kasus per 100.000 populasi Amerika, atau kira-kira 4.000 kasus baru setiap tahunnya.

Gangguan pendengaran sensorineural yang tiba-tiba diartikan sebagai serangan gangguan pendengaran dalam periode 72 jam atau kurang pada salah satu atau kedua telinga, dan dipertimbangkan sebagai sesuatu yang emergensi pada sistem pendengaran, walaupun tidak dapat ditentukan, akan lebih baik jika segera diberikan perlakuan awal dengan glukokortikoid. Penyebabnya belum dapat diketahui, namun diasumsikan akibat virus, vaskular, atau autoimun. Namun demikian penting untuk mendiagnosa secara tepat untuk membedakan apakah hal ini termasuk pada tipe konduktif ataukah sensorineural, sehingga dapat ditentukan penanganan yang tepat.

D. Genetik dan Ketulian Kongenital

1. Ketulian sebagai Akibat Faktor Genetik

Faktor genetik merupakan salah satu faktor penyebab ketulian yang sifatnya diturunkan dari generasi sebelumnya, dan bukan diperoleh akibat interaksi yang buruk dengan lingkungan. Namun demikian, terkadang faktor genetik yang menyebabkan hilangnya pendengaran juga dapat terjadi karena perubahan genetik setelah seseorang berinteraksi dengan lingkungan, seperti pemakaian obat antibiotik⁶, presbikusis²⁴.

Lebih dari 100 gen diketahui bermutasi dan menyebabkan gangguan pendengaran yang tidak berhubungan dengan kerusakan organ lain atau dengan karakteristik dismorfik (gangguan pendengaran nondismorfik).

Mutasi dari kurang lebih 30 gen ini bersifat diturunkan/diwariskan, dapat terjadi pada 1 dari 1000 kelahiran, namun sulit diperkirakan karena kejadian gangguan pendengaran pada orang dewasa bisa juga diakibatkan oleh faktor lingkungan yang mana sulit dibedakan apakah kejadian tersebut berasal dari warisan genetik. Mutasi gen ini menyebabkan gangguan pada fungsi sel rambut sensori cochlea. Identifikasi pengubah genetik yang dapat meningkatkan atau menurunkan kerentanan gangguan pendengaran sangat penting agar dapat mengembangkan terapi untuk menjaga pendengaran.

2. Ketulian Kongenital

Duthey (2013) menjelaskan mengenai tuli kongenital pada faktor penyebab ketulian¹⁸. Tuli kongenital terjadi sejak lahir, yang dapat disebabkan oleh faktor genetik maupun non-genetik. Secara non-genetik, ketulian ini

berkaitan dengan proses kehamilan (misalnya infeksi saat hamil) dan kelahiran (prematur, berat bayi rendah, abnormalitas), luka saat lahir, racun dari obat atau alkohol yang dikonsumsi ibu selama hamil, dan komplikasi lainnya. Ketulian akibat cacat genetik dapat terlihat pada saat lahir maupun berkembang di kemudian hari. Sebagian besar ketulian genetik dapat dijelaskan sebagai resesif autosom atau dominant autosom, yang berhubungan dengan kromosom X atau bentuk turunan mitokondria.

Pada ketulian resesif autosom, kedua orang tua membawa gen resesif dan meneruskannya pada anak. Pernikahan antara sepupu, khususnya sepupu pertama, yang terjadi pada komunitas-komunitas tertentu, menyebabkan kelainan ini. Ketulian dominan autosom terjadi ketika gen abnormal dari salah satu orang tua dapat menyebabkan ketulian meskipun gen yang berpasangan dari orang tua lainnya bersifat normal.

Gangguan pendengaran kongenital termasuk juga ketulian kongenital merupakan salah satu kondisi kronis yang paling umum pada anak-anak. Di sebagian besar negara maju, program skrining pendengaran neonatal memungkinkan deteksi dini, dimana intervensi awal akan mencegah keterlambatan perkembangan bicara dan bahasa dan memiliki efek menguntungkan yang tahan lama pada perkembangan sosial dan emosional dan kualitas hidup. Gangguan pendengaran bawaan mungkin disebabkan oleh faktor lingkungan dan prenatal, yang berlaku di lingkungan berpenghasilan rendah. Selain itu, infeksi bawaan, terutama sitomegalovirus, juga merupakan faktor risikoumum untuk gangguan pendengaran. Penyebab genetik mungkin merupakan

penyebab sebagian besar kasus di negara maju. Mutasi dapat terjadi dan mempengaruhi komponen jalur pendengaran, khususnya homeostasis telinga dalam (produksi dan pemeliharaan endolimf) dan transduksi listrik-mekanis (konversi stimulus mekanik menjadi aktivitas elektrokimia)¹⁰.

Korver, *et al.* (2018) selanjutnya menguraikan gangguan pendengaran kongenital dapat dibagi menjadi bentuk genetik diturunkan dan *acquired* (didapat)¹⁰. Mekanismenya dan patofisiologi dari kedua bentuk ini sangat berbeda.

a. Gangguan Pendengaran Kongenital Genetik

Ketuliaan karena faktor genetik telah semakin banyak dipelajari, sehingga pemahaman tentang fungsi pendengaran normal dan proses patofisiologis yang dapat mengacaukannya juga semakin meningkat. Mutasi genetik dapat mempengaruhi komponen jalur pendengaran. Sebagian besar gen yang terlibat dalam gangguan pendengaran sindrom dikaitkan dengan sindrom eponymous, sedangkan lokus terkait dengan gangguan pendengaran non-sindrom secara konvensional dinamai menggunakan awalan diikuti oleh integer sufiks: DFNA untuk lokus dominan autosom, DFNB untuk lokus resesif autosom dan DFNX untuk Loci yang terhubung dengan X.

Hingga kini, lokasi kromosom sekitar 70 gen untuk kehilangan pendengaran non sindrom. Gen-gen pada 20 dari 70 lokus kehilangan pendengaran non sindrom yang telah dipetakan telah diidentifikasi. 11 dari gen ini autosomal dominan, 9 autosomal resesif dan 2 resesif x-linked. Mutasi gen koneksi 26 (CX26-GJB2) pada lokus DFNB1 bertanggungjawab atas setidaknya 50%

ketulian non sindrom resesif dan meliputi sekitar 30 -40% dari seluruh ketulian genetic pada masa anak-anak dalam beberapa populasi. Ada beberapa contoh beberapa keluarga dengan ketulian menunjukkan hubungan pada regio kromosom yang sama, namun memiliki gen yang berbeda yang diidentifikasi sebagai penyebab ketulian, semuanya telah dipetakan ke regio yang sama (GJB3, KCNQ4 dan mungkin sebuah gen ketiga pada lokus OFNA2). Mutasi pada beberapa gen telah ditunjukkan menyebabkan resesif dan dominan non sindrom (CX26, CX31, MYO7A). Akhirnya perbedaan mutasi pada gen (PDS,MYO7A,CX26) dikatakan menyebabkan baik ketulian syndrome maupun non sindrom ¹⁶.

Tabel 1. Gen penyebab Ketulian sensorineural non sindrom ¹⁶

Lokus kromosom		Gen	Fungsi Gen
DFNA			
1	5q31	HDIA1	Sitokinesis dan polaritas sel
2	1p34	GJB3(CX31)	Celah sambung ,daur ulang kalium
3	13q12	KCNQ4	Kanal Kalium, daur ulang kalium
		GJB2(CX26)	Celah sambung,daur ulang kalium
		GJB6(CX30)	
5	7p15	DFNA5(ICERE-1)	Tidak diketahui
8	11q22-q24	TECTA(α -tectorin)	Protein structural pada membrane tectorial
9	14q12-q13	COCH	Protein ekstraseluler, pemeliharaan sel koklea
10	6q22-q23	EYA4	Faktor transkripsi
11	11q12-q21	MYO7A (Myosin 7A)	Myosin tdk konvensional,komponen struktur & fungsi stereosilia
12	11q22-q24	TECTA (α -tectorin)	Sama dgn DFNA8
13	6p21	COL11A2	Protein Struktural dalam koklea
15	5q31	POU4F3	Faktor Transkripsi

DFNB			
1	13q12	GJB2(CX26)	Sama dengan dominan
2	11q13.5	MYO7A (Myosin 7A)	Sama dengan dominan
3	17p11.2	MYO15 (Myosin 15)	Myosin tdk konvensional
4	7q31	PDS (Pendrin)	Transporter anion
8	21q22	TMPRSS3	Protein Transmembran
9	2p22-q23	OTOF (otoferin)	Fusi vesikula-membran
10	21q22	TMPRSS3	Protein Transmembran
12	10q21-q22	CDH23	Domain transmembrane & extraseluler, adhesi antar sel
21	11q	TECTA (α -tectorin)	Sama DFNA8
29	21q22	DFNB9 (CX14)	Tight protein junction
DFN			
1	Xq22	DDP	Perkembangan neurologis
3	Xq21	POU3F4	Faktor Transkripsi

b. Gangguan pendengaran Kongenital yang Didapat

Beberapa infeksi menjadi penyebab gangguan pendengaran kongenital. Misalnya, infeksi virus Zika merupakan penyebab utama cedera dan cacat pada janin dan bayi baru lahir, dan virus ini juga menyebabkan gangguan pendengaran bawaan. Di Brazil, kajian terhadap 70 bayi dari umur 0-10 bulan dengan mikrosefali dan infeksi virus Zika menunjukkan sekitar 7% memiliki gangguan pendengaran sensorineural. Contoh lainnya adalah infeksi CMV (Cytomegalovirus) dan Rubella.

E. Hubungan GJB 2 dan GJB 6 dalam Ketulian Kongenital

Ketulian sensorineural kongenital yang disebabkan oleh variabel genetik terbagi atas tipe sindromik dan non-sindromik. Secara khusus, pada tipe non-sindromik, 80% penyebab oleh autosom resesif, 19% oleh autosom dominan, dan kurang dari 1% karena mitokondria, mRNA dan *X-linked*.

Autosom resesif non-sindromik berada pada locus DFNB1 di kromosom 13q1112. Dalam locus ini terdapat dua gen yang paling umum berperan dalam gangguan/hilangnya pendengaran, yaitu GJB2 dan GJB6. Hilangnya pendengaran akibat gen GJB2 ditemukan pada 50% kasus, dimana 30% kasus berat, 20% sedang, dan 1-2% ringan. Prevalensi mutasi GJB2 cenderung sama di seluruh dunia, meskipun mutasi spesifiknya berbeda. Mutasi gen GJB6 adalah yang paling umum kedua setelah GJB2, yang menimbulkan pengaruh yang sama pada ekspresi abnormal dari protein connexin Cx30. Kedua gen ini diekspresikan pada koklea dimana keduanya dapat bersatu untuk membentuk hemikanal multi-unit dalam membran sel, dan berfungsi sebagai komponen integral dari regulasi potasium di dalam telinga bagian dalam^{8,9}.

Mutasi GJB2 merupakan salah satu penyebab utama terjadinya gangguan pendengaran yang dialami oleh penderita gangguan pendengaran non-sindromik^{38,48}. Lima puluh persen dari ketulian kongenital dikarenakan oleh mutasi gen GJB2³⁸. Gen GJB2 mengkode protein connexin 26 (Cx26), yaitu bagian dari protein connexin yang memiliki peran penting dalam *gap junction* intrasel, dan memiliki peranan penting dalam regulasi ion kalium selama proses transduksi pada telinga bagian dalam. Gen GJB2 terekspresi pada sel penunjang epitel koklea^{8,9,39,49,50}.

Gen GJB2 terdiri dari dua exon yang dipisahkan oleh intron, dengan panjang sekitar 5500 bp, dan hanya memiliki satu coding region. Coding region seluruhnya berada di exon 2. Sekuens dari coding region terdiri dari 681 bp, menyandi protein *gap junction protein* dengan 226 asam amino. Gen GJB2

terletak pada locus DFNB1 13q11-q12 menyebabkan ketulian autosomal resesif DFNB1 dan autosomal dominan DFNA3^{8,9,51-53}.

Selama proses mendengar, keberadaan ion kalium menjadi penting karena transduksi sensorik akan bergantung pada alirannya, yang mengalir melalui sel-sel rambut sensorik dari endolimfe. Ketika stimulasi suara berlangsung, kalium dilepaskan oleh sel rambut dan memasuki sel penunjang dengan bantuan K^+/Cl^- ko-transporter, KCC4. Kalium (K^+), yang kemudian dikeluarkan melalui saluran *gap junction* Cx26 tipe *wild* memberi kemungkinan adanya aliran interselular dari Ins (1,4,5) P3 dan propagasi gelombang Ca^{2+} . Ini akan menghasilkan aktivasi jarak jauh dari sistem refleks K^+/Cl^- yang menggunakan kembali K^+ dari sel-sel penunjang ke dalam endolimfe untuk mencegah kelebihan ion. Aktivasi reseptor purinergik oleh rute parakrin juga dibutuhkan dalam gelombang intrasel. Mutasi kanal V84L memperlihatkan adanya gangguan permeabilitas yang mempengaruhi transfer Ins(1,4,5)P3 (tapi tidak K^+ dan ion lain) dan besarnya perubahan Ca^{2+} . Aktivitas ko-transporter dapat menurun akibat perubahan ini, serta perubahan tersebut akan membuat akumulasi ion K^+ dalam ruang ekstrasel yang mengelilingi sel-sel rambut dan sel-sel penunjang. Jika ini terjadi, maka kematian sel akan terjadi dan menimbulkan ketulian⁵⁴.

F. Variant Mutasi Gen GJB 2 dan GJB 6 berdasarkan Etnis di dunia

Beberapa penelitian dilakukan untuk mengkaji ketulian genetis yang disebabkan oleh Gen GJB2 dan GJB6 berdasarkan etnis di dunia.

Batissoco, *et al.* (2009) meneliti 300 orang Brasil yang memiliki gangguan pendengaran menemukan bahwa 41 individu (13,7%) dan 80,5% (33/41) memiliki mutasi patogenik gen GJB2 dan GJB6 yang menyebabkan gangguan pendengaran⁴⁰. Penelitian ini menemukan bahwa mutasi gen GJB2 dan del (GJB6 D13S1830) merupakan penyebab utama gangguan pendengaran.

Ketuliaan akibat mutasi gen GJB2 dan GJB6 juga ditemukan pada orang Yahudi. Penghapusan setidaknya 140kb mulai dari 35kb ‘upstream’ pada gen GJB2 ditemukan pada 7 orang pasien dari 4 keluarga Yahudi yang tidak berkerabat. Penderita ini memiliki mutasi yang sangat umum ditemukan pada ketuliaan akibat mutasi gen GJB2 yaitu 167delT dan 35delIG. Delesi mulai dari bagian 5’ gen GJB6, termasuk exon pertama tetapi tidak mempunyai pengaruh terhadap integritas gen GJB2⁵⁵.

Denoyelle, *et al.* (1997) juga menemukan bahwa mutasi gen GJB2 merupakan penyebab utama ketuliaan prelingual non-sindromik (terisolasi) pada keluarga berkulit putih yang berasal dari Tunisia, Perancis, New Zealand dan Inggris⁵⁶.

Sebaliknya Mutasi gen GJB2 dan GJB6 dan GGJA1 bukan merupakan penyebab utama ketuliaan non sindrom pada 200 pasien kulit hitam dari Kamerun dan Afrika Selatan dan menganjurkan agar tidak perlu diteliti secara rutin pada pemeriksaan klinis. Feldmann, *et al.* (2004) juga menemukan bahwa dari 255 penderita ketuliaan pada etnis Perancis, ditemukan 32% penderita ketuliaan memiliki mutasi gen GJB2 dan 6% memiliki mutasi gen GJB2 dan delesi gen

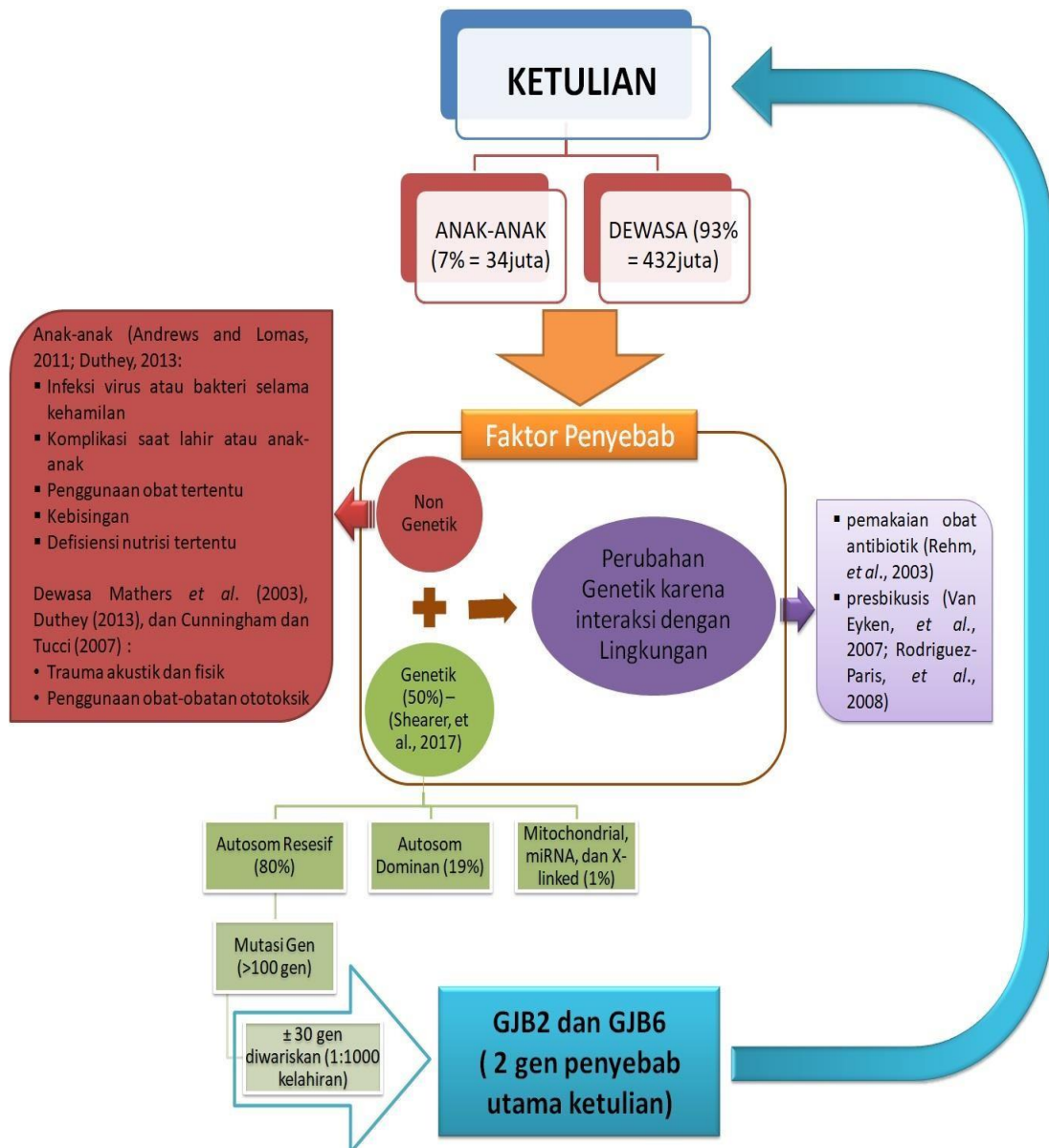
GJB6⁵⁷. Tabel 1 di bawah ini menguraikan beberapa penelitian terkait mutasi gen GJB2 dan GJB6 pada sejumlah etnis/negara.

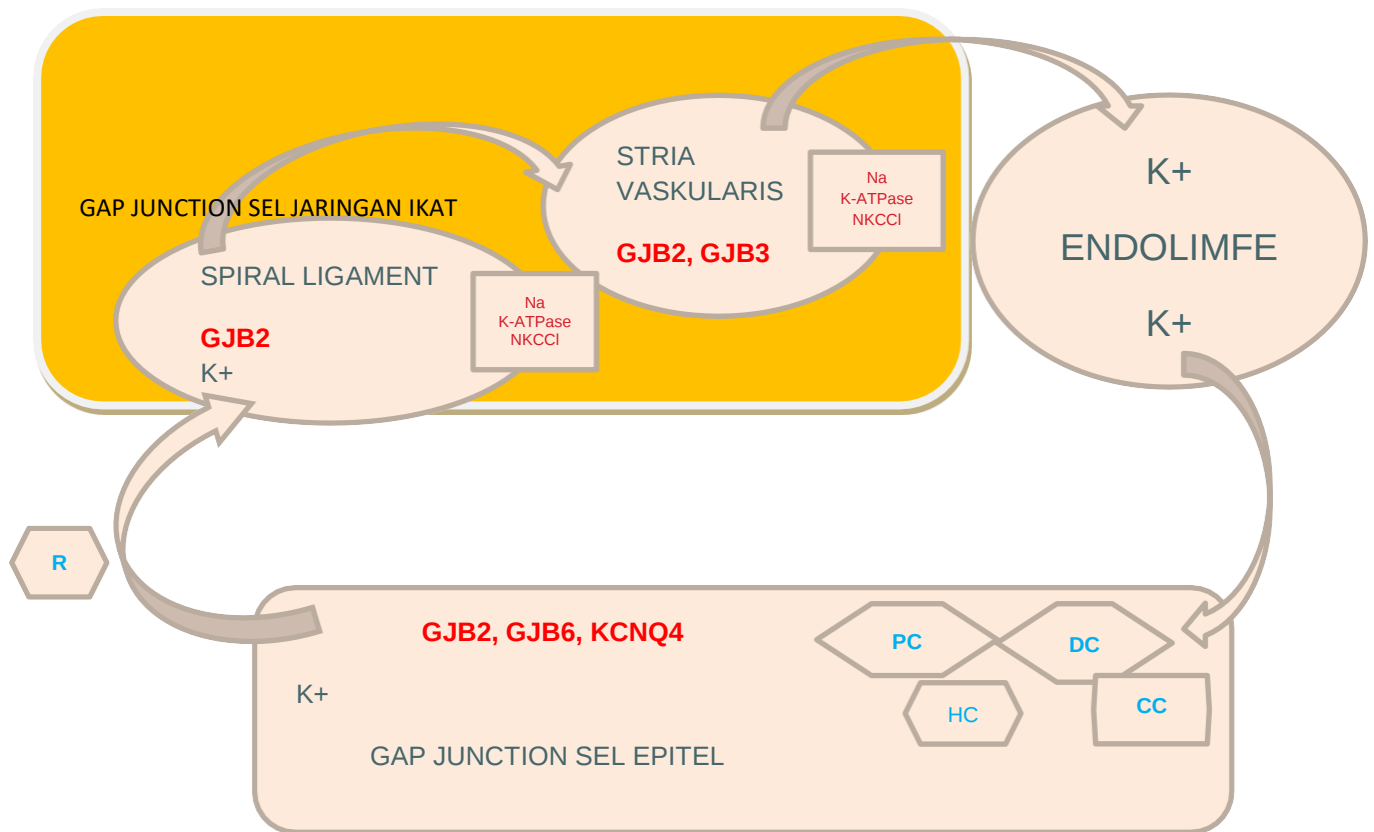
Tabel 2. Prevalensi Mutasi Gen GJB2 dan GJB6 pada Beberapa Etnis/Negara

No.	Etnis/Negara	Mutasi Gen GJB2	Mutasi Gen GJB6	Referensi
1	Brasil	Ya	Ya	Batissoco, <i>et al.</i> (2009)
2	Yahudi	Ya	Ya	Lerer, <i>et al.</i> , 2001).
3	Tunisia, Perancis, New Zealand dan Inggris.	Ya	Ya	Denoyelle, <i>et al.</i> (1997)
4	Perancis	Ya	Ya	Feldmann, <i>et al.</i> (2004)
5	Kamerun dan Afrika Selatan	Tidak	Tidak	Wonkam, <i>et al.</i> (2015)
	Perancis	Ya	Ya	Roux, <i>et al.</i> (2004)
	Vietnam	Ya	Ya	Dinh, <i>et al.</i> (2017)
	United Kingdom	Ya	Ya	Fortnum, <i>et al.</i> (2001)
	Iran Utara	Ya	Ya	Koohiyan, <i>et al.</i> (2019)
	Pakistan	Ya	Ya	Azhar, <i>et al.</i> (2014)
	Sivas	Ya	Ya	Kurtugulan, <i>et al.</i> (2001)
	Greek	Ya	Ya	Antoniadi, <i>et al.</i> (2000)

	South India	Ya	Ya	Amritkumar, <i>et al.</i> (2018)
	Jepang	Ya	Ya	Abe, <i>et al.</i> (2015)
	Southern Siberian, Russia	Ya	Ya	Posukh, <i>et al.</i> (2019)
	Portugis	Ya	Ya	De Matos (2012)

G. Kerangka Teori





Keterangan :

PC : Pilar Cell

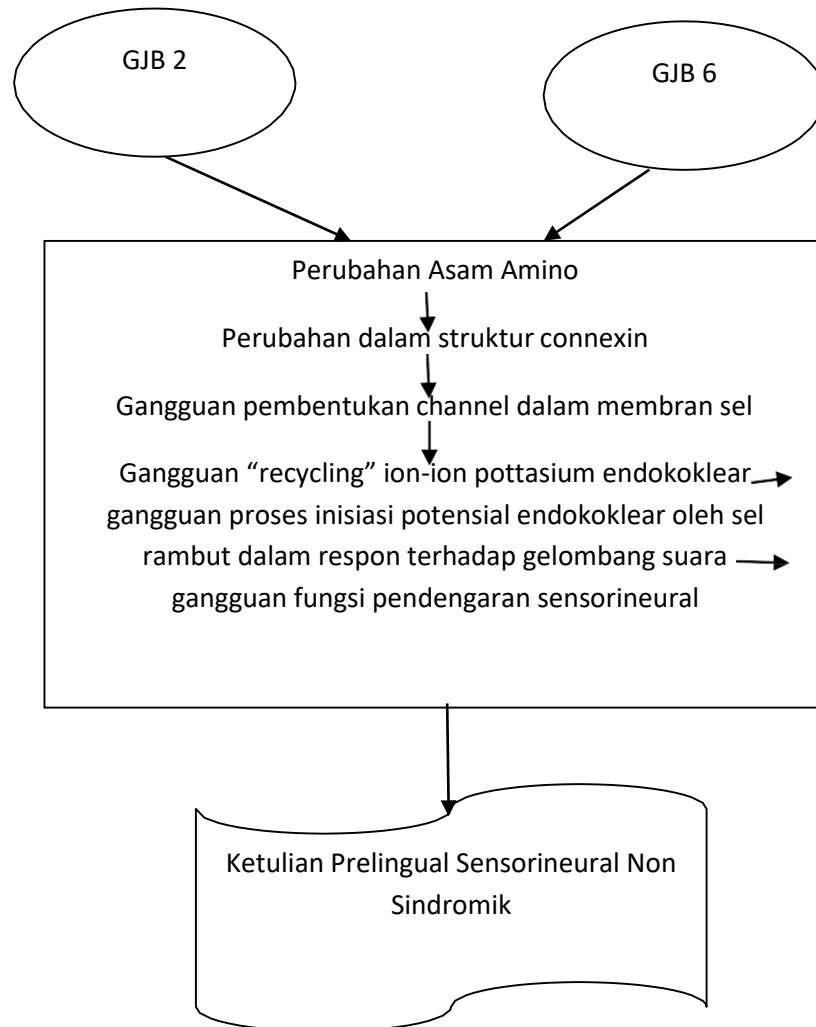
DC : Deiter Cell

HC : Hensen Cell

CC : Claudius Cell

RC : Root Cell

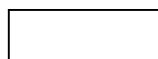
H. Kerangka Konsep



Keterangan :



= Variabel Bebas



= Variabel Antara



= Variabel terikat