

KARYA AKHIR
PENGARUH PEMBERIAN ASETILSISTEIN TERHADAP
SEL RAMBUT LUAR KOKLEA AKIBAT PAPARAN BISING DITINJAU DENGAN
PEMERIKSAAN *DISTORTION PRODUCT OTOACOUSTIC EMISSIONS* (DPOAE)
DAN KADAR *HEAT SHOCK PROTEIN 70* (HSP 70) DALAM PLASMA DARAH PADA
GUINEA PIG (MARMUT)

THE EFFECT OF ACETYLCYSTEINE ON
COCHLEA OUTER HAIR CELLS DUE TO NOISE EXPOSURE BY EXAMINATION OF
***DISTORTION PRODUCT OTOACOUSTIC EMISSIONS* (DPOAE) AND LEVELS OF**
***HEAT SHOCK PROTEIN 70* (HSP 70) BLOOD PLASMA IN GUINEA PIG**



Oleh:
dr. Nurul Haerani Sukindar
C 035182004

Pembimbing:
Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp.NO (K)
Dr. dr. Nova A L Pieter, Sp.T.H.T.B.K.L, Subs.Onko (K), FICS
Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1(Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN THT-BKL
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023

**PENGARUH PEMBERIAN ASETILSISTEIN TERHADAP
SEL RAMBUT LUAR KOKLEA AKIBAT PAPARAN BISING DITINJAU DENGAN
PEMERIKSAAN *DISTORTION PRODUCT OTOACOUSTIC EMISSIONS* (DPOAE)
DAN KADAR *HEAT SHOCK PROTEIN 70* (HSP 70) DALAM PLASMA DARAH PADA
GUINEA PIG (MARMUT)**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis-1
(Sp-1)

Program Studi

Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok

Bedah Kepala Leher

Disusun dan diajukan oleh

NURUL HAERANI SUKINDAR

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1 (Sp – 1)

ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK

BEDAH KEPALA LEHER

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

PENGARUH PEMBERIAN ASETILSISTEIN TERHADAP SEL RAMBUT LUAR KOKLEA AKIBAT PAPARAN BISING DITINJAU DENGAN PEMERIKSAAN DISTORTION PRODUCT OTOACOUSTIC EMISSIONS (DPOAE) DAN KADAR HEAT SHOCK PROTEIN 70 (HSP 70) DALAM PLASMA DARAH PADA GUINEA PIG (MARMUT)

Disusun dan diajukan oleh

NURUL HAERANI SUKINDAR

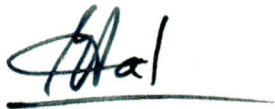
Nomor Pokok C035182004

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 3 Agustus 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

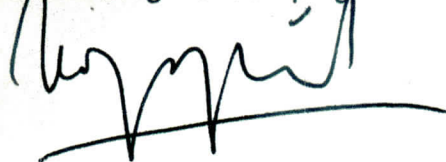
Menyetujui

Pembimbing Utama



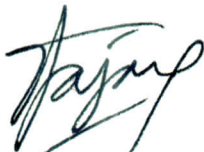
Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp.NO (K)
NIP. 196202211988032003

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Nova A L Pieter, Sp.T.H.T.B.K.L., Subs.Onko (K), FICS
NIP. 196611241998032001

Ketua Program Studi



Dr. dr. Muhammad Fajar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp.Rino(K)
NIP. 197103032005021005

Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD(KGH), Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Nurul Haerani Sukindar
Nomor Mahasiswa : C035182004
Program Studi : Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis dengan judul **"Pengaruh Pemberian Asetilsistein Terhadap Sel Rambut Luar Koklea Akibat Paparan Bising Ditinjau Dengan Pemeriksaan Distortion Product Otoacoustic Emissions (DPOAE) dan Kadar Heat Shock Protein 70 (HSP70) Dalam Plasma Darah Pada Guinea Pig (Marmut)"** yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 10 Oktober 2023

Yang menyatakan



Nurul Haerani Sukindar

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga tesis ini dapat diselesaikan. Tesis ini disusun sebagai salah satu persyaratan dalam rangkaian penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) di bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tesis ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak, baik berupa bantuan moril maupun materil. Untuk itu penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus dan sedalam-dalamnya kepada pembimbing Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp.N.O.(K), Dr. dr. Nova A L Pieter, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp.Onko.(K),FICS dan Dr. dr. Andi Alifian Zainuddin, M.KM yang telah membimbing, memberi dukungan dan arahan kepada penulis sejak penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga selesainya tesis ini. Terima kasih pula penulis sampaikan kepada penguji dr. Rafidawaty Alwi,Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.B.E.(K) dan Dr.dr. Syahrijuita,M.Kes,Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.K.(K) yang telah meluangkan waktu dan bersedia memberikan saran dan masukan dalam penulisan tesis ini.

Terima kasih yang tak terhingga juga penulis sampaikan kepada seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L:

Prof.Dr.dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.Rino.(K),FICS,

Prof.dr. Abdul Kadir, Ph.D,Sp.T.H.T.B.K.L.Subsp.Oto.(K),M.Kes,

Prof.Dr.dr. Sutji Pratiwi Rahardjo, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.L.F.(K),

Dr.dr. Riskiana Djamin, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.K.(K),

Dr.dr. Muhammad Amsyar Akil, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.B.E.(K),

Dr.dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.Rino.(K),

dr. Aminuddin Azis, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.A.I.(K),M.Kes,

Dr.dr. Nani I. Djufri, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.Onko.(K),FICS,

dr. Andi Baso Sulaiman, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.L.F.(K),

dr. Mahdi Umar Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.L.F.(K),

dr. Amira Trini Raihanah, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.A.I.(K),

dr. Sri Wartati, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.Oto.(K),

dr. Yarni Alimah, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.K.(K),

Dr.dr. Azmi Mir'ah Zakiah, M.Kes,Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.Rino.(K),

dr. Khaeruddin HA, M.Kes,Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.L.F.(K),

dr. Mayita Dewi Ruray, Sp.T.H.T.B.K.L,FICS, dan

dr. Hilmiyah Syam, M.Kes,Sp.T.H.T.B.K.L

atas segala bimbingan dan dukungan yang diberikan selama menjalani pendidikan sampai pada penelitian dan penulisan tesis ini.

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

1. Pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan.
2. Kepala Bagian dan Staf Pengajar Bagian Anatomi, Radiologi, Gastroenterohepatologi, Pulmonologi, dan Anestesiologi yang telah membimbing dan mendidik saya selama mengikuti Pendidikan terintegrasi.
3. Kepada seluruh rekan PPDS di Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, khususnya teman angkatan saya, dr. Agriyana, dr. Dinna Atrib, dan dr. Raja Pahlevi atas bantuan, kerjasama dan dukungan moril selama menjalani Pendidikan hingga saya dapat menyelesaikan tesis ini.
4. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, RSP Universitas Hasanuddin, RSUD Labuang Baji Makassar, RS Pelamonia Makassar, RSUD Haji Makassar, RS Ibnu Sina Makassar, RSI Faisal Makassar, RSUD KH Hayyung Selayar dan RSUD I Lagaligo Wotu.
5. Seluruh karyawan dan perawat Unit Rawat Jalan T.H.T.B.K.L perawat ruang rawat inap T.H.T.B.K.L, karyawan dan staf non-medis T.H.T.B.K.L khususnya kepada Hayati Pide, ST, Nurlaela, S.Hut, M.Hut dan Vindi Juniar G, S.Sos atas segala bantuan dan kerjasama yang telah diberikan kepada penulis dalam melaksanakan tugas sehari-hari selama masa pendidikan.
6. Kepada semua pihak yang tidak sempat saya sebutkan satu persatu dan telah membantu saya selama menjalani pendidikan hingga selesainya tesis ini.

Tesis ini penulis persembahkan untuk keluarga tercinta, ibuku tersayang Dra.Hj.Hatijah Narang dan ayahku tersayang dr. H. Sukindar Mardjuki atas segala doa, kasih sayang, dukungan yang tak terhingga kepada anaknya selama proses pendidikan hingga seterusnya. Juga kepada suami saya tercinta Faisal Nur, SH, MH atas segala doa, kesabaran, pengertian, dukungan baik secara moril maupun materil dalam menyelesaikan pendidikan spesialis serta kepada anak saya tercinta Ahmad Ibrahim Faisal atas doa dan kesabarannya selama saya menjalani pendidikan spesialis. Terima kasih yang tak terhingga kepada adikku tercinta Isnı Hendarti Sukindar, S.Pd, M.Pd beserta suami Hanriansyah Jaya, S.Pd, M.Pd, tante-tanteku tersayang Hj. Aisyah Narang, BA, Hj.Norma Narang, Dra.Hj.Hasnah Narang atas segala doa dan dukungan selama menjalani pendidikan.

Saya menyadari sepenuhnya atas segala keterbatasan dan kekurangan dalam penulisan tesis ini, olehnya saran dan kritik yang menyempurnakan tesis ini penulis terima dengan segala kerendahan hati. Semoga AllahSWT memberikan rahmat kepada kita semua, Aamiin.

Makassar, 10 Oktober 2023

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Nurul', with a stylized flourish at the end.

Nurul Haerani Sukindar

ABSTRAK

NURUL HAERANI SUKINDAR. *Pengaruh Pemberian Asetilsistein terhadap Sel Rambut Luar Koklea Akibat Paparan Bising Ditinjau dengan Pemeriksaan Distortion Product Otoacoustic Emissions (DPOAE) dan Kadar Heat Shock Protein 70 (HSP70) dalam Plasma Daerah pada Guinea Pig (Marmut)* (dibimbing oleh Eka Savitri, Nova A.L. Pieter, dan Andi Alfian Zainuddin).

Penelitian ini bertujuan membuktikan apakah Asetilsistein dapat mencegah kerusakan sel rambut luar koklea pada hewan percobaan yang terpapar kebisingan mengenai kadar *heat shock protein* (HSP 70). Jenis penelitian ini adalah eksperimental dengan desain *post-test-only control group design* pada 27 ekor marmut percobaan jantan. Setelah hewan coba dibagi secara acak menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok kontrol (P0, n=9), kelompok yang berisik (P1, n=9), dan kelompok yang berisik+Asetilsistein (P2, n=9), masing-masing kelompok plasma HSP70. Kadar HSP70 diukur pada hari ke-1,7, dan ke-14 ELISA dilakukan untuk mengetahui kadar HSP70 Plasma Anova satu arah dan uji Anova berulang digunakan untuk menganalisis data. Hasil Penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna berat badan awal antarkelompok ($p=0,814$). Kadar HSP70 paling rendah terdapat pada kelompok P1, disusul kelompok P2 dan kelompok P0, namun tidak berbeda nyata ($936,99 \pm 195,78$ ng/mL vs $939,92 \pm 180,91$ ng/mL vs $1011,98 \pm 173,74$ ng/mL, $p=0,276$). Pada hari ke-1,7 dan 14, tren kadar HSP70 menurun pada kelompok P0 ($p=0,402$), namun meningkat pada kelompok P1 dan P2 ($p=0,438$ dan $p=0,588$). Dengan demikian Asetilsistein berpotensi menekan kadar HSP70 pada kasus NIHL setelah digunakan lebih dari tujuh hari.

Kata kunci: penelitian hewan, Asetilsistein, *Heat Shock Protein 70*, gangguan pendengaran akibat bising, *otoacoustic emission*



ABSTRACT

NURUL HAERANI SUKINDAR. *The Effect of Acetylsteine Administration on Outer Hair Cells of the Cochlea due to Noise Exposure Viewed from Examination of Distortion Product Otoacoustic Emissions (DPOAE) and Heat Shock Protein 70 (HSP70) Levels in the Blood of Guinea Pigs (Marmots)* (supervised by Eka Savitri, Nova AL Pieter, and Andi Alfian Zainuddin)

This study aims to prove whether Acetylcysteine can prevent damage to cochlear outer hair cells in experimental animals exposed to noise regarding levels of heat shock protein (HSP 70). This research used an experimental type of research with a post-test-only control group design on 27 male experimental mammoths. After the experimental animals were divided randomly into three groups, namely the control group (PO, n=9), noisy group (P1, n=9), and acetylcysteine noisy group (P2, n=9), each group of plasma HSP70. HSP70 levels were measured on days 1, 7, and 14. ELISA was performed to determine plasma HSP70 level. One-way ANOVA and repeated ANOVA tests were used to analyze the data. The results of the analysis show no significant differences in initial body weight between the two groups ($p=0.814$). The lowest HSP70 level is in the P1 group, followed by the P2 group and the PO group, but they are not significantly different (936.99 ± 195.78 ng/mL vs., 939.92 ± 180.91 ng/mL vs. 1011.08 ± 173.74 ng/mL, $p=0.276$). On days 1, 7 and 14, the trend of HSP70 level decreases in the PO group ($p=0.402$) but increases in P1 and P2 groups ($p=0.438$ and $p=0.588$). In conclusion, Acetylcysteine has the potential to suppress HSP70 levels in NIHL cases after it is used for more than seven days;

Keywords: animal research, acetylcysteine, heat shock protein 70, noise-induced hearing loss, otoacoustic emission



17/10'23

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTAR SINGKATAN.....	vii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	6
I.3 Tujuan Penelitian.....	7
I.3.1 Tujuan Umum.....	7
I.3.2 Tujuan Khusus.....	7
I.4 Hipotesis.....	7
I.5 Manfaat Penelitian.....	8
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	9
II.1 Anatomi Telinga.....	9
II.1.1 Telinga Luar.....	10
II.1.2 Telinga Tengah.....	11
II.1.3 Telinga Dalam.....	12
II.1.4 Vaskularisasi Telinga.....	17
II.1.5 Innervasi Telinga.....	18
II.2 Fisiologi Pendengaran.....	19
II.3 Anatomi Telinga Marmut.....	24
II.4 Bising.....	28
II.5 Gangguan Pendengaran Akibat Bising (Noise Induced Hearing Loss).....	31
II.5.1 Epidemiologi.....	31
II.5.2 Patofisiologi.....	32
II.5.3 Antioksidan.....	38
II.6 Asetilsistein.....	40

II.6.1 Peran Asetilsistein.....	41
II.7 Otoacoustic Emissions (OAE).....	43
II.8 Heat Shock Proteins 70 (HSP 70).....	47
II.9 Kerangka Teori.....	48
II.10 Kerangka Konsep.....	49
BAB III. METODE PENELITIAN.....	50
III.1 Desain Penelitian.....	50
III.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	51
III.2.1 Tempat Penelitian.....	51
III.2.2 Waktu Penelitian.....	51
III.3 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	51
III.4 Perkiraan Besar Sampel.....	52
III.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	53
III.5.1 Kriteria Inklusi.....	53
III.5.2 Kriteria Eksklusi.....	53
III.6 Izin Penelitian dan Ethical Clearance.....	54
III.7 Alat dan Bahan Penelitian.....	54
III.7.1 Hewan Coba yang Dikenai Perlakuan.....	54
III.7.2 Bahan Perlakuan.....	55
III.7.3 Alat yang Digunakan.....	55
III.8 Cara Kerja Penelitian.....	56
III.8.1 Tahap Persiapan.....	56
III.8.2 Prosedur Pengukuran Intensitas Kebisingan.....	56
III.8.3 Prosedur Pemberian Asetilsistein.....	57
III.8.4 Prosedur Pengambilan Sampel Darah.....	57
III.8.5 Perlakuan pada Marmut.....	57
III.8.6 Prosedur Pemeriksaan DPOAE.....	57
III.8.7 Prosedur Pemeriksaan Heat Shock Protein 70.....	58
III.9 Identifikasi Variabel.....	59
III.10 Defenisi Operasional.....	59
III.11 Pengolahana dan Analisis Data.....	59

III.12 Alur Penelitian.....	60
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	61
IV.1 Hasil Penelitian.....	61
IV.1.1 Karakteristik Sampel.....	61
IV.1.2 Perbandingan Kadar HSP70 pada tiap kelompok.....	62
IV.1.3 Perbandingan Rerata kadar HSP70 hari 1, 7, dan 14.....	63
IV.1.4 Perbandingan DPOAE pada tiap kelompok.....	66
IV.2 Pembahasan.....	66
IV.3 Keterbatasan Penelitian.....	71
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	72
V.1 Kesimpulan.....	72
V.2 Saran.....	72
Lampiran 1.....	73
Lampiran 2.....	74
Lampiran 3.....	75
Lampiran 4.....	76
Lampiran 5.....	77
DAFTAR PUSTAKA.....	80

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Intensitas Bunyi dan Waktu Paparan yang Diperkenankan Sesuai dengan Keputusan Menteri Tenaga Kerja.....	29
Tabel 2. Daftar skala intensitas kebisingan	30
Tabel 3. Mekanisme N-Asetilsistein dalam mengurangi stres oksidatif.....	42
Tabel 4. Rerata berat badan Marmut dari tiap kelompok.....	62
Tabel 5. Perbandingan rerata kadar HSP 70 pada tiap kelompok.....	63
Tabel 6. Perbandingan kadar HSP70 hari pertama, hari ke 7 hingga hari ke 14 pada ketiga kelompok.....	65

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Anatomi Telinga	9
Gambar 2. Anatomi Koklea	12
Gambar 3. Skala Vestibuli dan skala timpani di koklea	13
Gambar 4. Lebar membran basilaris dari basal ke apeks	14
Gambar 5. Model membran basilaris dengan alat korti	14
Gambar 6. Sel rambut luar dan sel rambut dalam	15
Gambar 7. Sel Rambut Dalam dan Sel Rambut Luar	16
Gambar 8. <i>Tip Link</i>	16
Gambar 9. Vaskularisasi telinga dalam	18
Gambar 10. Inervasi Telinga	19
Gambar 11. Fisiologi Pendengaran	20
Gambar 12. Sel rambut pada Organ Corti	23
Gambar 13. Jalur pendengaran	24
Gambar 14. Anatomi luar marmut aspek lateral	25
Gambar 15. Detail tulang temporal marmut	26
Gambar 16. Ilustrasi pengukuran DPOAE	45
Gambar 17. Perbandingan rerata kadar HSP 70 pada ketiga kelompok	62
Gambar 18. Perbandingan rerata kadar HSP 70 pada tiap kelompok hari 1, 7, 14	65

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
GPAB	Gangguan Pendengaran Akibat Bising
NIHL	<i>Noise Induced Hearing Loss</i>
NAB	Nilai Ambang Batas
APD	Alat Pelindung Diri
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
TAC	<i>Total Antioxidant Capacity</i>
GST	<i>Glutathione S-Transferase</i>
HO-1	<i>Heme Oxygenase-1</i>
SOD	<i>Superoxide Dismutase</i>
GR	<i>Glutathione Reductase</i>
GPx	<i>Glutathione Peroxidase</i>
CAT	<i>Catalase</i>
NADPH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
Nrf2	<i>Nuclear factor erythroid-2 related factor 2</i>
GSH	<i>Glutathione SulphHydril</i>
COVID-19	<i>Corona Viruses Disease – 19</i>
OAE	<i>Otoacoustic emission</i>
DPOAE	<i>Distortion Product Otoacoustic Emmision</i>
TEOAE	<i>Transient Evoked Otoacoustic Emmision</i>
SNR	<i>Signal to noise ratio</i>
SLF	<i>Fibroblas Ligamentum Spiral</i>
CSF	Cairan Cerebrospinalis
ER	Reticulum Endoplasma
SPL	<i>Sound Pressure Level</i>
SLM	<i>Sound Level Meter</i>
TTS	<i>Temporary Threshold Shifts</i>

PTS	<i>Permanent Treshold Shifts</i>
CBF	<i>Cochlear Blood Flow</i>
RNS	<i>Reactive Nitrogen Species</i>
D-Met	<i>D-Methionine</i>
ALCAR	<i>Acetyl L- carnitine</i>
CCl4	<i>Karbon Tetraklorida</i>
HSP 70	<i>Heat Shock Protein 70</i>
OHC	<i>Outer Hair Cell</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Fungsi pendengaran memegang peran sangat penting dalam kehidupan manusia sebagai makhluk sosial. Pendengaran tidak hanya diperlukan untuk proses komunikasi tetapi juga untuk *keamanan* (perlindungan diri). Gangguan terhadap organ pendengaran selain akan menyebabkan cacat fisik juga menimbulkan masalah psikososial (Espmark AK, 2002). Gangguan pendengaran di Indonesia sering disebabkan oleh tingginya tingkat paparan suara bising di tempat kerja juga di lingkungan tempat tinggal, serta kebiasaan mendengarkan musik dan menonton film dengan suara yang lebih dari 85dB, tempat bermain anak di pusat perbelanjaan, sekolah otomotif, dan penggunaan mesin perahu nelayan. Kelainan-kelainan yang diakibatkan keadaan tersebut bersifat tuli sensorineural (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

Bising merupakan bunyi keras yang tidak diinginkan dan tidak dikehendaki oleh setiap individu. Efek bising tergantung pada jenis karakteristik bunyi yaitu intensitas, spektrum dan waktu paparan bising. Paparan bising merupakan hal yang penting dan masalah yang serius. Bising dianggap menjadi masalah lingkungan yang penting dan memperoleh perhatian serta menjadi masalah global karena tingginya angka prevalensi dan dampaknya yang dapat mengenai semua individu dengan segala usia dan jenis kelamin. Penanganannyapun hanya dengan alat bantu dengar apabila sudah bersifat permanen. Oleh karena itu, diperlukan suatu metode pencegahan dan penanganan kondisi ini dengan harapan penurunan angka kejadian gangguan

pendengaran akibat bising (GPAB) (Kopke, *et al.*, 2007;Demirel, *et al.*,2009; Dereko, *et al.*, 2004).

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2012 terdapat 5,3% atau 360 juta orang di dunia yang mengalami gangguan pendengaran. Pemerintah Australia pada Januari 2012 menyatakan bahwa 37% gangguan pendengaran dikarenakan kebisingan yang terlalu tinggi. Menurut laporan komisi gangguan pendengaran di Inggris pada tahun 2013 diperkirakan 18.000 orang menderita NIHL yang disebabkan oleh pekerjaan. (Septiana Nur Rizqi, 2017)

Menurut komite nasional penanggulangan gangguan pendengaran dan ketulian pada tahun 2014 gangguan pendengaran akibat bising di Indonesia termasuk yang tertinggi di Asia Tenggara yaitu sekitar 36 juta orang atau 16,8% dari total populasi. Berdasarkan Peraturan Menteri Tenaga Kerja dan Transmigrasi No. PER 13/MEN/X/2011 tentang nilai ambang batas faktor fisik dan faktor kimia di tempat kerja, di dalamnya ditetapkan Nilai Ambang Batas (NAB) kebisingan sebesar 85 dB sebagai intensitas tertinggi dan merupakan nilai yang masih dapat diterima oleh pekerja tanpa mengakibatkan penyakit atau gangguan pendengaran kesehatan dalam pekerjaan sehari-hari untuk waktu tidak melebihi 8 jam sehari atau 40 jam seminggu. (Septiana Nur Rizqi, 2017)

Pencegahan yang dilakukan pada GPAB adalah mengurangi masuknya energi suara ketelinga dalam dengan menggunakan alat pelindung (ear muff, dll). Program konservasi pendengaran sangat penting, efektif dan secara signifikan dapat mengurangi kejadian GPAB, tetapi ada beberapa kondisi yang dapat mengurangi implementasi parsial terhadap upaya pencegahan, seperti rendahnya kepatuhan para pekerja dalam pemakaian alat pelindung diri/pendengaran (APD), keterbatasan persediaan APD atau ketidakmampuan finansial dalam pengadaan

APD. Paparan bising yang berlebihan dan terus menerus di tempat kerja yang tidak dapat dihindari menyebabkan alat pelindung pendengaran tidak mampu melindungi koklea. Oleh karena itu, obat-obatan dirancang untuk dapat mencegah dan mengobati GPAB yang merupakan elemen penting melalui pendekatan komferensif untuk mempertahankan fungsi koklea dan integritas individu terhadap paparan bising (Fetoni, *et al.*, 2009).

Paparan kebisingan terus menerus dapat menginduksi antibodi terhadap anggota famili 70 kilodalton *heat shock proteins* (HSP70 atau DnaK) dan anti-HSP70 dikaitkan dengan peningkatan risiko gangguan pendengaran frekuensi tinggi dan kelainan elektrokardiografi pada pekerja yang terpapar kebisingan (Yang M., *et al.* 2006). HSP70 adalah famili *heat shock proteins* yang diekspresikan di mana-mana. Protein dengan struktur serupa ada di hampir semua organisme hidup. HSP70s yang terlokalisasi secara intraseluler adalah bagian penting dari sel yang berfungsi untuk menggandakan protein, melakukan fungsi penghantaran, dan membantu melindungi sel dari efek merugikan dari tekanan fisiologis, dan Hsp70 juga diketahui memiliki fungsi yang berkaitan dengan toleransi stres (Mashaghi A., *et al.* 2016).

Famili HSP70 menjadi paling dominan di antara semua protein HSP. HSP diinduksi di koklea setelah overstimulasi akustik. Ketika pertama kali diinduksi oleh tingkat kebisingan sedang, Hsp telah terbukti melindungi koklea dari kerusakan berikutnya setelah paparan kebisingan yang parah, meskipun terdapat variabilitas individu. Terdapat hubungan yang signifikan ditemukan antara NIHL dan dua haplotipe yang terdiri dari tiga polimorfisme yang terletak di tiga gen HSP70 (rs1043618, rs1061581 dan rs2227956) dalam populasi pekerja mobil di Cina (Yang M., *et al.* 2006).

Sejauh ini telah banyak studi dilakukan, baik epidemiologi maupun eksperimental, berbagai bukti empirik telah didapatkan dan berbagai teori telah diajukan untuk mendapatkan penjelasan mengenai gangguan pendengaran akibat bising tersebut sampai tingkat molekuler. Pada kenyataannya sampai saat ini belum ada obat yang dapat digunakan sebagai landasan secara biologi molekuler dalam tindakan preventif dan protektif terhadap gangguan pendengaran akibat bising (Cappaert, *et al.*, 2000).

Pemberian awal antioksidan sebelum paparan bising diketahui mampu mengurangi radikal bebas yang terbentuk secara dini pada koklea, sedangkan pemberian antioksidan setiap hari setelah paparan bising dianggap mampu mengurangi radikal bebas yang terlambat terbentuk pada koklea (Henderson, *et al.*, 2006). Oleh karena mekanisme stres oksidatif dan proteksi antioksidan dianggap memegang peranan kunci terjadinya GPAB, telah banyak penelitian yang dilakukan untuk menemukan senyawa antioksidan yang dapat menetralkan ROS (*Reactive oxygen species*) untuk mencegah dan mengobati kerusakan koklea (Rewerska, *et al.*, 2013). Pada kasus paparan bising berlebihan, sistem antioksidan yang belangsung secara natural dapat memberikan efek detoksifikasi, hal ini dapat mendorong peran penting antioksidan sebagai pengobatan setelah terpapar trauma akustik (Kramer, *et al.*, 2006).

Asetilsistein merupakan suatu agen yang mengandung tiol dengan efek otoprotektif yang menjanjikan. Asetilsistein merupakan pengikat radikal bebas yang kuat dan prekursor *glutathione*, adalah antioksidan yang membatasi tingkat kerusakan stres oksidatif pada sel dan mampu meningkatkan keseimbangan seluler oksidan / antioksidan (Asevedo E, *et al.* 2014). Asetilsistein merupakan turunan dari asam amino *L-cystein* yang banyak digunakan sebagai mukolitik dan

antidote pada kasus keracunan asetaminofen; Tylenol, parasetamol. Asetilsistein merupakan obat yang aman dengan harga yang lebih terjangkau. Obat ini tidak ditemukan dalam bahan alami meskipun terdapat di beberapa bahan makanan. Selain sebagai mukolitik dan antidote, asetilsistein memiliki efek sebagai antioxidant dimana mendetoksifikasi neutrophil yang reaktif dan mengeradikasi radikal bebas melalui konjugasi atau reaksi reduksi, serta menekan ekspresi sitokin dan menghambat *factor kappa B*. Saat ini, terjadi peningkatan penggunaan asetilsistein dalam berbagai penyakit dimana stress oksidatif, degenerasi seluler dan inflamasi merupakan faktor penting dalam perkembangan penyakit (Aldini *et al.*, 2018)

Sehubung dengan adanya induksi HSP di koklea setelah overstimulasi akustik dan melindungi koklea dari kerusakan setelah paparan kebisingan, membuktikan bahwa peningkatan kadar HSP70 memberi dampak positif setelah paparan bising. Studi sebelumnya melaporkan bahwa asetilsistein dapat menurunkan kadar HSP70 dan menghambat aktivitas HSP70 akan melemahkan perlindungan yang diberikan oleh asetilsistein (Jiang, Y., *rt al.* 2013).

Penelitian eksperimental ini menggunakan marmut sebagai hewan coba. Marmut juga mempunyai kemiripan struktur telinga dalam dengan manusia dan telah digunakan sebagai model hewan coba untuk penelitian penyakit ketulian genetik manusia dan yang berperan dalam perkembangan system auditorius melalui identifikasi genetik dan sekuensnya (Haryuna, 2013).

Otoacoustic emmision (OAE) mengukur mikroskopis kegiatan biokimia sel rambut luar yang sehat. OAE memberikan ransangan mekanik dikoklea yang bergerak dari timpanum ke telinga luar melalui meatus akustikus eksternus (Nassiri *et al.*, 2016). Dalam penelitian ini, otoacoustic emmision yang digunakan

adalah Distortion Product Otoacoustic Emmisions (DPOAEs). DPOAEs dapat digunakan untuk merekam frekuensi yang lebih tinggi dibandingkan dengan TEOAE yang hanya menilai fungsi sel rambut luar secara kualitatif sementara, DPOAEs dapat memberikan informasi secara kuantitatif pada tingkat dan karakteristik fungsi sel rambut luar koklea (Campbell, 2016).

Penulis tertarik untuk membuktikan apakah Asetilsistein mampu mencegah kerusakan sel rambut luar koklea pada hewan coba marmut yang terpapar bising ditinjau dari pemeriksaan klinis dengan *Distortion Product Otoacoustic Emissions* (DPOAEs) dan kadar HSP 70 dalam plasma darah marmut. Hasil penelitian selanjutnya diharapkan bermanfaat bagi masyarakat luas, dimana Asetilsistein dimanfaatkan untuk mencegah dan mengobati gangguan pendengaran yang telah teruji secara ilmiah dalam upaya menurunkan angka prevalensi GPAB yang merupakan masalah global dan masih perlu mendapat perhatian besar.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang yang telah diuraikan di atas dapat dirumuskan masalah penelitian yaitu:

1. Apakah terdapat perbedaan kadar nilai *Heat Shock Protein 70* (HSP 70) dalam plasma darah pada kelompok kontrol hewan coba (marmut) tanpa paparan bising, kelompok perlakuan I hewan coba (marmut) yang diberi paparan bising. dan dengan kelompok perlakuan II hewan coba (marmut) yang diberi paparan bising disertai pemberian Asetilsistein.
2. Apakah terdapat perbedaan nilai *Signal Noise to Ratio* (SNR) dengan pemeriksaan DPOAE frekuensi 2 kHz – 5 kHz pada kelompok kontrol hewan coba (marmut) tanpa paparan bising, kelompok perlakuan I hewan coba

(marmut) yang diberi paparan bising, dan dengan kelompok perlakuan II hewan coba (Marmut) yang diberi paparan bising disertai pemberian Asetilsistein.

I.3 Tujuan Penelitian

I. 3. 1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh Asetilsistein terhadap perbedaan kadar HSP 70 dalam plasma darah dan pemeriksaan *Distortion Product Otoacoustic Emissions (DPOAE)* akibat paparan bising

I. 3. 2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahuinya adanya perbedaan kadar nilai *Heat Shock Protein 70 (HSP 70)* pada kelompok kontrol hewan coba (marmut) tanpa paparan bising, kelompok perlakuan I hewan coba (marmut) yang diberi paparan bising, dan dengan kelompok perlakuan II hewan coba (Marmut) yang diberi paparan bising disertai pemberian Asetilsistein.
- b. Mengetahui adanya perbedaan nilai *Signal Noise to Ratio (SNR)* dengan pemeriksaan DPOAE frekuensi 2 kHz – 5 kHz pada pada kelompok kontrol hewan coba (marmut) tanpa paparan bising, kelompok perlakuan I hewan coba (marmut) yang diberi paparan bising, dan dengan kelompok perlakuan II hewan coba (Marmut) yang diberi paparan bising disertai pemberian Asetilsistein.

I.4 Hipotesis

Pemberian Asetilsistein dapat mencegah kerusakan sel rambut luar koklea dan menekan nilai *Heat Shock Protein 70 (HSP 70)* dalam darah

I.5 Manfaat Penelitian

1. Dari segi ilmiah :

Menjadi rujukan penelitian lebih lanjut mengenai pengobatan gangguan pendengaran akibat bising

2. Dari Segi Klinis :

a. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan penjelasan mengenai efek klinis Asetilsistein dalam mencegah kerusakan sel rambut luar koklea akibat paparan bising ditinjau dengan pemeriksaan kadar HSP 70 dalam plasma darah dan DPOAE.

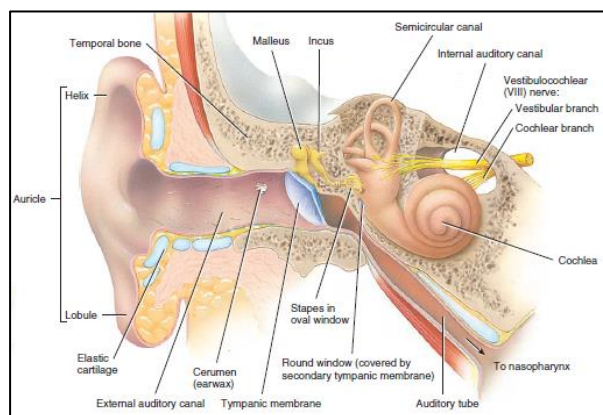
b. Jika sudah terbukti pada hewan coba, diharapkan Asetilsistein mampu dan berpotensi dalam mencegah kerusakan sel rambut luar koklea penderita gangguan pendengaran akibat bising, sehingga dapat dimanfaatkan untuk mencegah derajat ketulian yang lebih berat akibat paparan bising.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Anatomi Telinga

Telinga merupakan organ penerima gelombang suara atau udara dan kemudiannya nanti gelombang mekanik ini diubah menjadi tenaga listrik seterusnya diteruskan ke korteks pendengaran oleh saraf pendengaran. Selain itu, fungsi umum dari telinga juga adalah sebagai organ pendengaran dan keseimbangan tubuh. Untuk memahami tentang gangguan pendengaran, perlu diketahui dan dipelajari terlebih dahulu mengenai anatomi telinga, fisiologi pendengaran dan cara pemeriksaan pendengaran. Secara umum telinga dapat dibagi atas telinga luar, telinga tengah dan telinga dalam (Bansal M, 2013)



Gambar 1. Anatomi Telinga (Tortora, GJ., *Principles of Anatomy and Physiology*, Edisi ke-13, 2012. Hlm 658-664)

Telinga bagian luar terdiri dari daun dan liang telinga. Telinga bagian tengah terdiri atas membran timpani, kavum timpani, tuba eustachius, dan sel-sel mastoid (Oghalai dan Brownell, 2008).

Penyakit klasik pada telinga dalam meliputi keseluruhan labirin membran dan memiliki karakter dengan trias gangguan pendengaran sensorineural, tinitus, dan vertigo. Patologi yang mendasarinya dapat mengenai sel rambut

dalam, sel-sel pendukung, atau sebuah penyimpangan homeostatis pada telinga dalam akibat perubahan komposisi dari endo dan perilimfe yang memberikan efek langsung terhadap integritas dan fungsi dari sel rambut. Perubahan jaras afferent dan efferen pendengaran dapat terjadi bersamaan dengan penyakit telinga bagian dalam ataupun menjadi penyebab utama dari gangguan telinga bagian dalam (Ciuman, 2013).

II.1.1 Telinga Luar

Telinga luar, yang terdiri dari aurikula (atau pinna) dan kanalis auditorius eksternus, dipisahkan dari telinga tengah oleh struktur seperti cakram yang dinamakan membrana timpani (gendang telinga). Telinga terletak pada kedua sisi kepala kurang lebih setinggi mata. Aurikulus melekat ke sisi kepala oleh kulit dan tersusun terutama oleh kartilago, kecuali lemak dan jaringan bawah kulit pada lobus telinga. Aurikulus membantu pengumpulan gelombang suara dan perjalanannya sepanjang kanalis auditorius eksternus. (Bashiruddin J dan Indro S, 2012)

Tepat di depan meatus auditorius eksternus adalah sendi temporomandibular. Kaput mandibula dapat dirasakan dengan meletakkan ujung jari di meatus auditorius eksternus ketika membuka dan menutup mulut. Kanalis auditorius eksternus panjangnya sekitar 2,5 sentimeter. Sepertiga lateral mempunyai kerangka kartilago dan fibrosa padat di mana kulit terlekat. Dua pertiga medial tersusun atas tulang yang dilapisi kulit tipis. Kanalis auditorius eksternus berakhir pada membrana timpani. Kulit dalam kanal mengandung kelenjar khusus, glandula seruminosa, yang mensekresi substansi seperti lilin yang disebut serumen. Mekanisme pembersihan diri telinga mendorong sel kulit tua dan serumen ke bagian luar telinga. Serumen

nampaknya mempunyai sifat anti bakteri dan memberikan perlindungan bagi kulit (Eryani YM, 2017).

II.1.2 Telinga Tengah

Telinga tengah tersusun atas membran timpani (gendang telinga) di sebelah lateral dan kapsul otik di sebelah medial celah telinga tengah terletak di antara kedua membrana timpani terletak pada akhiran kanalis auris eksternus dan menandai batas lateral telinga. Membran ini sekitar 1 cm dan selaput tipis normalnya berwarna kelabu mutiara dan translusen. Telinga tengah merupakan rongga berisi udara merupakan rumah bagi osikuli (tulang telinga tengah) dihubungkan dengan tuba eustachii ke nasofaring berhubungan dengan beberapa sel berisi udara di bagian mastoid tulang temporal .(Bashiruddin J dan Indro S, 2012)

Telinga tengah mengandung tulang terkecil (osikuli) yaitu malleus, inkus dan stapes. Osikuli dipertahankan pada tempatnya oleh sendi, otot, dan ligamen, yang membantu hantaran suara. Ada dua jendela kecil (jendela oval dan dinding medial telinga tengah, yang memisahkan telinga tengah dengan telinga dalam. Bagian dataran kaki menjejak pada jendela oval, di mana suara dihantar telinga tengah. Jendela bulat memberikan jalan ke getaran suara. Jendela bulat ditutupi oleh membrana sangat tipis, dan dataran kaki stapes ditahan oleh yang agak tipis, atau struktur berbentuk cincin. anulus jendela bulat maupun jendela oval mudah mengalami robekan. Bila ini terjadi, cairan dari dalam dapat mengalami kebocoran ke telinga tengah kondisi ini dinamakan fistula perilimfe .(Bashiruddin J dan Indro S, 2012)

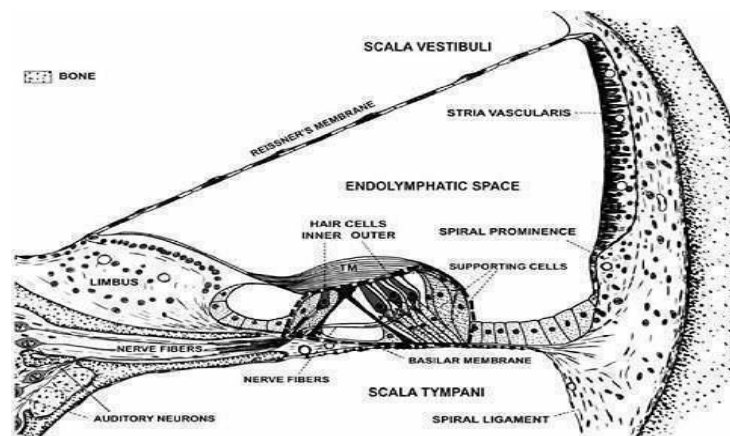
Tuba eustachii yang lebarnya sekitar 1 mm panjangnya sekitar 35 mm, menghubungkan telinga ke nasofaring. Normalnya, tuba eustachii tertutup,

namun dapat terbuka akibat kontraksi otot palatum ketika melakukan manuver Valsalva atau menguap atau menelan. Tuba berfungsi sebagai drainase untuk sekresi dan menyeimbangkan tekanan dalam telinga tengah dengan tekanan atmosfer .(Bashiruddin J dan Indro S, 2012)

II.1.3 Telinga Dalam

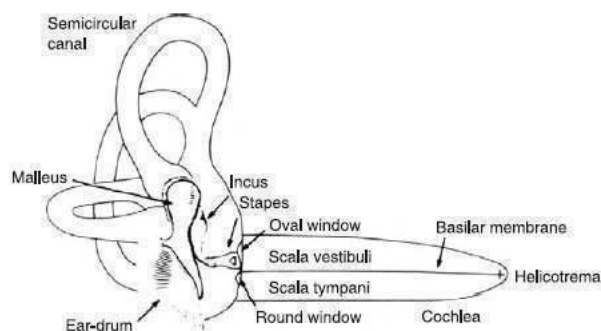
Telinga dalam terdiri dari dua bagian, yaitu bagian depan yang merupakan bagian pendengaran yang disebut koklea dan bagian belakang adalah vestibulum dan kanalis semisirkularis yang merupakan organ keseimbangan. Koklea merupakan suatu tabung tulang berbentuk kumparan dengan panjang 35 mm, terdiri dari skala vestibuli, skala media, dan skala timpani. Skala media atau koklearis mempunyai penampang segitiga. Dasar segitiga tersebut dikenal dengan nama membran basilaris yang menjadi dasar dari organ korti (Moller, 2006).

Terletak diatas membran basilaris dari basis ke apeks adalah organ korti yang mengandung organel-organel penting untuk mekanisme saraf perifer pendengaran. Organ korti terdiri dari satu baris sel rambut dalam (3.000) dan tiga baris sel rambut luar (12.000). Ujung saraf aferen dan eferen menempel pada ujung bawah sel rambut (Sherwood L, 2006).



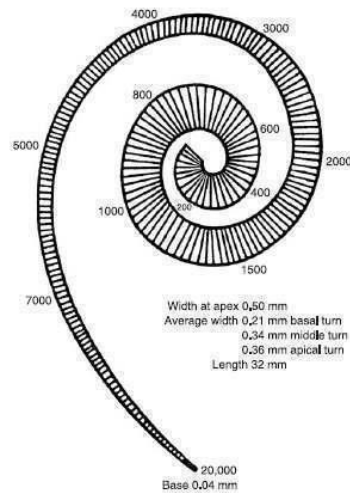
Gambar 2. Anatomi Koklea (Moller AR, 2006)

Skala vestibuli dan skala timpani berisi cairan perilimfe, yaitu cairan yang menyerupai cairan ekstraseluler dengan konsentrasi K^+ 4 mEq/L dan konsentrasi Na^+ 139 mEq/L. Skala media dibungkus oleh membrane Reissner, membran basilaris lamina osseous spiralis, dan dinding lateralnya. Daerah ini mengandung cairan endolimfe yang menyerupai cairan intraseluler dengan konsentrasi K^+ 144 mEq/L dan konsentrasi Na^+ 13 mEq/L. Skala media mempunyai ambang potensial istirahat sekitar 80 mV dengan arus positif searah (direct current), kemudian menurun perlahan dari basis ke apeks. Potensial endokoklear ini diproduksi oleh stria vaskularis yang menempel pada dinding lateral koklea dan menuju pompa Na^+/K^+ (Moller, 2006).



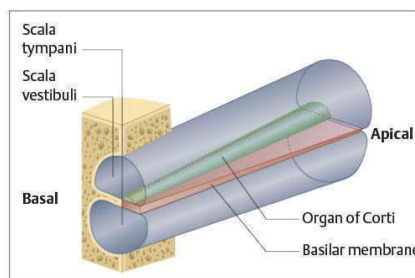
Gambar 3. Skala Vestibuli dan skala timpani di koklea (Moller, 2006)

Perilimfe dari skala vestibuli berhubungan dengan perilimfe di skala timpani melalui saluran terbuka yang terletak di apeks yang disebut helikotrema. Organ korti terletak melekat pada membran basilaris dan lamina osseous spiralis. Ukuran membran basilaris sekitar 0,12 mm di bagian basal (nada tinggi) dan mengecil di bagian apeks menjadi 0,15 mm (nada rendah). (Moller, 2006)

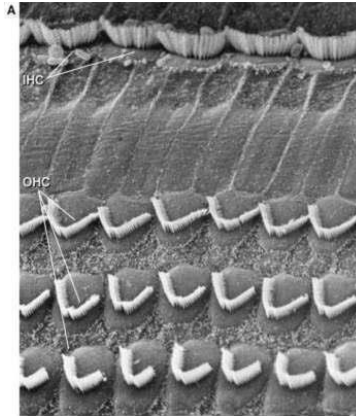


Gambar 4. Lebar membran basilaris dari basal ke apeks (Moller, 2006)

Komponen utama organ korti adalah sel rambut luar, sel rambut dalam, sel penunjang (Dieters, Hensen, dan Claudius), membrane tektorial dan kompleks lamina retikular. Sel penunjang membentuk struktur dan penunjang metabolisme untuk organ korti. Organ korti terdiri dari satu baris sel rambut dalam (3000-3500 sel rambut) dan tiga baris sel rambut luar (12000 sel rambut) (Moller, 2006). Organ Korti sebagai sel sensori dan sel penyokong, berbentuk spiral pada membrane basilaris (Nagashima, et al, 2005). Organ Korti terletak di sepanjang membran basilaris, dan menonjol dari basis ke apeks koklea. Ukuran organ Korti bervariasi secara bertahap dari basis koklea ke apeks koklea. Organ Korti di basal lebih kecil sedangkan organ Korti di apeks koklea lebih besar (Guyton, 2006).



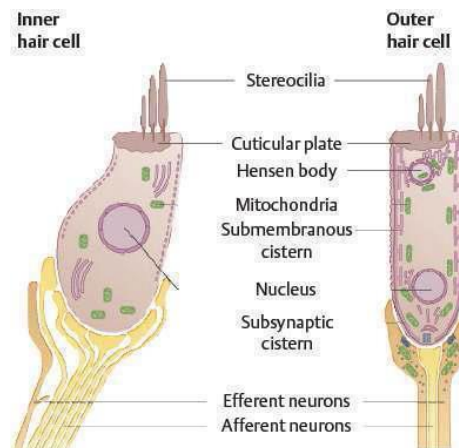
Gambar 5. Model membran basilaris dengan alat korti (Lonsbury, Martin & Luebke, 2003)



Gambar 6. Sel rambut luar dan sel rambut dalam (Moller, 2006)

Badan sel dari kedua sel rambut ini berisikan banyak vesikula dan mitokondria dan di dinding lateralnya terdapat semacam protein membrane yang dikenal sebagai prestin sebagai motor sel. Selain itu pada badan sel rambut luar terdapat *reticulum endoplasma* (ER) yang terorganisasi dan khusus di sepanjang dinding lateralnya yaitu *apical cistern*, *Hensen body*, *subsurface cistern*, dan *subsynaptic cistern* (Gillespie. 2006; Probst, Greves & Iro, 2006).

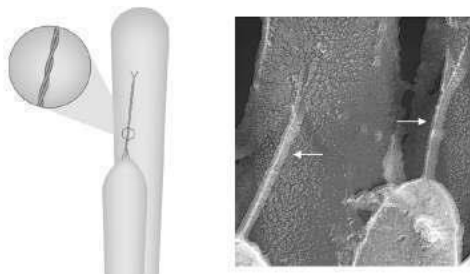
Sel rambut dalam dan luar ini memegang peranan penting pada perubahan energi mekanik menjadi energi listrik. Fungsi sel rambut dalam sebagai mekanoreseptor utama yang mengirimkan sinyal syaraf ke neuron pendengaran ganglion spiral dan pusat pendengaran, sedangkan fungsi sel rambut luar adalah meningkatkan atau mempertajam puncak gelombang berjalan dengan meningkatkan aktivitas membran basilaris pada frekuensi tertentu. Peningkatan gerakan ini disebut *koklear amplifier* yang memberikan kemampuan sangat baik pada telinga untuk menyeleksi frekuensi, telinga menjadi sensitif dan mampu mendeteksi suara yang lemah (Gillespie, 2006).



Gambar 7. Sel Rambut Dalam dan Sel Rambut Luar (Gillespie, 2006)

Ujung dari sel rambut terdapat berkas serabut aktin yang membentuk pipa dan masuk ke dalam lapisan kutikuler (stereosilia). Stereosilia dari sel rambut dalam tidak melekat pada membrane tektorial dan berbentuk huruf U sedangkan stereosilia dari sel rambut luar kuat melekat pada membran tektorial atasnya dan berbentuk huruf W (Pawlowsky, 2004).

Pada bagian ujung dari stereosilia terdapat filamen aktin yang terpilin, filamen tersebut nantinya akan dikenal sebagai *tip link* (Gillespie, 2006). *Tip link* menghubungkan ujung stereosilia dengan ujung stereosilia yang lain. Bagian basal dari sel rambut diliputi oleh dendrit dari neuron ganglionik spiralis yang terletak pada bagian modiolus (Gillespie, 2006).



Gambar 8. *Tip Link* (Gillespie, 2006)

Selain sel rambut dalam dan luar, komponen utama organ Korti yang lain adalah tiga lapis penyokong (sel Deiters, Hensen, Claudius). Membran tektorial, dan kompleks lamina retikularis lempeng kutikular. Sel-sel pendukung yang mengelilingi sel rambut luar adalah sel Deiters dan sel pilar luar. Sel pilar luar berada di sisi modiolar dari sel rambut luar baris pertama dan diantara sel rambut luar baris pertama dengan kedua. Sel Deiters berada diantara sel rambut luar baris dua dengan tiga dan di sisi lateral dari sel rambut luar baris tiga. Gabungan dari sel rambut luar dengan sel Deiters dan sel pilar luar menciptakan sebuah penghalang yang kuat antara endolimfe dan perilimfe (Pawlowsky, 2004).

Membran tektorial adalah struktur seperti gel yang terdiri dari kolagen, protein, dan glukosaminoglikan. Membran tektorial terletak di dekat permukaan lamina retikuler dari organ Korti. Membran tektorial kontak langsung dengan sel rambut luar. Sedangkan untuk sel rambut dalam tidak berkontak secara langsung dengan membran tektorial (Moller, 2006).

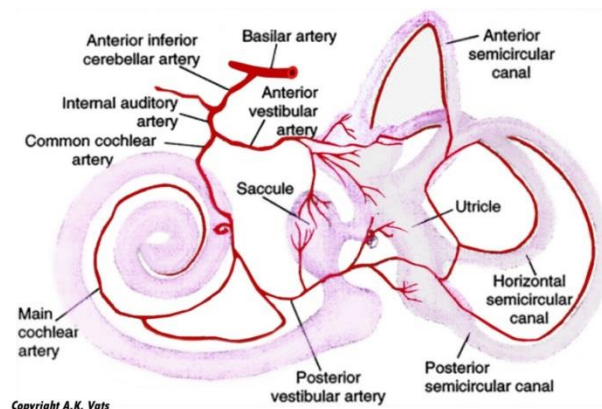
II.1.4 Vaskularisasi Telinga

Telinga dalam memperoleh pendarahan dari arteri auditori interna (arteri labirintin) yang berasal dari arteri serebelli anterior atau langsung dari arteri basilaris yang merupakan suatu *end* arteri dan tidak mempunyai pembuluh darah anastomosis. Setelah memasuki meatus akustikus internus, arteri ini bercabang tiga, yaitu :

- Arteri vestibularis anterior yang memperdarahi makula utrikuli, sebagian makula sakuli, krista ampularis, kanalis semisirkularis superior dan lateral serta sebagian dari utrikulus dan sakulus

- Arteri vestibulokokhlearis yang memperdarahi makula sakuli, kanalis semisirkularis posterior, bagian inferior utrikulus dan sakulus serta putaran berasal dari kokhlea.
- Arteri kokhlearis yang memasuki mediolus dan menjadi pembuluh-pembuluh arteri spiral yang memperdarahi organ korti, skala vestibuli, skala timpani sebelum berakhir pada stria vaskularis.

Aliran vena pada telinga dalam melalui tiga jalur utama. Vena auditori interna berasal dari putaran tengah dan apikal kokhlea. Vena aquaduktus kokhlearis berasal dari putaran basiler kokhlea, sakulus, dan utrikulus dan berakhir pada sinus petrosus inferior. Vena aquaduktus vestibularis berasal dari kanalis semisirkularis sampai utrikulus. Vena ini mengikuti duktus dan masuk ke sinus sigmoid. (Sherwood L, 2006)

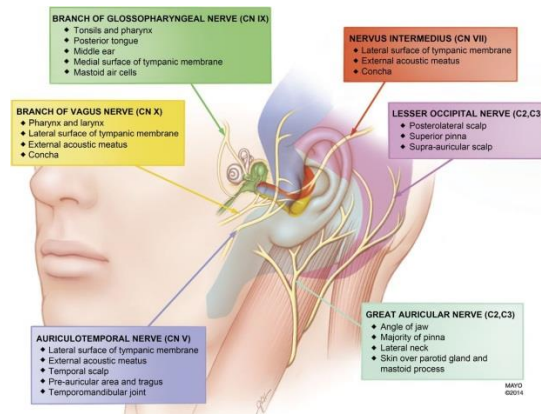


Gambar 9. Vaskularisasi telinga dalam
(<http://heritance.me/vascular-anatomy-of-cochlea/vascular-anatomy-of-cochlea-vestibular-neuronitis>)

II.1.5 Innervasi Telinga

Inervasi telinga terdiri dari nervus akustikus bersama nervus fasialis masuk ke dalam porus dari meatus akustikus internus dan bercabang dua sebagai nervus vestibularis dan nervus kokhlearis. Pada dasar meatus akustikus

internus terletak ganglion vestibularis dan pada mediolus terletak ganglion spiralis. (Sherwood L, 2006)

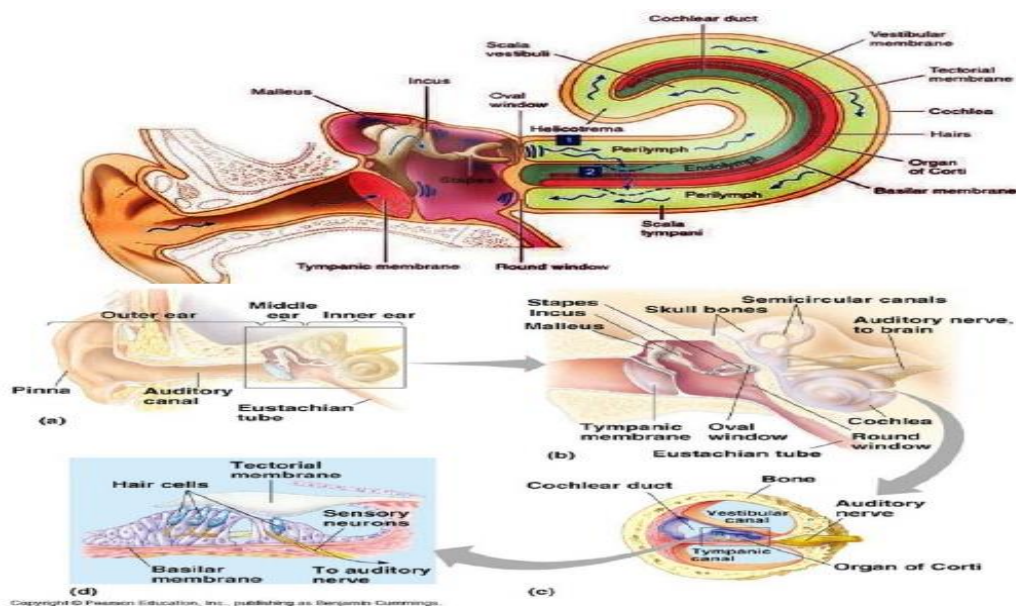


Gambar 10. Inervasi Telinga (Gray, H. Gray's Anatomy: With original illustrations by Henry Carter. Arcturus Publishing. 2009)

II.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 endolimfe sehingga akan menimbulkan gerak relatif antara membran basillaris dan membran tektoria. Proses 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 J dan Indro S, 2012)



Gambar 11. Fisiologi Pendengaran (Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings .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 (Oghalai JS & Brownell WE, 2008; Dhingra P, 2008).

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, P.G, 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 maksimumnya jatuh di dekat basal koklea, sedangkan gelombang akibat suara dengan frekuensi rendah amplitudonya maksimumnya jatuh di daerah apeks. (Gillespie, P.G, 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 R, *et al.* 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*

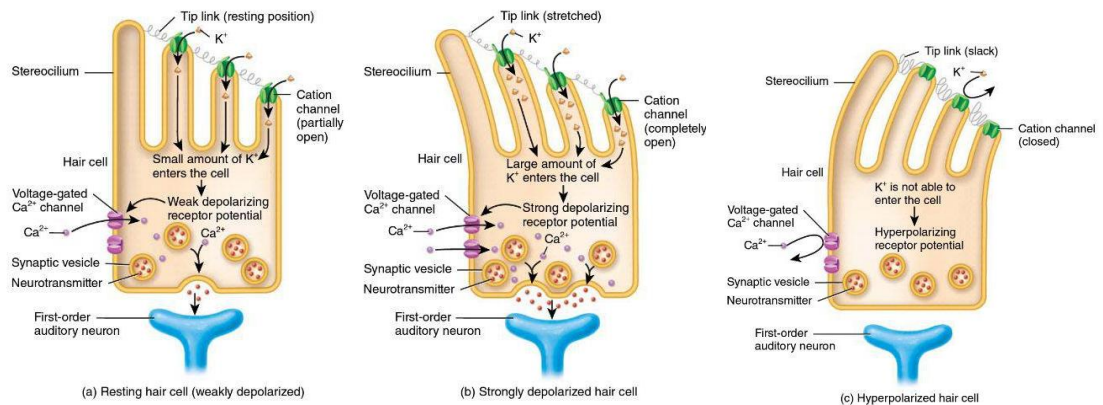
amplifier yang memberi kemampuan sangat baik pada telinga untuk menyeleksi frekuensi, telinga menjadi sensitif dan mampu mendeteksi suara yang lemah. (Gillespie, P.G, 2006)

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 A.G, 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, P.G, 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, P.G, 2006)

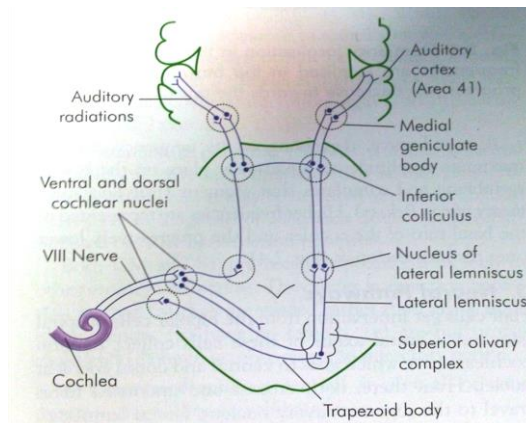


Gambar 12. Sel rambut pada Organ Corti (Tortora J, 2017)

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 kohlea kearah 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, P.G, 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, P.G, 2006)

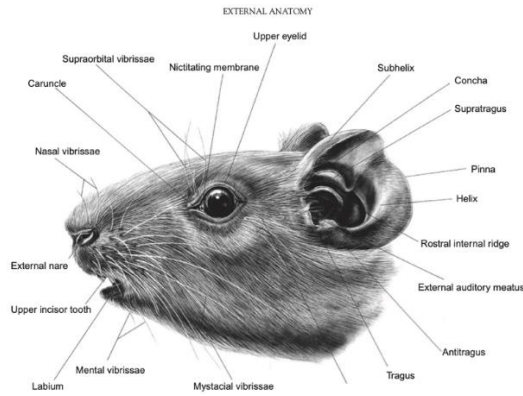


Gambar 13. Jalur pendengaran (Dhingra P, 2008)

II.3 Anatomi Telinga Marmut

- Telinga Luar

Telinga marmut memiliki bagian tulang rawan dan tulang. Telinga luar yang besar (pinna) terdiri dari punggungan dan lipatan tulang rawan yang menonjol dan meatus eksternal yang mengarah ke saluran telinga yang panjang. Pinna dorsorostral membentuk concha dan perbatasan caudodorsal dikenal sebagai heliks. Bagian tulang rawan telinga marmut kira-kira dua sampai tiga kali panjang bagian tulang meatus auditori eksternal. Karena kanal tulang rawan yang panjang dan berliku-liku, sehingga sangat sulit untuk memvisualisasikan membran timpani (Hargaden Maureen et al. 2012).



Gambar 14. Anatomi luar marmut aspek lateral (Hargaden Maureen et al. 2012)

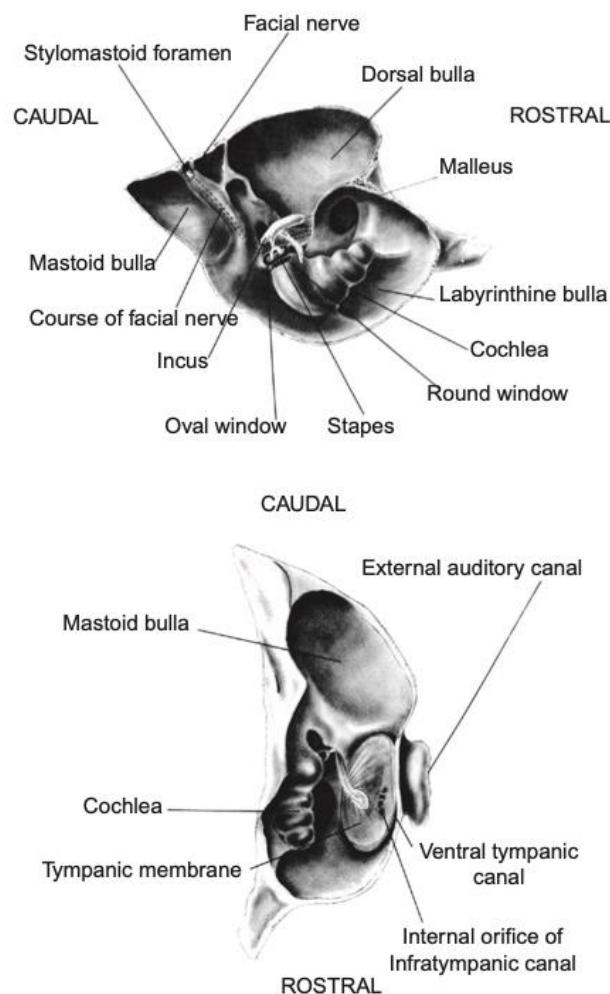
Bagian anatomi yang unik dan penting dari liang telinga luar dan bagian tulang telinga marmut adalah bahwa bagian ekstrapetral nervus fasialis terletak di dekat aspek kaudal dan ventral liang telinga kartilaginosa pada pertemuannya dengan kanal tulang. Hal ini disebabkan lokasi yang tidak biasa dari foramen stylomastoid di tulang temporal yang diposisikan ke arah kaudal dan dorsal saluran pendengaran tulang eksternal (Hargaden Maureen et al. 2012).

- Telinga Dalam

Karakteristik telinga marmut seperti bola besar dan akses mudah ke telinga tengah dan dalam yang menyebabkan marmut menjadi model hewan paling umum untuk penelitian pendengaran. Bagian osseus telinga digambarkan sebagai tiga segmen tulang temporal: segmen timpani, bullar, dan petrosa, dimana pada manusia sebagai empat elemen tulang temporal: skuamosa, petrosa, timpani, dan mastoid (Hargaden Maureen et al. 2012).

Bagian timpani dapat digambarkan sebagai tiga bagian: cincin timpani, bula timpani, dan bula dorsal. Cincin timpani membentuk dinding saluran pendengaran eksternal. Bulla timpani termasuk ruang udara di telinga

tengah dan memiliki bentuk trapesium dengan tepi membulat dan dinding tipis. Segmen petrosa tulang temporal adalah kapsul tulang labirin, berbentuk piramida, dan berisi tiga bukaan untuk cabang saraf kranial ketujuh dan kedelapan. Bagian skuamosa bersebelahan dengan tulang parietal, frontal, palantine, dan ethmoid di area acetabulum sendi temporo-mandibular dan kurang berkembang pada marmut. Bagian mastoid membentuk prosesus mastoid bergabung dengan tulang oksipital. Lubang eksternal kanal saraf wajah berada di perbatasan bagian mastoid dan timpani tulang temporal. Gambar 2 menunjukkan orientasi dan aspek internal tulang temporal (Hargaden Maureen et al. 2012).



Gambar 15. Detail tulang temporal marmut

Telinga bagian dalam terdiri dari dua ruang udara yang disebut bulla timpani dan bulla dorsal, dan labirin tulang yang terdiri dari koklea, ruang depan, dan tiga kanal setengah lingkaran. Dua tingkap yang dihubungkan dengan koklea, tingkap oval ditempatkan secara vertikal dan tingkap bundar ditempatkan secara horizontal. Berbeda dengan kebanyakan mamalia, tingkap bundar marmut diarahkan ke arah kaudal dan punggung sebagai lawan dari perut (Hargaden Maureen et al. 2012).

Karena tingkap ini tidak memiliki bibir tulang yang menjorok, tingkap bundar lebih rentan terhadap cedera tetapi juga mudah diakses saat pembedahan. Selaput tingkap bundar menghadap hampir langsung ke arah tulang stapes di tingkap oval. Ciri unik dari daerah tingkap oval marmut adalah jembatan tulang halus yang memanjang dari saluran tuba melalui ruang intercrural tulang stapes ke tanjung (putaran basal koklea). Ini mungkin sisa dari arteri stepedial. Koklea marmut tidak memiliki selubung tulang yang tebal dan terdiri dari 3,5–3,75 putaran. Sumbu panjang koklea berjalan hampir pada bidang sagital pada marmut yang berbeda dari manusia (Hargaden Maureen et al. 2012).

Untuk menganalisis gerakan zat terlarut untuk penghantaran obat dalam cairan koklea, penelitian telah dipublikasikan yang merinci jendela bundar marmot dan hubungannya dengan skala timpani. Saluran air koklea memasuki skala timpani pada batas medial membran jendela bundar yang kira-kira 1mm dari ujung skala ketika diukur sepanjang titik tengahnya. Untuk menentukan volume saluran air, hubungan jarak-area harus dipertimbangkan tetapi telah ditemukan rata-rata 0,113 mm³. Jendela bundar pada marmut dewasa memiliki luas permukaan total sekitar

1,18mm². Diameter membran timpani kira-kira 9-10 mm dan panjang saluran pendengaran kira-kira 1 cm (Hargaden Maureen et al. 2012).

Beberapa literatur mengacu pada foramen stylomastoid sebagai lokasi di mana saraf wajah keluar dari dinding medial tulang temporal dan kursus tanpa perlindungan dalam arah kaudal menuju kanal pendengaran eksternal kartilago. Crista traversa dari saluran pendengaran internal memisahkan saraf vestibular wajah dan superior dari cabang lain dari saraf kranial kedelapan. Saraf koklea pada marmut terdiri dari sekitar 24000 neuron dan saraf vestibular sekitar 8000 neuron. Hewan pengerat dapat memancarkan dan mendeteksi sinyal akustik antara 22 dan 85kHz. Data ada pada susunan dan sifat sel rambut pada marmut (Hargaden Maureen et al. 2012).

II. 4 Bising

Secara umum bising adalah bunyi yang tidak diinginkan. Secara audiologik, bising adalah campuran bunyi nada murni dengan berbagai frekuensi. Bising yang intensitasnya 85 desible (dB) atau lebih dapat mengakibatkan kerusakan pada reseptor pendengaran corti di telinga dalam, yang sering mengalami kerusakan adalah alat corti untuk reseptor bunyi yang frekuensi 3000 hertz (Hz) sampai dengan 6000 Hz dan terberat kerusakan alat corti untuk reseptor bunyi yang berfrekuensi 4000 Hz. (Bashiruddin & Indro Soetirto, 2012)

Bising merupakan bunyi yang tidak dikehendaki atau tidak disenangi yang merupakan aktivitas alam dan buatan manusia. Kemajuan peradaban telah menggeser perkembangan industri ke arah penggunaan mesin-mesin kendaraan bermotor, mesin-mesin pabrik, alat-alat transportasi berat, dan lain sebagainya. Bising dapat menyebabkan berbagai gangguan terhadap kesehatan seperti peningkatan tekanan darah, gangguan psikologis, gangguan komunikasi,

gangguan keseimbangan dan gangguan pendengaran. Gangguan pendengaran adalah gangguan paling serius karena dapat menyebabkan ke-tulian. Ketulian dapat bersifat sementara atau menetap (Harrianto, 2010).

Tiga aspek gelombang bising yang perlu diperhatikan untuk terjadinya gangguan pendengaran yaitu frekuensi, intensitas dan waktu (Agrawal, *et al.*, 2008; Harrianto, 2010). Frekuensi bunyi menentukan pola nada, dinyatakan dalam berapa getaran/detik atau siklus/detik, yang satuannya disebut Hz. Intensitas bunyi (amplitudo/derajat kekerasan bunyi/SPL) adalah besarnya daya atau tinggi gelombang suara yang merupakan ukuran derajat intensitas suatu bunyi. Besar intensitas bunyi dipadatkan dalam satuan dB. Selain intensitas bunyi, derajat gangguan bising bergantung pada lamanya paparan (Harrianto, 2010). Keputusan Menteri Tenaga Kerja No. 51 tahun 1999 tentang nilai ambang batas faktor fisik dalam lingkungan kerja yang diperkenankan, termasuk di dalamnya tentang kebisingan tercantum pada tabel 2 (Menteri Tenaga Kerja RI, 1999).

Tabel 1. Intensitas Bunyi dan Waktu Paparan yang Diperkenankan Sesuai dengan Keputusan Menteri Tenaga Kerja: KEP-51/MEN/1999.

Intensitas (db)	Waktu Paparan perhari (jam)
85	8
87,5	6
90	4
92,5	3
95	2
100	1
105	$\frac{1}{2}$
110	$\frac{1}{4}$

Manusia memiliki kemampuan mendengar pada frekuensi suara mulai 20 Hz hingga 20.000 Hz. Manusia juga dapat mendengar suara decibel (intensitas kebisingan) dari 0 (pelan sekali) hingga 140 dB (suara tinggi dan menyakitkan). Bila intensitas kebisingan lebih dari 140 dB bisa terjadi kerusakan pada gendang telinga dan organ-organ telinga dalam. Ambang batas maksimum aman bagi manusia adalah 80 dB, namun pendengaran manusia dapat mentolerir lebih dari 80 dB, asalkan waktu paparannya diperhatikan (Guyton & Hall, 2006).

Pengukuran objektif terhadap bising dapat dilakukan dengan menggunakan alat *Sound Level Meter* (SLM). SLM merupakan instrument dasar untuk mengukur variasi tekanan bunyi di udara, yang dapat mengubah bising menjadi suatu sinyal elektrik dan hasilnya dapat dibaca secara langsung pada monitor dengan satuan dB. Alat ini berisi mikrofon dan *amplifier*, pelemah bunyi yang telah dikalibrasi, satu set *network frequency response* dan sebuah monitor. Beberapa SLM mempunyai rentang pengukuran 40-140 dB. Seperti lazimnya peralatan lainnya, SLM harus dikalibrasi sebelum dan sesudah pengukuran bising, biasanya dengan menggunakan kalibrator akustik (Harrianto, 2010).

Tabel 2. Daftar skala intensitas kebisingan

Tingkat kebisingan	Intensitas (db)	Batas dengar tertinggi
Menulikan	100 – 120	Mesin uap, meriam, halilintar
Sangat kuat	80 – 100	Pluit polisi, perusahaan sangat gaduh, Jalan hiruk pikuk
Kuat	60 – 80	Perusahaan, radio, jalan pada umumnya, kantor gaduh
Sedang	40 – 60	Radio perlahan, percakapan kuat, Kantor umumnya, rumah gaduh

Tenang	20 – 40	Percakapan, auditorium, kantor perorangan, rumah tenang
Sangat tenang	0 – 20	Batas dengar terendah, berbisik, bunyi daun

II. 5 Gangguan Pendengaran Akibat Bising (Noise Induced Hearing Loss)

Gangguan pendengaran akibat bising (GPAB) adalah bentuk permanen dari ketulian yang muncul akibat paparan bising dalam jangka waktu yang cukup lama.. Keadaan ini dapat bersifat sementara dan digambarkan sebagai pergeseran ambang batas sementara, walaupun belum ada definisi yang pasti tentang durasi paparan kebisingan yang mungkin berkisar dari jam hingga hari. Hilangnya pendengaran bisa saja permanen dan keadaan ini digambarkan sebagai pergeseran ambang batas permanen (Okpala, 2012). GPAB terjadi pada frekuensi tinggi (3 kHz, 4 kHz, atau 6 kHz). Kerusakan pendengaran pada frekuensi tinggi pada mulanya disebabkan oleh ketidakjelasan suara yang dirasakan dan didengar kemudian mengganggu aktifitas sehari-hari yang berkembang menjadi kehilangan pendengaran (Nandi & Dhattrak, 2008).

II.5.1 Epidemiologi

Menurut World Health Organization (WHO) pada tahun 2012 prevalensi gangguan pendengaran di Asia Tenggara adalah 156 juta orang atau 27% dari total populasi sedangkan pada orang dewasa di bawah umur 65 tahun adalah 49 juta orang atau 9,3% yang disebabkan karena suara keras yang dihasilkan di tempat kerja. Menurut Komite Nasional Penanggulangan Gangguan Pendengaran dan Ketulian pada tahun 2014 gangguan pendengaran akibat bising di Indonesia termasuk yang tertinggi

di Asia Tenggara yaitu sekitar 36 juta orang atau 16,8% dari total populasi. (Septiana, N. R., & Widowati, E.; 2017)

Data survei Multi Center Study di Asia Tenggara, Indonesia termasuk empat negara dengan prevalensi ketulian yang cukup tinggi yaitu 4,6%, sedangkan tiga negara lainnya yakni Sri Lanka 8,8%, Myanmar 8,4% dan India 6,3%. Walaupun bukan yang tertinggi tetapi prevalensi 4,6% tergolong cukup tinggi. Menurut Sataloff diperoleh data sebanyak 35 juta orang Amerika menderita ketulian dan 8 juta orang diantaranya merupakan tuli akibat kerja. (Adnyani, Ayu Luih, dkk; 2017)

II.5.2 Patofisiologi

Paparan untuk suara keras dapat menyebabkan *Temporary Threshold Shifts (TTS)* dan/atau *Permanent Treshold Shifts (PTS)*. Paparan sedang pada waktu yang singkat dapat menyebabkan TTS. Gangguan pendengaran setelah TTS dapat membaik setelah 24-48 jam (O Hong, et al; 2013). Namun, jika paparan atau TTS berlangsung dalam waktu lama, perbaikan menjadi inkomplit dan PTS dapat terjadi akibat paparan yang persisten menyebabkan sel rambut tidak dapat pulih atau membaik. (Salawati L, 2013)

Paparan bising mengakibatkan perubahan sel-sel rambut silia dari organ Corti. Stimulasi dengan intensitas bunyi sedang mengakibatkan perubahan ringan pada silia dan *hensen's body*, sedangkan stimulasi dengan intensitas tinggi (suara dengan level diatas 85 dB) pada waktu paparan yang lama akan mengakibatkan kerusakan pada struktur sel rambut lain seperti mitokondria, granula lisosom, lisis sel dan robek

membran reissner. Daerah yang pertama terkena adalah sel-sel rambut luar yang menunjukkan adanya degenerasi yang meningkat sesuai dengan intensitas dan lama paparan. Stereosilia pada sel-sel rambut luar menjadi kurang kaku sehingga mengurangi respon terhadap stimulasi. (Salawati L, 2013)

Dengan bertambahnya intensitas dan durasi paparan akan dijumpai lebih banyak kerusakan seperti hilangnya stereosilia. Daerah yang pertama kali terkena adalah daerah basal. Dengan hilangnya stereosilia, sel-sel rambut mati dan digantikan oleh jaringan parut. Semakin tinggi intensitas paparan bunyi, sel-sel rambut dalam dan sel-sel penunjang juga rusak. Dengan semakin luasnya kerusakan pada sel-sel rambut, dapat timbul degenerasi pada saraf yang juga dapat dijumpai di nukleus pendengaran pada batang otak. (Salawati L, 2013)

Gangguan pendengaran akibat paparan bising terus-menerus harus dibedakan dari trauma akustik. Gangguan pendengaran trauma akustik terjadi akibat paparan singkat (satu kali) langsung diikuti dengan gangguan pendengaran permanen. Trauma akustik menyebabkan terjadinya robekan membrane timpani dan gangguan pada dinding sel sehingga tercampur perilimfe dan endolimfe. Trauma akustik juga dapat menyebabkan cedera tulang pendengaran. (Salawati L, 2013)

Paparan dari bunyi bising yang keras jarang menyebabkan kerusakan pada telinga luar dan telinga tengah. Oleh karena itu, orang dengan gangguan pendengaran sensorineural, termasuk NIHL, biasanya memiliki membrane timpani dan fungsi telinga tengah yang normal. (Bashiruddin J dan Indro S.; 2012)

Seiring dengan berjalannya waktu, paparan bising menyebabkan kerusakan dan kehilangan sel rambut pada organ corti yang mengandung struktur berbentuk spiral yang disebut cochlea. Sel rambut sensoris mengalami vibrasi oleh sinyal akustik dan mengubah vibrasi mekanis tersebut menjadi sinyal elektrik yang bekerja pada nervus cranialis VIII. Paparan kronik pada bunyi yang intens (suara dengan level diatas 85 dB akan merusakan sel rambut, yang bertanggung jawab pada bunyi berfrekuensi tinggi. (Salawati L, 2013)

Dalam waktu lama, paparan terus menerus dari bising dapat menyebabkan gangguan transmisi pada bunyi frekuensi tinggi dan rendah di otak. Jika intensitas bising dan lama paparan meningkat, kerusakan organ sensoris juga meningkatkan dan bahkan menjadi ireversibel. Khususnya aliran darah kokhlea dapat terganggu, sel rambut bergabung menjadi giant cilia atau menghilang, sel rambut dan struktur pendukung terdisintegrasi dan serabut saraf yang menginervasi sel rambut menghilang. Dengan degenerasi dari serabut saraf kokhlea, terdapat degenerasi dari system saraf pusat (O Hong, et al; 2013).

Kerusakan koklea akibat frekuensi dan intensitas tinggi terpusat pada frekuensi 4.000 Hz dimana keadaan ini sesuai dengan getaran terbesar pada membran basilaris dan organ Corti. Pada pemeriksaan audiometri, tuli akibat bising memberikan gambaran yang khas yaitu *notch* (takik) berbentuk 'V' atau 'U' sering diawali pada frekuensi 4.000 Hz, tapi kadang-kadang 6.000 Hz, yang kemudian secara bertahap semakin dalam dan selanjutnya akan menyebar ke frekuensi di dekatnya. Khususnya

didapati perbaikan pada 8.000 Hz, hal ini yang membedakannya dari prebiskusis (Alberti, 1997).

Mekanisme dasar terjadinya GPAB merupakan kombinasi dari factor mekanis dan metabolik, yakni adanya paparan bising kronis yang merusak sel rambut koklea dan perubahan metabolik yang menyebabkan hipoksia akibat vasokonstriksi kapiler. GPAB juga dapat terjadi akibat interaksi dari factor lingkungan dan faktor genetik (Laer, et al., 2006).

Paparan bising mampu mengurangi diameter pembuluh darah dan velositas sel-sel darah merah serta menurunkan aliran darah pada koklea. Efek vasokonstriksi yang diinduksi oleh bising merupakan dampak langsung terhadap pembentukan vasokonstriktor 8-isoprostaglandin-F2 α di dalam koklea yang merupakan produk sampingan radikal bebas dan merupakan marker terjadinya stres oksidatif sehingga menurunkan aliran darah ke koklea *Cochlear Blood Flow* (CBF) (Miller, Brown & Schacht, 2003).

Penilaian tuli akibat bising secara histopatologi menunjukkan adanya kerusakan organ Corti di koklea terutama sel-sel rambut. Kerusakan yang terjadi pada struktur organ tertentu bergantung pada intensitas dan lama paparan. Daerah yang pertama terkena adalah sel-sel rambut luar seperti stereosilia pada sel-sel rambut luar menjadi kaku. Dengan bertambahnya intensitas dan durasi paparan, akan dijumpai lebih banyak kerusakan seperti hilangnya stereosilia, kerusakan pada stria vaskular, kolapsnya sel-sel penunjang, hilangnya jaringan fibrosit dan kerusakan serabut saraf (Kujawa, 2009).

Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa nada murni dengan frekuensi dan intensitas tinggi akan merusak struktur di ujung tengah basal/*mid basal end* koklea dan frekuensi rendah akan merusak struktur dekat apeks koklea. Bising dengan spektrum lebar dan intensitas tinggi akan menyebabkan perubahan struktur di putaran basal pada daerah yang melayani nada 4000 Hz. Sel-sel rambut yang mempunyai amplitudo terbesar terdapat sekitar 10 mm dari fenestra ovale dan menerima energi terbesar pada paparan bising, sehingga bagian ini menjadi mudah mengalami cedera. Hal ini disebut sebagai '*4000 Hz receptors*' dan karena hubungannya dengan serabut saraf juga disebut '*4000 Hz nerve fiber*' dan lokasi ini merupakan lokus minoris pada organ Corti. Kerusakan ringan terdiri dari terputusnya dan degenerasi sel-sel rambut luar dan sel-sel penunjangnya. Kerusakan yang lebih berat menunjukkan adanya degenerasi, baik sel rambut luar maupun sel rambut dalam dan/atau hilangnya seluruh organ Corti. Pada beberapa waktu kemudian lesi akan meluas pada daerah basal, diikuti dengan kematian sel (Ward, 2005)

Secara umum efek kebisingan terhadap pendengaran dapat dibagi atas dua kategori yaitu : *noise induced Temporary Threshold Shift* (TTS) dan *noise induced Permanent Threshold Shift* (PTS). TTS adalah perubahan pendengaran setelah terpapar bising dalam hitungan detik sampai beberapa jam yang dapat menyebabkan tuli sensorineural dan dapat pulih secara penuh dalam waktu 24 jam. Ukuran dari TTS dapat dinilai dari parameter akustik dari bising, intensitas, spektrum (daya frekuensi) dan pola temporal (Agrawal & Schindler, 2008).

Sebagian besar paparan bising akan menyebabkan gangguan pendengaran sensorineural sementara yang dapat pulih dalam 24 sampai 48 jam. Apabila bising tersebut memiliki intensitas yang cukup tinggi atau waktu paparan yang cukup lama bahkan keduanya, maka akan terjadi kenaikan ambang dengar permanen. Sedangkan trauma akustik adalah suatu paparan bising dalam tingkat yang berbahaya dimana akan mengakibatkan keadaan PTS tanpa melalui proses TTS dalam satu kali paparan (Arts, 1999).

Pada *Temporary threshold shift* dapat menjadi irreversibel akibat kerusakan struktur akar, gangguan pada duktus koklearis dan organ korti, bergabungnya cairan endolimfe dan perilimfe, serta hilangnya sel rambut dan degenerasi dari serabut –serabut saraf koklea (Agrawal & Schindler, 2008). Sel -sel rambut luar lebih rentan terhadap paparan bising daripada sel-sel rambut dalam. TTS secara anatomi berkorelasi dengan penurunan kekakuan dari stereosilia dan sel rambut luar. Stereosilia menjadi tidak teratur dan terkurai sehingga memberikan respon yang buruk. PTS juga berasosiasi dengan stereosilia yang saling berdekatan dan hilangnya stereosilia. Paparan bising yang lebih berat, lesi dapat mengakibatkan rusaknya sel-sel penyokong yang menyebabkan gangguan hingga rusaknya organ Corti. Dengan hilangnya stereosilia, sel rambut akan mati. Kematian dari sel sensorik dapat memicu degenerasi Wallerian dan kehilangan primer serat-serat saraf pendengaran (Mathur, 2014).

Permanent threshold shift (PTS) dapat terjadi setelah terpapar bising secara berulang yang diawali dengan *Temporary threshold shift* yang tidak dapat pulih dalam beberapa jam. Paparan bising menyebabkan hilangnya

stereosilia sel rambut secara permanen tampak fraktur pada akar struktur dan kerusakan sel sensori, dimana diganti dengan jaringan parut yang tidak berfungsi (Agrawal & Schindler, 2008).

II.5.3 Antioksidan

Dari data beberapa penelitian terhadap hewan uji coba organ target kerusakan adalah koklea. Tergantung pada intensitas bising, perubahan anatomi akibat kerusakan stereosilia sel rambut dalam dan sel rambut luar yang komplis pada organ korti dan rupturnya membran intrakoklear. Kematian sel rambut menyebabkan degenerasi parsial serabut saraf primer. Terdapat tiga agen utama yang dinilai efektif dalam mencegah hilangnya sel rambut akibat paparan bising diantaranya antioksidan, inhibitor pada jalur stres intraseluler dan bloker neurotransmisi. Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan level *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada sistem auditori, khususnya sel – sel rambut. ROS menyebabkan kerusakan molekular dan selular. Untuk menghambat proses tersebut digunakan inhibitor *Reactive Oxygen Species/ scavenger* seperti antioksidan yang dapat melindungi elemen sensori didalam koklea. Stres seluler akibat paparan bising mengaktifasi jalur stres sel pada telinga dalam. Sehingga inhibitor pada jalur tersebut dapat mencegah kerusakan sel akibat paparan bising dan gangguan pendengaran (Fetoni, *et al.*, 2009)

Glutamate merupakan neurotransmitter pada sinaps sel – sel rambut dalam dan saraf aferen pada sistem saraf pendengaran perifer. Paparan bising dapat menyebabkan pelepasan glutamate secara berlebihan, mengikat reseptor post sinaps dan menimbulkan degenerasi saraf. Saat ini diketahui neurotransmisi *glutamate* berperan dalam kerusakan koklea

akibat paparan bising. Oleh karena itu, penelitian terhadap hewan uji coba menggunakan bloker *glutamate* neurotransmisi riluzole dan antagonis reseptor *glutamate* caroverine. Pada beberapa penelitian dilaporkan terdapat juga faktor lain yang dapat menghambat kerusakan sel - sel rambut akibat bising diantaranya faktor pertumbuhan fibroblast koklea, steroid dan zat lainnya (Gillespie, *et al.*, 2006; Fetoni, *et al.*, 2009).

Stres oksidatif berperan penting pada patogenesis terjadinya gangguan pendengaran akibat bising. Saat terpapar bising secara berlebihan, sel rambut luar mengalami penurunan metabolik dan berakumulasi menjadi *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS) yang dapat menimbulkan nekrosis dan apoptosis. Nekrosis merupakan bentuk pasif dari kematian sel, yang disebabkan oleh aktifitas fisik yang berlebihan dan terpaparnya zat kimia, berhubungan dengan pembengkakan sel yang pada akhirnya menyebabkan rupturnya sel dan kehilangan fungsi, apoptosis adalah jalur aktif dari kematian sel yang dapat terjadi pada keadaan metabolik dibawah normal (Fetoni, *et al.*, 2009).

Antioksidan dapat mendetoksifikasi radikal bebas, dan berperan sebagai agen yang meningkatkan aliran darah pada koklea sehingga dapat melindungi dan terhindar dari kerusakan sel rambut terhadap gangguan pendengaran akibat bising (Kopke, 2007).

Pada keadaan normal, koklea manusia mengandung molekul vitamin, glutathione, enzim dan transkripsi reaktif, dimana bekerja sama membentuk suatu kompleks dan membentuk mekanisme pertahanan terhadap molekul oksidatif. Pada kasus paparan bising berlebihan, sistem antioksidan yang belangsung secara natural dapat memberikan efek

detoksifikasi yang cukup, hal ini dapat mendorong peran penting antioksidan sebagai pengobatan setelah terpapar trauma akustik (Gillespie *et al*, 2006).

Meskipun semua agen menunjukkan penurunan gangguan pendengaran akibat bising, yang sudah dilakukan terhadap hewan coba didapatkan bahwa agen *D-Methionine* (D-Met), *Acetyl L- carnitine* (ALCAR) dan *Acetylcystein* menunjukkan efek protektif yang sangat baik sebelum paparan bising, D-Met dan ALCAR memiliki efek protektif terhadap sel rambut yang lebih baik dibandingkan asetilsistein (Kopke *et al.*, 2007). Penggunaan alat pelindung pendengaran tidak selalu dapat melindungi terhadap resiko paparan bising, oleh karena itu antioksidan dapat sebagai tambahan yang mengurangi gejala dari paparan bising (Gillespie *et al.*, 2006)

II. 6 Asetilsistein

Asetilsistein merupakan varian dari asam amino L-sistein dan diubah dalam tubuh menjadi metabolit yang mampu menstimulasi sintesis Gluthatione (GSH), menginduksi detoksifikasi, dan bertindak secara langsung mengurangi radikal bebas. Asetilsistein telah digunakan secara klinis selama lebih dari 30 tahun dan bekerja secara primer sebagai mukolitik dan memiliki efektivitas tambahan sebagai pengurangan GSH atau stres oksidatif (Cerdeira M, and Pluth M, 2018). Asetilsistein memiliki efek antioksidan baik secara langsung maupun tidak langsung melalui fungsinya sebagai prekursor antioksidan GSH. Asetilsistein dimetabolisme oleh tubuh dengan cepat menjadi sistein yang merupakan prekursor sintesis GSH intraseluler, sehingga kebutuhan GSH intraseluler dapat dipenuhi oleh asetilsistein. Selain itu asetilsistein juga dapat menurunkan

sekresi mukosa sehingga dapat memperbaiki transpor mukosilia serta menghambat pertumbuhan biofilm. (Salamon, *et al*, 2019)

Meskipun bioavailabilitas oral asetilsistein cukup rendah karena cepat dimetabolisme, asetilsistein dapat dideteksi dalam plasma setelah dosis tunggal 600 mg pada manusia hingga 90 menit setelah obat diberikan. Asetilsistein memiliki volume distribusi 0,33 liter per kg dan waktu paruh eliminasi sekitar 2,27 jam. Asetilsistein mudah dihidrolisis menjadi sistein, yang merupakan prekursor *glutathione*. Oleh karena itu peningkatan konsentrasi sistein plasma dan peningkatan konsentrasi *glutathione* plasma dapat diamati setelah pemberian oral asetilsistein pada manusia. (Feldman L, *et al*, 2012)

Berdasarkan pertimbangan manfaat klinis, tingkat keamanan, tingkat kepatuhan pasien, dan harga yang lebih terjangkau, Asetilsistein merupakan obat antioksidan dan anti-inflamasi yang bermanfaat untuk pasien yang menjalani dialisis. Farmakokinetik Asetilsistein oral tampaknya berbanding lurus dengan dosis yang diberikan, dan tidak terakumulasi dalam plasma pada pemberian dosis berulang. Setelah pemberian oral, Asetilsistein diserap seluruhnya dengan cepat dari saluran pencernaan. Asetilsistein oral meningkatkan *adherence* kepatuhan pasien dengan harga yang lebih terjangkau. (Hajavi N, 2019)

II.6.1 Peran Asetilsistein

a. Antioksidan

Asetilsistein merupakan antioksidan standar yang sering digunakan dalam klinik dan penelitian (Wei W *et al*, 2008). Asetilsistein telah digunakan dalam klinik sejak tahun 1960 sebagai mukolitik pada penyakit gangguan pernapasan. Efektifitas asetilsistein sebagai

mukolitik telah dikenal luas pada banyak negara di dunia sejak tahun 1970 sebab mengandung komponen tiol (sulfhidril) yang dapat memecahkan jembatan disulfida pada protein mukus (mucoprotein), sehingga mengurangi viskositas dan mukus mudah dikeluarkan. Setelah digunakan secara luas sebagai mukolitik, baru diketahui asetilsistein mempunyai sifat sebagai antioksidan dan menjadi prekursor antioksidan. Asetilsistein merupakan prekursor asam amino sistein dan glutathione tereduksi (GSH). Secara langsung gugus tiol pada asetilsistein juga dapat bertindak sebagai antioksidan. Pemberian asetilsistein menghasilkan peningkatan kadar sistein endogen, sehingga menstimulasi sintesis glutathione saat kebutuhan meningkat, memperkuat aktivitas enzim yang bergantung pada glutathione dan meningkatkan aktivitas antioksidan. (Ward S , 2005)

Tabel 3. Mekanisme Asetilsistein dalam mengurangi stres oksidatif
(Tepel M, 2007)

1	Mekanisme redoks : Peningkatan sistein, antioksidan yang dapat dioksidasi menjadi sistin
2	Mekanisme redoks: Peningkatan glutathione (<i>γ-glutamyl-cysteinyl-glycine; GSH</i>), antioksidan yang dapat dioksidasi menjadi GSSG
3	Pembentukan disulfida campuran dengan kelompok peptida seluler sulfhidril bebas (SH)

Efek protektif antioksidan setelah pemberian oral asetilsistein dapat terkait dengan aksinya sebagai pengikat radikal bebas atau

sebagai senyawa sulfhidril reaktif yang meningkatkan kapasitas pengurangan sel. *Glutathione* mengurangi efek intraseluler berbahaya dari radikal oksigen bebas. Stres oksidatif berkurang dan meningkatkan glutathione teroksidasi. Dengan demikian, asetilsistein dapat membantu mengisi kembali kandungan *glutathione* yang habis ketika sel-sel terpapar pada stres oksidatif yang meningkat. (Tepel M, 2007)

b. Antiinflamasi

Selain itu asetilsistein juga berperan sebagai antiinflamasi. Asetilsistein juga memiliki efek terapeutik pada berbagai macam kasus, antara lain *cystic fibrosis*, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), bronkitis, *doxorubicin-induced cardiotoxicity*, infeksi HIV, keracunan logam berat dan gangguan neurologi. Selain itu, asetilsistein tidak hanya berperan sebagai antioksidan namun juga berperan dalam menghambat aktivasi neutrophil, vasolidatasi dan *reduced microbial attachment* (Hamidian, 2015).

Sebagai antiinflamasi, asetilsistein bermanifestasi dengan menghambat aktivitas sitokin proinflamasi termasuk interleukin 8 (IL-8), IL-6, *tumor necrosis factor* α (TNF- α). Proliferasi fibroblast dan sintesis kolagen juga diatur oleh obat ini. Jenis aktivitas ini merupakan hasil dari modulasi aktivitas transkripsi melalui beberapa jalur yang melibatkan c-Fos/c-Jun, NF- κ B, STAT, dan penghambat cyclin (Radomska-Leśniewska and Skopiński, 2012).

II. 7 Otoacoustic Emissions (OAE)

Otoacoustic Emissions (OAE) merupakan skrining pendengaran yang dilakukan untuk mengetahui fungsi koklea di telinga dalam dan hasilnya

merupakan respons koklea yang dipancarkan dalam bentuk energi akustik. Fungsi koklea selain menerima suara, juga menghasilkan energi akustik. Energi akustik yang dihasilkan berupa suara dengan intensitas rendah, dapat timbul secara spontan atau merupakan respons terhadap rangsangan akustik (Campbell *et al.*, 2016).

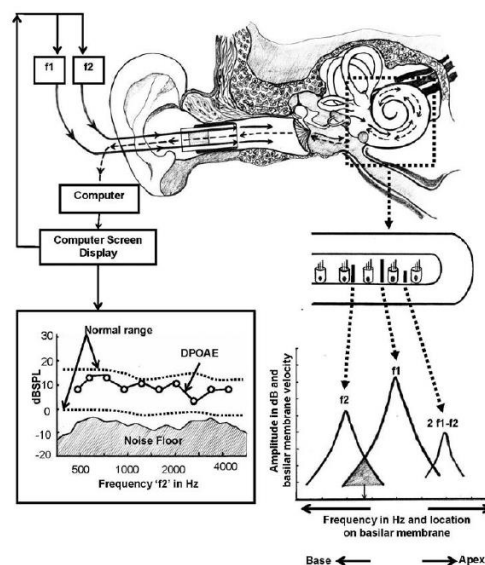
OAE adalah suatu teknik pemeriksaan koklea yang relatif baru, berdasarkan prinsip elektrofisiologi yang obyektif, cepat, mudah, otomatis, non invasif, dengan sensitivitas mendekati 100%. Pemeriksaan OAE dikatakan obyektif karena dapat langsung mengetahui fungsi koklea. Keuntungan lain OAE tidak terbatas pada umur, bahkan dapat dilakukan pada neonatus, tidak memerlukan waktu lama, tersedia alat *portable*. Kelemahannya dipengaruhi oleh bising lingkungan, kondisi telinga luar dan tengah, kegagalannya pada 24 jam pertama kelahiran cukup tinggi, serta harga alat relatif mahal (Campbell *et al.*, 2016).

OAE merupakan respon akustik nada rendah terhadap stimulus bunyi dari luar yang tiba di sel-sel rambut luar (*outer hair cells/ OHC's*) koklea. Telah diketahui bahwa koklea berperan sebagai organ sensor bunyi dari dunia luar. Di dalam koklea bunyi akan dipilah-pilah berdasarkan frekuensi masing-masing, setelah proses ini maka bunyi akan diteruskan ke sistem saraf pendengaran dan batang otak untuk selanjutnya dikirim ke otak sehingga bunyi tersebut dapat dipersepsikan (Doosti, *et al.*, 2014).

Pemeriksaan OAE dilakukan dengan cara memasukkan probe ke dalam liang telinga luar. Dalam probe tersebut terdapat mikrofon dan pengeras suara (*loudspeaker*) yang berfungsi memberikan stimulus suara. Mikrofon berfungsi menangkap suara yang dihasilkan koklea setelah pemberian stimulus. Sumbat

telinga dihubungkan dengan komputer untuk mencatat respon yang timbul dari koklea (Hall & James, 2009).

Cara kerja alat ini dengan memberikan stimulus bunyi yang masuk ke liang telinga melalui *insert probe*, dengan bagian luarnya dilapisi karet lunak (*probe tip*) yang ukurannya dapat dipilih sesuai besarnya liang telinga, menggetarkan gendang telinga, selanjutnya melalui telinga tengah akan mencapai koklea. Saat stimulus bunyi mencapai sel-sel rambut luar koklea yang sehat, sel-sel rambut luar akan memberikan respon dengan memancarkan emisi akustik yang akan dipantulkan ke arah luar (*echo*) menuju telinga tengah dan liang telinga (gambar 5). Emisi akustik yang tiba di liang telinga akan direkam oleh mikrofon mini yang juga berada dalam *insert probe*, selanjutnya diproses oleh mesin OAE sehingga hasilnya dapat ditampilkan pada layar monitor mesin OAE (Hall & James, 2009 ; Rundjan *et al.*, 2005).



Gambar 16. Ilustrasi Pengukuran DPOAE (Hall & James, 2009)

Analisa gelombang OAE dilakukan berdasarkan perhitungan statistic yang menggunakan program komputer. Hasil pemeriksaan disajikan

berdasarkan ketentuan *pass-refer* kriteria, maksudnya *pass* bila terdapat gelombang OAE dan *refer* bila tidak ditemukan gelombang OAE. Pemeriksaan OAE dapat dilakukan di ruang biasa yang cukup tenang sehingga tidak memerlukan ruang kedap suara (*sound proof room*). Juga tidak memerlukan obat penenang (sedatif) asalkan bayi/ anak tidakterlalu banyak bergerak (Rundjan, *et al.*, 2005)

Distortion product otoacoustic emmisions (DPOAEs) adalah jenis emisi yang dapat digunakan untuk menilai kelainan sel rambut luar pada koklea dengan frekuensi yang spesifik. DPOAEs merupakan reaksi telinga dalam terhadap dua ransangan nada murni (primer f_1 dan f_2) yang menyebabkan serangkaian produk distorsi yang umum. Dua komponen dari DPOAEs adalah (1) komponen distorsi yang dihasilkan di tempat f_2 dan (2) komponen refleksi yang dihasilkan di tempat $2f_1-f_2$ (Doosti, *et al.*, 2014).

Otoacoustic emission (OAE) merupakan produk akustik dari gerakan sel rambut luar koklea. Otoacoustic emission lebih sensitif dalam mendeteksi disfungsi auditori daripada audiometri nada murni frekuensi tinggi selama terapi. Ada dua macam OAE yaitu transient evoked otoacoustic emission (TEOAE) dan distortion product otoacoustic emission (DPOAE). Distortion product otoacoustic emission lebih sensitif daripada TEOAE, karena DPOAE dapat mendeteksi lesi kecil di sepanjang organ Corti atau mendeteksi perubahan aktivitas sel rambut luar sebelum lesi cukup besar untuk dideteksi dengan audiometric (Roland PS, 2009; Campbell KCM, 2016). Tes ini relative terjangkau, cepat, objektif, praktis dan tidak membutuhkan ruang kedap suara, sehingga menjadikan tes ini sangat berguna, bahkan dalam

mendeteksi ototoksisitas pada pasien yang tidak dapat memberikan respon subjektif yang dapat dipercaya (O'leary S, 2008).

DPOAEs dapat memperoleh frekuensi yang spesifik dan dapat digunakan untuk merekam frekuensi yang lebih tinggi daripada TEOAE. DPOAEs dapat digunakan untuk mendeteksi kerusakan koklea akibat obat-obat ototoksik dan akibat bising (Campbell, 2016).

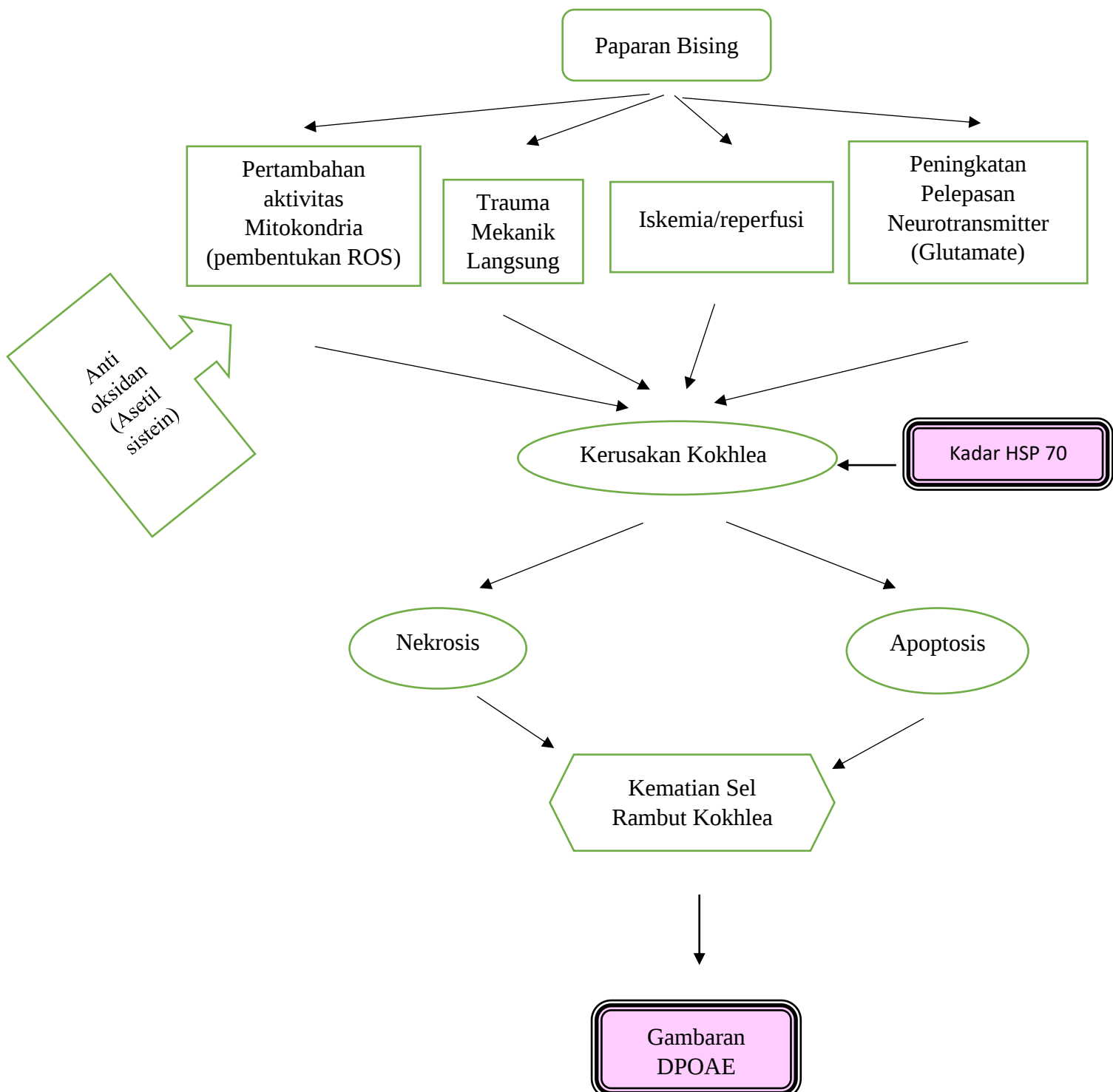
II.8 Heat Shock Proteins 70 (HSP70)

Struktur *heat shock protein* (HSP) sangat terkonservasi menunjukkan bahwa protein berperan dalam proses seluler fundamental. Seperti namanya, HSP diinduksi dalam sel yang terkena sengatan panas sublethal. Laporan pertama tentang HSP muncul pada tahun 1962; setelah sel kelenjar ludah *Drosophila* dipaparkan pada suhu 37°C selama 30 menit dan kemudian dikembalikan ke suhu normal 25°C untuk pemulihan, "kembungan" gen ditemukan terjadi pada kromosom dalam sel yang pulih, disertai dengan peningkatan ekspresi protein dengan massa molekul 70 dan 26 kDa. Protein ini diberi nama "*heat shock protein*." Sejak itu, sejumlah besar protein lain juga secara kolektif disebut sebagai HSP (Juliann G. Kiang, et al. 1998).

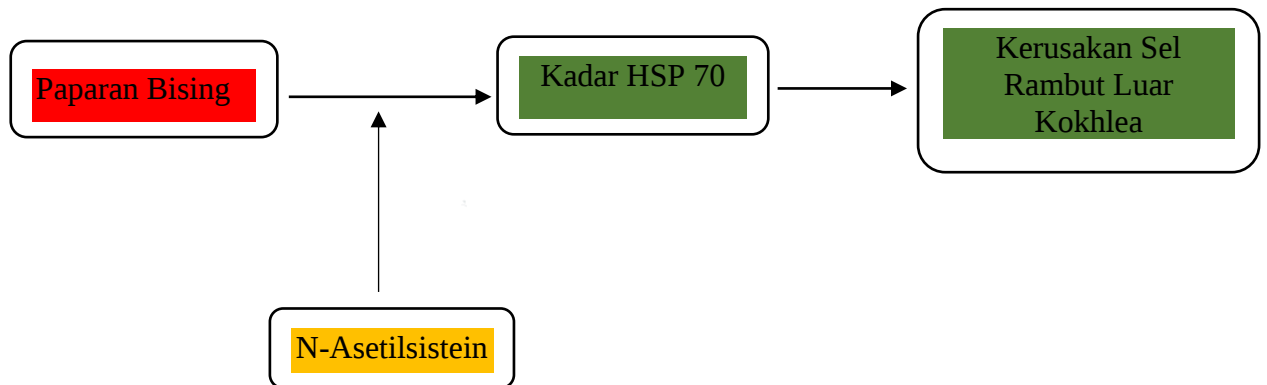
HSP70 memiliki dua peran utama dalam sel; pertama, ia mengikat bagian peptidik dari protein yang baru lahir dan menjaganya dari pelipatan prematur; kedua, HSP70 memiliki fitur pelindung sebagai respons terhadap stres seluler yang intens seperti stres lingkungan, fisiologis, atau patologis. HSP70 sangat penting dalam pengaturan dan perlindungan protein intraseluler. Selain terlibat erat dalam pelipatan protein yang baru diproduksi sebagai protein pendamping, HSP70 juga terlibat dalam banyak jalur regulatif intraseluler lainnya. HSP70 juga dapat memicu regulasi faktor transkripsi yang mengarah pada regulasi proteom

secara tidak langsung. Di bawah tekanan yang kuat, HSP70 mampu mengikat protein yang sudah terbentuk dan melindunginya dari denaturasi dan agregasi (Gestin, M., et al. 2022).

II.9 Kerangka Teori



II. 10 Kerangka Konsep



Keterangan :



Variabel bebas



Variabel terikat



Variabel control