

**MUTASI GEN GAP JUNCTION BETA 2
DAN MYOSIN 7A
PADA TULI KONGENITAL NON SINDROMIK
DI INDONESIA**

RINGKASAN DISERTASI

Devira Zahara

NIM 098102005

**PROGRAM STUDI DOKTOR (S3) ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA
MEDAN
2016**

**MUTASI GEN GAP JUNCTION BETA 2
DAN MYOSIN 7A
PADA TULI KONGENITAL NON SINDROMIK
DI INDONESIA**

RINGKASAN DISERTASI

**Diajukan sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Doktor (S3) Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara**

**Untuk Dipertahankan di Hadapan Sidang Ujian Terbuka
Program Studi Doktor (S3) Ilmu Kedokteran
Universitas Sumatera Utara Medan**

Oleh

DEVIRA ZAHARA

NIM 098102005

**PROGRAM STUDI DOKTOR (S3) ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA
MEDAN
2016**

PROMOTOR

Prof.Dr.dr.Jenny Bashiruddin, Sp.T.H.T.K.L (K)

Guru Besar Tetap Departemen Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala
leher

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Jakarta

KO-PROMOTOR

dr. Gino Tann, Sp.PK, Ph.D.(Lond), F.I.S.H

Doktor/Konsultan Senior Patologi Klinik, Hemato-Onkologi dan
Immunologi

Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

Medan

KO-PROMOTOR

Prof.Dr. dr. Delfitri Munir, Sp.T.H.T.K.L (K)

Guru Besar Tetap Departemen Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala
Leher

Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

Medan

Telah diuji pada Ujian Tertutup

Tanggal 29 Juli 2015

TIM PENGUJI DISERTASI

Ketua : Prof.Dr.dr.Jenny Bashiruddin, Sp.T.H.T.K.L(K)

Anggota : dr. Gino Tann, Sp.PK, Ph.D

Prof.Dr.dr. Delfitri Munir, Sp.T.H.T.K.L(K)

Dr.dr. Nyilo Purnami, Sp.T.H.T.K.L(K)

Dr.dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.K.L(K)

Dr.dr. Rosita Juwita Sembiring, Sp.PK

Prof.Dr.Ir. Harmein Nasution, MSIE

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmanirrahim

Assalammu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillah, segala puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT karena atas segala rahmat dan karuniaNya, saya dapat menyelesaikan penelitian hingga promosi doktor pada hari ini. Semoga karunia yang saya peroleh mendapat ridho Allah SWT dan membawa manfaat bagi saya dan keluarga, masyarakat dan almamater saya, Universitas Sumatera Utara.

Dengan segala kerendahan hati, saya mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat Pejabat Rektor Universitas Sumatera Utara, Prof.Drs.Subhilhar MA. PhD (Prof.Ir. Zulkifli Nasution, M.Sc, PhD, wakil rektor 1 universitas sumatera utara) yang telah berkenan memimpin sidang pada hari ini.

Kepada Prof.dr.Gontar A. Siregar, Sp.PD-KGEH, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, saya mengucapkan terima kasihserta penghormatan, atas kesempatan, bantuan dan fasilitas yang diberikan kepada saya selama menjalani pendidikan di Program Doktor.

Kepada Ketua Program Studi Doktor (S-3) Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Prof. dr. Chairuddin P. Lubis, DTM&H, Sp.A(K), Sekretaris Program Studi S-3 Prof.Dr.dr. Delfitri Munir, Sp.T.H.T.K.L(K) saya mengucapkan terima kasih atas keizinan, kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Program Studi Doktor (S-3) Ilmu Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

Ucapan terima kasih dan salam hormat saya sampaikan kepada Promotor dan Ko promotor : Prof. Dr. dr. Jenny Bashiruddin, Sp.T.H.T.K.L(K), dr. Gino Tann, Sp.PK, Ph.D dan Prof.Dr.dr. Delfitri Munir, Sp.T.H.T.K.L(K) atas kesediaan guru-guru saya meluangkan waktu

membimbing, mendorong dan memberikan nasehat dan perbaikan demi penyempurnaan disertasi ini.

Selanjutnya saya juga mengucapkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada guru-guru tim penguji disertasi ini : Dr.dr.Nyilo Purnami, Sp.T.H.T.K.L(K), Dr.dr.Eka Savitri, Sp.T.H.T.K.L(K), Dr. dr. Rosita Juwita Sembiring,Sp.PK , Prof.Dr.Ir.Harmein Nasution, MSIE yang telah memberi penilaian, koreksi dan masukan selama proses persiapan penelitian hingga penulisan disertasi ini selesai. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan segala rahmat dan berkah, kesehatan dan kesejahteraan kepada guru-guru saya

Ucapan terima kasih dan salam hormat juga saya sampaikan kepada seluruh staf pengajar di lingkungan Program S-3 Kedokteran FK USU atas ilmu pengetahuan, bimbingan dan diskusi selama saya mengikuti Program Studi S-3.

Terima kasih saya ucapkan kepada Direktur Utama RSUP. H. Adam Malik Medan dan ketua Departemen THT-KL FK-USU yang telah memberi izin kepada saya untuk bisa mengikuti pendidikan Program Studi S-3 Kedokteran ini.

Saya ucapkan terima kasih kepada ketua Departemen THT-KL serta seluruh staf Departemen THT-KL FK-USU dan PPDS yang telah membantu dalam kelancaran pendidikan saya.

Rasa hormat dan kasih sayang yang tiada terhingga saya ucapkan kepada kedua orang tua yang sangat saya cintai, Ayahanda Prof.Dr.dr. Abdul Rachman Saragih, Sp.T.H.T.K.L(K) dan ibunda drg.Cut Nurliza, M.Kes yang telah membesarkan, mendidik dan berdoa dengan penuh kasih sayang dan selalu memberikan nasehat dan semangat, agar tetap berjuang di jalan yang di ridhoi Allah SWT. Dan kepada mertua saya yang tercinta drg.Eddy Anwar Ketaren dan drg. Dewi Anggraini, saya ucapkan terima kasih yang tiada terhingga atas doa, kasih sayang dan dukungan yang diberikan selama ini. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan kesehatan, umur yang panjang dan berkah, keselamatan, kebahagiaan

dunia akhirat dan kemurahan rezeki kepada ayahanda dan ibunda. Amin Ya Rabbal 'Alamin.

Ucapan terima kasih disertai ungkapan kasih sayang tak terhingga saya sampaikan kepada suamiku dr. Andre Pasha Ketaren, Sp.JP(K), FIHA, anak-anak yang kusayangi, Aisyah Anindya Pasha Ketaren dan Annisa Salsabila Pasha Ketaren, yang telah bersedia mendampingi saya dalam suka dan duka, memberi kesempatan, kepercayaan, dukungan moril dan menjadi pendorong terbesar saya untuk melewati perjalanan panjang selama mengikuti pendidikan ini

Terima kasih yang sedalam-dalamnya buat adik-adik dan adik-adik ipar serta seluruh keluarga yang telah memberi semangat, dorongan dan do'a kepada keluarga kami.

Akhirnya, sekali lagi kepada seluruh nama yang tersebut di atas maupun yang tidak disebutkan yang telah banyak membantu saya secara langsung maupun tidak langsung, dari hati nurani yang paling dalam saya haturkan dan penghargaan yang setinggi-tingginya. Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda. Amin Ya Rabbal 'Alamin.

Saya berharap disertasi ini dapat memberikan sumbangan yang berharga bagi perkembangan dunia ilmu kedokteran serta peningkatan pelayanan kesehatan kepada masyarakat. Semoga Allah SWT senantiasa melindungi kita, mengangkat kita dengan derajat yang lebih tinggi, membuka pintu berkah yang seluas-luasnya dan pahala yang tiada henti melalui ilmu yang bermanfaat. Amin Ya Rabbal 'Alamin.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

I. IDENTITAS

1. Nama : dr. Devira
Zahara, M.Ked, Sp.T.H.T.K.L,
2. Tempat / tanggal lahir : Medan, 7 Desember 1978
3. Agama : Islam
4. NIP : 197812072008012013
5. Pangkat/golongan : Penata Tk.1 / III d
6. Pekerjaan : Staf Departemen THT-KL
FK USU/RSUP.HAM Medan
7. Alamat : Jl. Kenanga no 14-16 Medan
20151
8. Telepon : 08126030849
9. E-mail : d3_za@yahoo.com

II. KELUARGA

1. Suami : dr. Andre Pasha Ketaren, Sp.JP(K), FIHA
Pekerjaan : Staf Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskuler
FK USU
2. Anak : 1. Aisyah Anindya Pasha Ketaren
2. Annisa Salsabila Pasha Ketaren

III. PENDIDIKAN

- 1990 : Lulus SD Kemala Bhayangkari 1 Medan
- 1993 : Lulus SMP Negeri 1 Medan
- 1996 : Lulus SMA Negeri 1 Medan
- 2002 : Lulus Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara
- 2008 : Lulus /mendapatkan Sertifikat Spesialis THT-KL dari FK
USU
- 2012 : Magister (S2) Kesehatan Klinis FK-USU

IV. RIWAYAT PEKERJAAN

2008 – sekarang : Staf Departemen THT-KL
FK USU/RSUP.HAM Medan

V. KEGIATAN AKADEMIK

1. Membimbing mahasiswa FKU – USU (S1)
2. Memimpin jurnal, refarat, dan laporan kasus untuk residen THT
3. Membimbing residen dalam bidang diagnostik dan terapi terutama kasus otologi dan neurotologi
4. Membimbing Penelitian Peserta Program Dokter Spesialis THT-KL
5. Membimbing Peserta Program Dokter Spesialis THT-KL dalam diskusi kasus/laporan kasus ruangan.
6. Membimbing Peserta Program Dokter Spesialis THT-KL dalam diskusi dan melakukan tindakan di kamar bedah
7. Fasilitator dalam tutorial mahasiswa S1.
8. Fasilitator skill lab mahasiswa S1.
9. Membimbing bedside teaching mahasiswa S1.

VI. PUBLIKASI ILMIAH

1. Fistula Labirin Sebagai Komplikasi Otitis Media Supuratif Kronis Tipe Bahaya, 2010
2. Profil Otomikosis di RSUP.H.Adam Malik Medan, 2011
3. Osteoradionecrosis Of External Audiotory Canal In Nasopharyngeal Carcinoma Patients In Adam Malik Hospital, 2012
4. Value Based Medicine, 2012
5. Ototoxic Onset Rates From Chemotherapeutic And Antituberculous Agents, 2012

6. Osteoradionecrosis and Cholestoma Of External Auditory Canal in Post Radiotherapy Nasopharyngeal Carcinoma Patient, 2013
7. Operasi Implan Koklea Sebagai Tatalaksana Anak – Anak Dengan Ketulian Prelingual di Medan, 2013
8. Pewarisan Mutasi Gen GJB 2 Pada Tuli Pre-Lingual di Indonesia, 2014
9. Diagnosis & Penatalaksanaan Gangguan Pendengaran, 2015
10. Inheritance GJB2 (connexin 26) gene mutations in Indonesian Patients with Non Syndromic Hereditary Hearing Loss, 2015
11. Vestibular Symptom after Bilateral Cochlear Implantation Surgery, 2015

VII. WORKSHOP DAN PELATIHAN YANG PERNAH DI IKUTI

1. Pelatihan Translation From Basic Science to Clinical Application Medan, 2010
2. Tutor Training for Staff di Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara Medan, 2010
3. Workshop Masking di Bidang Audiologi di Bukit Tinggi, 2011
4. Pelatihan 28th Temporal Bone Dissection Course Advance-Class Programme di Jakarta, 2011
5. Workshop Open Structured Rhinoplasty di Sydney, 2011
6. Pelatihan Refreshing Course On Research Design di RSUP. Haji Adam Malik Medan, 2011
7. 7th Jakarta International FESS Course – Workshop Indonesian Rhinology Conference di Jakarta, 2011
8. Pelatihan Peranan Timpanometri Dalam Mendeteksi Masalah Telinga Tengah di Jakarta, 2012
9. 8th Jakarta International FESS Course – Workshop di Jakarta, 2012

- 10.7th Semarang Basic FESS Course – Workshop di Jakarta, 2012
11. Pelatihan Pembelajaran Bioetika, Humaniora dan Hukum Kedokteran di Medan, 2012
12. Pelatihan The 3rd MED – EL Asia Pacific Surgical Training Academy di Korea Selatan, 2012
13. Pelatihan & Workshop Evidence Based Medicine di Medan, 2012
14. Advanced Temporal Bone Dissection Course Changi Hospital Singapura, 2012
15. Pelatihan Peranan Tes Pendengaran Objektif di Bidang Diagnostik Neurotologi : Aplikasi Klinis, Metodologi, Dan Interpretasi di Jakarta, 2012
16. Temporal Bone Dissection Workshop di Medan, 2013
17. Pelatihan Pemeriksaan Audiometri Nada Murni, Tutur dan Masking, Elektroakustik Imitans dan Penatalaksanaan Saraf Fasialis : Tip dan Trick Metode Pemeriksaan dan Analisa Hasil di Jakarta, 2013
- 18.30th Temporal Bone Dissection Course And Workshop For Advanced With Cadaver di Jakarta, 2013
19. Pelatihan Kursus Biologi Molekuler & Immunologi di Yogyakarta, 2013
20. Workshop Penatalaksanaan Gangguan Pendengaran Pada Lansia (Presbikusis) di Jakarta, 2013
21. Workshop dan Pelatihan Penatalaksanaan Gangguan Pendengaran & Perkembangan Berbicara Pada Anak di Jakarta, 2014
22. Pelatihan Basic Surgical Skill di Jakarta, 2014
23. Pelatihan Tatalaksana Komprehensif Mikrotia dan Gangguan Pendengaran di Jakarta, 2014

24. Workshop Penatalaksanaan Gangguan Pendengaran SNHL Perifer s/d Sentral Tinitus dan Hiperakusis : Diagnosis dan Penatalaksanaan di Jakarta, 2015

VIII. SYMPOSIUM YANG PERNAH DI IKUTI

1. 2nd Ent Head & Neck Surgery Conference And 3rd Annual Otology Meeting di Jakarta 2008
2. New Paradigm in Pathobiology of Human Disease and Management di Medan, 2008
3. Pertemuan Ilmiah Tahunan VII di Jakarta, 2008
4. Upaya Deteksi Dini Karsinoma Nasofaring di Sumatera Utara, 2009
5. On Present And Future Of Middle Ear Diseases And Hearing Impairments di Medan, 2010
6. Combined 5th Otology Annual Scientific Meeting (PITO-5) and The 3rd Asean Academy of Neurotology, Otology & Audiology (AANO-3) Congress di Yogyakarta, 2010
7. Current Challenges Management or Infections di Medan, 2011
8. Pertemuan Ilmiah Tahunan Otologi (PITO – 6) di Bukit Tinggi, 2011
9. Cholesteatoma and Ear Surgery di Jepang, 2012
10. 3rd Asia Pacific – Singapore Otology Neurotology & Skull Base (Apsons) Congress di Singapura, 2012
11. Pertemuan Ilmiah Tahunan Otologi (PITO) VII di Semarang, 2012
12. Tinnitus Update Medan, 2012
13. Paediatric Cochlear Implantation di Turkey, 2013
14. AAO – HNSF Annual Meeting & Oto Expo di Vancouver Canada, 2013
15. Recent Updates in Ear Diseases : From Basic to Advance di Jakarta, 2013

- 16.9th Jakarta International Functional Endoscopic Sinus Surgery di Jakarta, 2013
- 17.AAO – HNSFAnnual Meeting & Oto Expo di Orlando Amerika Serikat, 2014
- 18.16th National Congress of Perhati-KL di Medan, 2013
- 19.Early Detection of Nasopharyngeal Carcinoma di Medan, 2013
- 20.Pertemuan Ilmiah Penelitian Karsinoma Nasofaring di Indonesia, 2013
- 21.9th Annual Scientific Otology Meeting di Bandung, 2014
- 22.Tatalaksana Vertigo Sehari – Hari di Medan, 2014
- 23.Penanganan Terkini Gastro Esofageal Reflux Disease (GERD) dan Laringo Pharyngeal Reflux (LPR) di Medan, 2014
- 24.10th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (APSCI) di China, 2015

IX. ORGANISASI PROFESI

2002-2014 : Anggota Ikatan Dokter Indonesia

2002-2015 : Anggota PERHATI-KL

X. PELAYANAN KESEHATAN MASYARAKAT

1. Seminar awam: Penanganan Gangguan Pendengaran di RS Columbia Asia di Medan, 2012
2. Partisipasi Acara Jalan Sehat BCA – Gratis Konsultasi THT di Lapangan Benteng Medan, 2012
3. Narasumber dalam program acara Star Kongkow di Radio 102.6 STARNEWS FM Medan, 2012
4. Partisipasi pada Acara Bakti Sosial Pemeriksaan Kesehatan & Pengobatan Gratis Medan, 2013
5. The Invaluable services and cooperation in social activity with Lions Club Indonesia District-307 A2 di Nias,2015
6. Edukasi Kesehatan Dokter Kita, TVRI, 2015

PERNYATAAN ORISINALITAS

MUTASI GEN GAP JUNCTION BETA 2 DAN MYOSIN 7A PADA TULI KONGENITAL NON SINDROMIK DI INDONESIA

Dengan ini penulis menyatakan bahwa penulisan disertasi ini disusun sebagai syarat untuk memperoleh gelar Doktor pada Program Studi Doktor (S3) Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara adalah benar merupakan hasil karya penulis sendiri.

Adapun pengutipan-pengutipan yang penulis lakukan pada bagian-bagian tertentu dari hasil karya orang lain dalam penulisan disertasi ini, telah penulis cantumkan sumbernya secara jelas sesuai dengan norma, kaidah, dan etika penulisan ilmiah.

Apabila dikemudian hari ternyata ditemukan seluruh atau sebagian disertasi ini bukan hasil karya penulis sendiri atau adanya plagiat dalam bagian-bagian tertentu, penulis bersedia menerima sanksi akademik dan sanksi-sanksi lainnya sesuai dengan peraturan perundangan yang berlaku.

Medan, 6 Desember 2015

Devira Zahara

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL.....	i
LEMBAR PRASYARAT GELAR.....	ii
LEMBAR PROMOTOR DAN KO-PROMOTOR.....	iii
LEMBAR PERSETUJUAN.....	iv
LEMBAR PENGUJI.....	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	x
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	xv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	xvi
RINGKASAN.....	xvii
SUMMARY.....	xix
ABSTRAK.....	xxi
ABSTRACT.....	xxiii
DAFTAR ISI.....	xxv
DAFTAR TABEL.....	xxix
DAFTAR GAMBAR	xxx
DAFTAR SINGKATAN	xxxii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxxiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Pertanyaan Penelitian	8
1.3. Hipotesis	8
1.4. Tujuan Penelitian	9
1.4.1. Tujuan umum	9
1.4.2. Tujuan khusus	9
1.5. Manfaat Penelitian	10
1.5.1. Manfaat teoritis	10
1.5.2. Manfaat praktis (Terapan)	10
1.6. Orisinalitas	11
1.7. Hak Atas Kekayaan Intelektual	11
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	13
2.1. Tuli Kongenital	13
2.2. Epidemiologi Tuli Kongenital	14
2.3. Etiologi Tuli Kongenital	14
2.3.1. Genetik	14
2.3.2. Non genetik	16
2.4. Klasifikasi Tuli Kongenital	17
2.5. Gambaran Klinis Tuli Kongenital	18
2.6. Diagnosis Tuli Kongenital	19
2.6.1. Emisi otoakustik	20
2.6.2. Brainstem evoked response audiometry....	26
2.6.3. Pemeriksaan tambahan	30
2.7. Embriologi, Anatomi, Histologi dan Fisiologi.....	32

2.7.1. Embriologi telinga.....	32
2.7.2. Anatomi telinga.....	40
2.7.3. Fisiologi pendengaran	52
2.8. Skrining Pendengaran Bayi Baru Lahir	54
2.9. Klasifikasi gangguan pendengaran.....	56
2.10 Mutasi Genetik	58
2.11. Ketulian dan Genetik	61
2.12. Jenis-jenis Ketulian Genetik	63
2.12.1. Pewarisan autosomal resesif	63
2.12.2. Pewarisan autosomal dominan	66
2.12.3. Pewarisan mutasi resesif X-linked.....	68
2.12.4. Pewarisan mutasi mitokondria	70
2.13. Gen <i>Gap Junction Beta 2</i> (GJB2).....	71
2.14. Gen Myosin 7A (MYO7A)	75
2.15. Pemeriksaan Genetik.....	78
2.16. Manfaat Pemeriksaan Genetik	80
2.17. Sekuensing DNA	81
2.17.1. Sekuensing Maxam-Gilbert	82
2.17.2. Sekuensing Sanger	82
2.18. <i>Restriction Fragment Length Polimorphism</i> (RFLP)	83
2.19 Implikasi Klinis Pemeriksaan Genetik	85
2.20. Terapi untuk Penderita Tuli Kongenital	87
2.20.1. Alat bantu dengar	87
2.20.2. Implan koklea	88
2.20.3. Terapi genetik	89
2.21. Kerangka Teori	92
2.22. Kerangka Konsep	93
 BAB III	
METODE PENELITIAN	94
3.1. Rancangan Penelitian	94
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	94
3.3. Subjek Penelitian	95
3.3.1. Kriteria inklusi	95
3.3.2. Kriteria eksklusi	95
3.4. Teknik Pengambilan Sampel	96
3.5. Besar Sampel	96
3.6. Variabel Penelitian	97
3.7. Alur Kerja	97
3.7.1. Diagnosis dan pengambilan darah penderita tuli kongenital	97
3.7.2. Tahapan pemeriksaan mutasi genetik	98
3.8. Analisis Data	106
3.9. Etika Penelitian	106
3.10. Definisi Operasional	107

BAB IV	HASIL PENELITIAN	113
BAB V	PEMBAHASAN	135
	5.1. Hasil Pemeriksaan Genetik GJB2	139
	5.2. Hasil Pemeriksaan Genetik Myosin 7A (MYO7A)	146
	5.3. Keterbatasan Penelitian	150
BAB VI	KESIMPULAN DAN SARAN	151
	Kesimpulan	151
	Saran	152
	DAFTAR PUSTAKA	153
	LAMPIRAN	167

DAFTAR TABEL

No.	Judul	Halaman
Tabel 2.1	Klasifikasi gangguan pendengaran	56
Tabel 2.2	Sindroma yang sering menyebabkan ketulian	62
Tabel 2.3	Kriteria sindroma branchiootorenal.....	67
Tabel 3.1	Pembuatan master mix.....	101
Tabel 3.2	Urutan primer gen GJB2.....	102
Tabel 3.3	Urutan primer gen MYO7A.....	102
Tabel 3.4	Komposisi reaksi.....	103
Tabel 3.5	Letak lokus dan primer gen GJB2 dan MYO7A.....	110
Tabel 4.1	Karakteristik penderita tuli kongenital	114
Tabel 4.2	Karakteristik ayah penderita tuli kongenital	115
Tabel 4.3	Karakteristik ibu penderita tuli kongenital	117
Tabel 4.4	Distribusi mutasi genetik pada penderita tuli kongenital, ayah dan ibu	118
Tabel 4.5	Distribusi mutasi genetik pada saudara kandung...	119
Tabel 4.6	Distribusi pewarisan mutasi genetik GJB2	119
Tabel 4.7	Distribusi pewarisan mutasi genetik MYO7A..	119
Tabel 4.8	Distribusi variasi mutasi gen GJB2 dan perubahan protein yang dibentuk pada penderita tuli kongenital	120
Tabel 4.9	Distribusi variasi mutasi gen GJB2 dan protein yang dibentuk pada ayah	121
Tabel 4.10	Distribusi variasi mutasi gen GJB2 dan protein yang dibentuk pada ibu	122
Tabel 4.11	Hubungan mutasi genetik GJB2 pada ayah dengan mutasi genetik pada penderita tuli kongenital	126
Tabel 4.12	Hubungan mutasi genetik GJB2 pada ibu dengan mutasi genetik pada penderita tuli congenital	126
Tabel 4.13	Hubungan mutasi genetik MYO7A pada ayah dan penderita tuli kongenital	127
Tabel 4.14	Hubungan mutasi genetik MYO7A pada ibu dengan mutasi genetik penderita tuli kongenital	127
Tabel 4.15	Pewarisan mutasi gen GJB2 dalam keluarga	129
Tabel 4.16	Pewarisan mutasi gen MYO7A dalam keluarga	134

DAFTAR GAMBAR

No.	Judul	Halaman
Gambar 2.1	Contoh hasil pemeriksaan OAE	26
Gambar 2.2	Gelombang BERA normal.....	28
Gambar 2.3.	Perkembangan dini dari telinga dalam pada minggu ke-3 dan ke-4 masa gestasi.....	35
Gambar 2.4.	Perkembangan labirin bagian tulang	38
Gambar 2.5.	Koklea dan potongan melintang koklea	41
Gambar 2.6.	Komposisi cairan koklea	43
Gambar 2.7.	Lebar membran basilaris dari basal ke apeks	43
Gambar 2.8.	Sel rambut, organ korti dan sel rambut luar dan dalam dilihat dengan mikroskop elektron	45
Gambar 2.9.	Tip link.....	45
Gambar 2.10	Lokasi ekspresi GJB2	46
Gambar 2.11	Peran GJB2 dalam regulasi kalium	46
Gambar 2.12	Jalur auditori	51
Gambar 2.13	Gambar penurunan gen dari ayah dan ibu secara resesif	64
Gambar 2.14	Gambar penurunan gen dari ayah dan ibu secara dominan.....	67
Gambar 2.15	Gambar penurunan gen dari ayah dan ibu secara resesif x-linked.....	69
Gambar 2.16	Gambar penurunan gen dari ayah dan ibu secara pewarisan mutasi mitokondria.....	70
Gambar 2.17	Regulasi kalium dalam organ Corti.....	73
Gambar 2.18	Gambar kromosom 13 dan lokus gen penyebab ketulian	74
Gambar 2.19	Gap junction 2.....	75
Gambar 2.20	Gambar kromosom 11 dan lokus gen penyebab ketulian.....	77
Gambar 2.21	Gen Myosin 7A.....	78
Gambar 2.22	Analisis dan pewarisan alel fragmen RFLP	85
Gambar 2.23	Alat bantu dengar	88
Gambar 2.24	Implan koklea	88
Gambar 2.25	Skema kerangka teori.....	92
Gambar 2.26	Skema kerangka konsep.....	93
Gambar 3.1	Skema diagnosis dan pengambilan darah	97
Gambar 3.2	Skema pemeriksaan genetik	98
Gambar 4.1	Inversi 455-456 G→C-C→G (p.S86T)	123
Gambar 4.2	Missense 439 C→T (CTG→TTG, p.L145L)	123
Gambar 4.3	Missense 430 G→A (GCC→ACC, p.A78T)	123
Gambar 4.4	Missense 636 C→A (TTC→TTA, p.F146L)	124
Gambar 4.5	Missense 672 C→A (TAC→TAA, p.Y158X)	124
Gambar 4.6	Missense 626 G→A (CGG→CAG, p.R143Q)	124
Gambar 4.7	Missense 634 T→A (TTC→ATC, p.F146I)	125
Gambar 4.8	Missense 694 C→T (CTG→TTG, p.L232L)	125

Gambar 4.9	Missense 501 G→A (GAG→GAA, p.E167E)	125
Gambar 4.10	Polimorfisme 605 A/C (TAC→TCC, Y202S)	126
Gambar 4.11	Pemeriksaan RFLP untuk gen MYO7A	128

DAFTAR SINGKATAN

ADNSHL	= <i>Autosomal Dominant Non Syndromic Hearing Loss</i>
ARNSHL	= <i>Autosomal Recessive Non Syndromic Hearing Loss</i>
BBLR	= Berat badan lahir rendah
BERA	= <i>Brainstem Evoked Response Audiometry</i>
BOR	= <i>Branchio-oto-renal</i>
DFNA	= <i>Non syndromic deafness, autosomal dominant</i>
DFNB	= <i>Non syndromic deafness, autosomal recessive</i>
DFN	= Mutasi resesif <i>X-linked</i>
DNA	= <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
DPOAEs	= <i>Distortion Product Otoacoustic Emission</i>
GJB	= <i>Gap junction Beta</i>
MYO	= <i>Myosin</i>
NSHHL	= <i>Non-syndromic hereditary hearing loss</i>
SFOAEs	= <i>Sustained-Frequency Otoacoustic Emission</i>
SOAEs	= <i>Spontaneous Otoacoustic Emission</i>
TOAEs	= <i>Transient Otoacoustic Emission</i>
UNHS	= <i>Universal Newborn Hearing Screening</i>

DAFTAR LAMPIRAN

No.	Judul	Halaman
Lampiran I	Etika penelitian.....	167
Lampiran II	Hasil PCR GJB2.....	169