

## Gangguan Pendengaran pada Diabetes Melitus

Yan Edward, Jon Prijadi

Bagian Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher  
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang

### Abstrak :

**Latar belakang :** Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu yang dapat menyebabkan gangguan fungsi koklea berupa gangguan pendengaran (tuli sensorineural) sehingga diperlukan pendeteksian glukosa darah. **Tujuan :** Pendeteksian secara dini, diagnosis yang cepat dan tepat akan terhindar terjadinya gangguan pendengaran. **Tinjauan Pustaka :** Diagnosis diabetes melitus ditegakkan dengan gejala yang khas dan tidak khas disertai dengan pemeriksaan glukosa darah. **Kesimpulan :** Gangguan fungsi koklea berawal dari perubahan patologi pada koklea berupa terjadinya penebalan pembuluh darah stria vaskular, atrofi stria vascular dan berkurangnya sel rambut luar yang terjadi pada penderita diabetes melitus.

**Kata kunci :** Diabetes melitus, Gangguan fungsi koklea, Glukosa darah

### Abstract :

**Background:** Diabetes mellitus (DM) is one of the cause of cochlear dysfunction such as hearing impairment (sensorineural hearing loss) which require detection of blood glucose. **Purpose:** Early detection, accurately and quickly diagnosis will prevent the occurrence of hearing loss. **Review:** Diagnosis of diabetes mellitus was established by typical and atypical clinical finding symptoms followed by an examination of blood glucose. **Conclusion:** Cochlear function impairment begin with a change of cochlear pathology, such as blood vessel thickening of vascular stria, vascular stria atrophy, and loss of outer hair cells that occurs in patients with diabetes mellitus.

**Key word :** Diabetes mellitus, Impaired cochlear function, Blood glucose

### Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan kelainan metabolik kronik yang ditandai oleh hiperglikemia serta perubahan metabolisme lemak dan protein. Kelainan ini mengakibatkan sejumlah komplikasi mikrovaskular yang umumnya mempengaruhi mata dan ginjal, yang disertai dengan polineuropati difus pada serat-serat saraf somatik maupun otonom.<sup>1</sup>

Jaringan saraf dan pembuluh darah memainkan peranan penting dalam fungsi organ pendengaran. Diabetes melitus dapat merusak sel-sel saraf dan pembuluh darah tersebut, sehingga dapat juga membawa dampak negatif bagi organ pendengaran. Sangat mungkin terdapat hubungan antara fungsi organ pendengaran dengan DM, karena penyakit ini mempengaruhi organ-organ yang kaya akan pembuluh darah misalnya koklea dan/atau saraf pusat termasuk otak yang berperan dalam jaras pendengaran.<sup>1</sup>

Gangguan fungsi koklea dapat menyebabkan penurunan pendengaran. Penurunan pendengaran pada penderita DM biasanya bilateral, berlangsung bertahap, bersifat sensorineural terutama pada frekuensi tinggi.<sup>1</sup>

Hubungan antara DM dan penurunan pendengaran sampai saat ini masih menjadi perdebatan, masih belum didapatkan konsensus yang adekuat. Beberapa peneliti melaporkan adanya hubungan yang kuat antara DM dan penurunan pendengaran.<sup>1,2</sup> Dikutip dari Austin DF<sup>2</sup>, Fukushima dkk, menyatakan adanya hubungan antara DM dengan perubahan patologi pada koklea berupa terjadinya penebalan pembuluh darah stria vaskular, atrofi stria vaskular, dan berkurangnya sel rambut luar, tetapi

tidak terjadinya perubahan pada ganglion spiral dibandingkan dengan kontrol.

Bainbridge dkk pada penelitiannya terhadap penderita DM tipe 2 dengan komplikasi mikrovaskuler dengan menggunakan alat ukur audiometri nada murni mendapatkan hubungan yang kuat antara penurunan pendengaran dan DM tipe 2.<sup>3</sup>

### Kekerapan

Diabetes melitus sudah merupakan salah satu ancaman utama bagi kesehatan manusia pada abad 21. Perserikatan Bangsa-Bangsa (PBB) membuat perkiraan bahwa pada tahun 2000 jumlah diabetes melitus berusia diatas 20 tahun berjumlah 150 juta orang dan dalam kurun waktu 25 tahun kemudian, pada tahun 2025, jumlah itu akan menjadi 300 juta orang.<sup>4</sup>

Jumlah diabetes melitus terutama DM tipe 2 menurut laporan WHO, pada tahun 2000 mencapai 171 juta orang dan akan diprediksi mencapai 366 juta pada tahun 2030 atau mengalami peningkatan sebesar 114%. Sedangkan pada orang Asia, peningkatan tersebut akan mencapai 141% pada kurun waktu yang sama.<sup>4</sup>

Dikutip dari Austin DF<sup>2</sup>, Bainbridge dkk, mendapatkan dari 5.742 peserta pada *National Health and Nutrition Examination* dimana pasien diabetes melitus lebih banyak mengalami gangguan pendengaran daripada yang tidak diabetes melitus. Dari penelitian ditemukan adanya gangguan pendengaran berupa penurunan pendengaran sebanyak 31% pasien DM pada frekuensi 4000 Hz dan 34% pada frekuensi 8000 Hz.<sup>5</sup>

Dalton DS dkk, dalam penelitian hubungan DM tipe 2 dan penurunan pendengaran mendapatkan hasil terjadi penurunan pendengaran yang diukur dengan audiometri nada murni penderita DM tipe 2 sebesar 59%

dibandingkan yang tidak DM sebesar 44%. Data ini menunjukkan hubungan yang lemah antara DM tipe 2 dan

### Embriologi Telinga Dalam

Telinga adalah organ fungsi pendengaran dan pengatur keseimbangan, yang dapat dibagi atas 3 bagian, yaitu telinga luar, telinga tengah dan telinga dalam.<sup>7</sup>

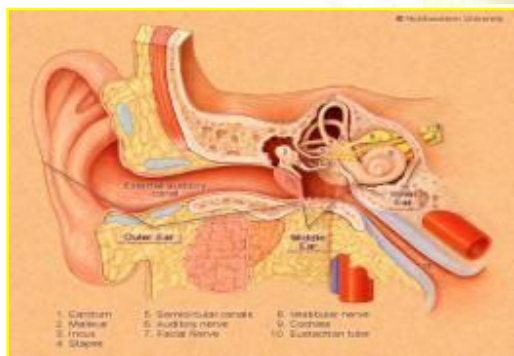
Telinga dalam adalah organ pertama dari tubuh yang dalam perkembangannya telah terbentuk secara sempurna baik dalam ukuran maupun dalam konfigurasi yaitu pada umur kehamilan trimester kedua. Diferensiasi telinga dalam dimulai pada awal minggu ketiga, perkembangan intra uterin yang ditandai dengan tampaknya plakode auditori ektoderm pada setingkat *myelencephalon*. Plakode auditori berinvaginasi membentuk lubang auditori sepanjang minggu ke-4, yang kemudian menjadi vesikula auditori.<sup>7</sup>

Perkembangan telinga dalam prenatal dibagi dalam sejumlah periode yang terpisah. Periode pertama dimulai dari waktu implantasi, perkembangan *blastosit* di dalam dinding uterus sampai terbentuknya sirkulasi intra embrionik. Selama periode kurang lebih 25 hari, pelapisan dari *ectoderm, mesoderm, endoderm*, berkembang membentuk lempeng yang mengandung *notochord*.<sup>7</sup>

Periode ke-2 sekitar 35 hari yaitu sampai akhir minggu ke-8, yang disebut periode embrionik. Selama waktu ini, ada pertumbuhan yang cepat dan diferensiasi sel, sehingga menjelang hari ke-56. Semua sistem utama organ dibentuk dan embrio mempunyai bentuk luar yang dikenal sebagai manusia.<sup>7</sup>

### Anatomi Organ Pendengaran

Telinga terdiri dari 3 bagian, yaitu telinga luar, telinga tengah dan telinga dalam. Daun telinga dan liang telinga merupakan bagian dari telinga luar. Membran timpani membatasi telinga luar dan telinga tengah. Telinga luar dan kepala bersifat pasif namun memiliki peranan penting pada sistem pendengaran karena memiliki alat akustik.<sup>7</sup>

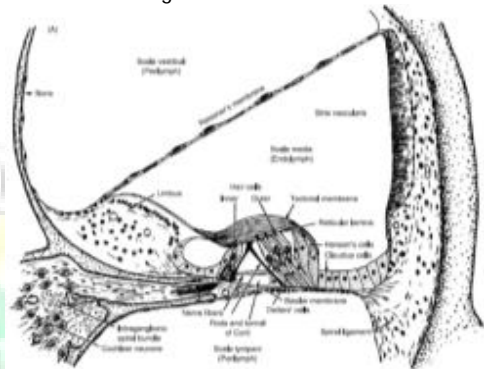


Gambar 1: Anatomi Telinga<sup>9</sup>

Telinga tengah, meliputi membran timpani, rangkaian tulang-tulang pendengaran dengan ligamen-ligamen penyangga, dan ruang telinga tengah dapat dianggap sebagai sistem gerakan pasif dan alat-alat penguat resonansi. Fungsi telinga tengah sebagai alat penyesuaian impedansi dari udara yang berimpedansi rendah ke koklea yang berisi cairan dengan impedansi tinggi.<sup>8,9</sup>

penurunan pendengaran.<sup>6</sup>

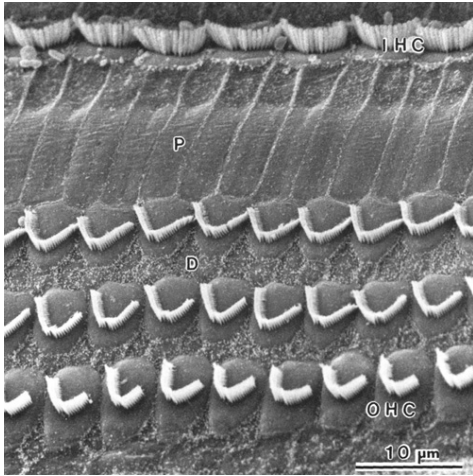
Telinga dalam terdiri dari 2 bagian, yaitu bagian depan yang merupakan bagian pendengaran yang disebut koklea dan bagian belakang adalah vestibulum dan kanalis semisirkularis yang merupakan organ keseimbangan. Koklea merupakan suatu tabung tulang berbentuk kumparan dengan panjang 35 mm, terdiri dari 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.<sup>8,9</sup>



Gambar 2: Anatomi Koklea<sup>9</sup>

Skala vestibuli dan skala timpani berisi cairan perilimfa, yaitu cairan yang menyerupai cairan ekstraseluler dengan konsentrasi  $K^+$  4 mEq/L dan konsentrasi  $Na^+$  139 mEq/L. Skala media dibungkus oleh membran Reissner, membran basilaris lamina osseous spiralis, dan dinding lateralnya. Daerah ini mengandung cairan endolimfa 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  $Na^+/K^+$ .<sup>9</sup>

Perilimfa dari skala vestibuli berhubungan dengan perilimfa di skala timpani melalui saluran terbuka yang terletak di apek 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). Komponen utama organ korti adalah sel rambut luar, sel rambut dalam, sel penunjang (*Dieters, Hensen, Claudius*), membran 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).<sup>9</sup>



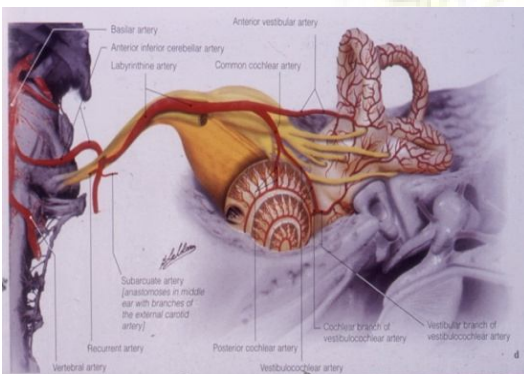
**Gambar 3: Sel rambut luar dan sel rambut dalam**

Sel-sel ini menggantung lewat lubang-lubang lengan horizontal dari suatu jungkat jungkit yang dibentuk oleh sel-sel penyokong. Ujung saraf aferen dan eferen menempel pada ujung bawah sel rambut. Pada permukaan sel-sel rambut terdapat stereosilia yang melekat pada suatu selubung di atasnya yang cenderung datar, bersifat gelatinosa dan aselular, dikenal sebagai membran tektoria. Membran tektoria disekresi dan disokong oleh suatu panggung yang terletak di medial disebut sebagai limbus.<sup>9</sup>

#### Vaskularisasi telinga dalam

Pembuluh darah arteri untuk telinga dalam disuplai oleh arteri labirin atau arteri auditiva interna yang merupakan cabang dari arteri serebellum anterior-inferior atau secara langsung dari arteri basilaris. Arteri ini masuk ke dalam telinga dalam dari belakang meatus akustikus internus dan bercabang menjadi dua yaitu<sup>9</sup>:

1. Arteri vestibularis anterior yang memperdarahi utrikulus dan sakulus bagian posterior, yang meluas ke kanalis semisirkularis anterior dan lateral.



**Gambar 4: Vaskularisasi koklea**

2. Arteri koklearis komunis, yang bercabang menjadi dua yaitu: arteri koklearis posterior dan arteri vestibulokoklear yang bercabang lagi menjadi dua, yaitu bagian koklear dan bagian vestibular.

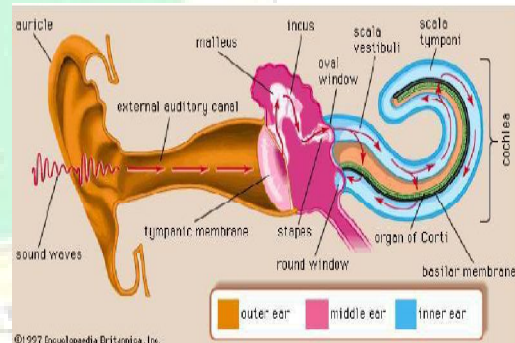
Cabang koklear akan memberikan suplai darah ke bagian inferior duktus koklearis, lalu bergabung dengan

ramus koklearis yang berasal dari arteri koklearis posterior, sedangkan cabang vestibular memperdarahi kanalis semisirkularis (KSS) posterior dan sebagian besar sakulus.<sup>8,9</sup>

Pembuluh darah vena di telinga dalam berasal dari pleksus aquaduktus koklearis dan pleksus aquaduktus vestibularis. Venula dari area sensorik di vestibular seperti venula vestibular posterior yang menampung drenase dari sakulus dan ampula KSS posterior serta venula vestibular anterior yang menampung drenase dari utrikulus akan mengalir ke pleksus aquaduktus koklearis. Pleksus aquaduktus vestibularis merupakan anastomosis dari vena-vena yang berasal dari daerah non sensorik vestibular dari KSS. Vena-vena ini berjalan paralel dengan aquaduktus dan menerima aliran dari vena-vena di sakus endolimfatikus.<sup>8,9</sup>

#### Fisiologi Mendengar

Proses mendengar diawali oleh ditangkapnya energi bunyi oleh telinga luar yang akan diteruskan ke telinga tengah setelah menggetarkan membran timpani. Di dalam telinga tengah terdapat rangkaian tulang pendengaran (*ossicle*) yang akan mengamplifikasi getaran tersebut melalui daya angkat tulang pendengaran dan perkalian perbandingan luas membran timpani dengan tingkap lonjong. Energi getar yang telah diamplifikasi ini akan memasuki telinga dalam yang selanjutnya akan diproyeksi pada membran basilaris, sehingga akan menimbulkan gerak relatif antara membran basilaris dan membran tektoria.<sup>9,10</sup>



**Gambar 5 : Fisiologi pendengaran**

Proses ini merupakan rangsang mekanik yang menyebabkan terjadinya defleksi stereosilia sel-sel rambut, sehingga terjadi pelepasan ion-ion yang bermuatan listrik dari endokoklea pada badan sel. Akibat keadaan tersebut terjadi depolarisasi sel rambut dan pelepasan neurotransmitter ke dalam sinapsis yang akan meningkatkan potensial aksi nervus auditorius, nukleus auditorius dan akan sampai di korteks pendengaran untuk diterjemahkan.<sup>9,10</sup>

#### Diabetes Melitus (DM)

DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes melitus



berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah.<sup>11</sup>

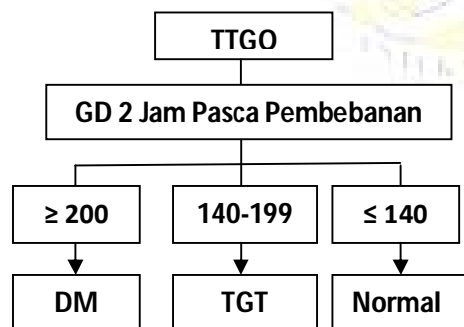
Perkumpulan Endokrin Indonesia (PERKENI) membagi alur diagnosis DM menjadi dua bagian besar berdasarkan ada tidaknya gejala khas DM. Gejala khas DM terdiri dari poliuri, polidipsi, polifagia dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas, sedangkan gejala tidak khas DM diantaranya lemas, kesemutan, luka yang sulit sembuh, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi dan pruritus vulva. Apabila ditemukan gejala khas DM, pemeriksaan glukosa darah abnormal satu kali saja sudah cukup untuk menegakkan diagnosis, namun apabila tidak ditemukan gejala khas DM, maka diperlukan dua kali pemeriksaan glukosa darah abnormal. Diagnosis DM juga dapat ditegakkan melalui cara pada Tabel 1.

**Tabel 1. Kriteria diagnosis DM<sup>11</sup>**

1	Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu $\geq 200$ mg/dl (11,1 mmol/L) Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir.
2	Atau, Gejala klasik DM + glukosa plasma puasa $\geq 126$ mg/dl (7,0 mmol/L) Puasa diartikan pasien tidak mendapatkan kalori tambahan sedikitnya 8 jam
3	Glukosa plasma 2 jam pada TTGO (Test Toleransi Glukosa Oral) $\geq 200$ mg/dL (11,1 mmol/L) TTGO dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air

Hasil pemeriksaan glukosa darah 2 jam pasca pembebanan dibagi menjadi 3 yaitu<sup>11</sup>:

- $< 140$  mg/dl  $\rightarrow$  Normal
- $140 < 200$  mg/dL  $\rightarrow$  TGT
- $\geq 200$  mg/dL  $\rightarrow$  DM



**Gambar 6 : Langkah diagnostik DM dan TGT (Toleransi Glukosa Terganggu) dari TTGO (Test Toleransi Glukosa Oral)<sup>11</sup>**

#### Klasifikasi dan Patogenesis Diabetes Mellitus

Menurut anjuran PERKENI yang sesuai dengan anjuran *American Diabetes Association (ADA)* 2009, DM diklasifikasikan secara etiologi menjadi:<sup>11,12</sup>

1. Diabetes melitus tipe 1
2. Diabetes melitus tipe 2
3. Diabetes melitus kehamilan
4. Diabetes melitus tipe lain

#### Diabetes melitus tipe 1

Diabetes mellitus tipe 1 atau yang dulu dikenal dengan nama Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM), terjadi karena kerusakan sel beta pankreas (reaksi autoimun). Bila kerusakan sel beta telah mencapai 80-90% maka gejala DM mulai muncul. Perusakan sel beta ini sudah terjadi pada usia anak-anak. Sebagian besar penderita DM tipe 1 mempunyai antibodi yang menunjukkan keberadaan proses autoimun, dan sebagian kecil tidak terjadi proses autoimun. Kondisi ini digolongkan sebagai tipe 1 idiopatik. Sebagian besar (75%) kasus terjadi sebelum usia 30 tahun, tetapi usia tidak termasuk kriteria untuk klasifikasi.<sup>11,12</sup>

#### Diabetes melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 merupakan 90% dari kasus DM yang dulu dikenal sebagai Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM). Pada Diabetes melitus ini terjadi penurunan kemampuan insulin bekerja di jaringan perifer (*insulin resistance*) dan disfungsi sel beta. Akibatnya, pankreas tidak mampu memproduksi insulin yang cukup untuk mengkompensasi insulin resisten. Kedua hal ini menyebabkan terjadi defisiensi insulin relatif. Gejala minimal dan kegemukan sering berhubungan dengan kondisi ini, yang umumnya terjadi pada usia lebih dari 40 tahun. Kadar insulin bisa normal, rendah, maupun tinggi, sehingga penderita tidak tergantung pada pemberian insulin.<sup>11,12</sup>

#### Diabetes melitus dalam kehamilan

Diabetes melitus dan kehamilan (*Gestational Diabetes Mellitus / GDM*) adalah kehamilan normal yang disertai dengan peningkatan *insulin resistance* (ibu hamil gagal mempertahankan euglycemia). Faktor resiko GDM adalah riwayat keluarga DM, kegemukan, dan glikosuria. Kelainan ini meningkatkan morbiditas neonatus, misalnya hipoglikemia, ikterus, polisitemia dan makrosomia. Hal ini terjadi karena bayi dari ibu GDM mensekresi insulin lebih banyak sehingga merangsang pertumbuhan bayi dan terjadi makrosomia. Frekuensi GDM kira-kira 3-5% dan pada ibu tersebut terjadi peningkatan risiko untuk menjadi DM di masa mendatang.<sup>11,12</sup>

#### Diabetes melitus tipe lain

Subkelas DM dimana individu mengalami hiperglikemi akibat kelainan spesifik (kelainan genetik fungsi sel beta), endokrinopati (penyakit *Cushing's*, *akromegali*), penggunaan obat yang mengganggu fungsi sel beta (dilantin), penggunaan obat yang mengganggu kerja insulin (b-adrenergik), dan infeksi / sindroma genetik (*Down's Klinefelter's*).<sup>11,12</sup>

#### Patofisiologi Diabetes melitus tipe 2

DM tipe 2 merupakan penyakit yang heterogen, dengan dua ciri utama yang menentukan yaitu adanya resistensi insulin dan defek sel  $\beta$  pankreas, telah disepakati

oleh para ahli bahwa resistensi insulin merupakan kelainan yang mendahului (awal) dibandingkan munculnya defek sel  $\beta$  pankreas atau penurunan sekresi insulin pada penderita DM tipe 2.<sup>13,14</sup>

Terdapat dua masalah utama yang berhubungan dengan insulin, yaitu resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Secara normal insulin akan terikat dengan reseptor khusus pada permukaan sel. Sebagai akibat terikatnya insulin dengan reseptor tersebut, terjadi suatu rangkaian reaksi dalam metabolisme glukosa di dalam sel. Retensi insulin pada diabetes melitus tipe 2 disertai dengan penurunan reaksi intrasel, dengan demikian insulin menjadi tidak efektif untuk menstimulasi pengambilan glukosa oleh jaringan.<sup>13</sup>

Retensi insulin merupakan suatu keadaan penurunan kemampuan tubuh dalam merespon insulin baik yang berasal dari dalam maupun luar tubuh, sehingga terjadi penurunan pada ambilan glukosa (*uptake glucose*) dan penggunaan glukosa (*utilization*) oleh tubuh, dibandingkan dengan orang normal. Adanya gangguan dalam sekresi insulin pada penderita DM Tipe 2, tubuh masih dapat tetap memproduksi insulin, tetapi tidak mencukupi. Fungsi kelenjar pankreas pada DM tipe 2 tidak hanya memproduksi jumlah insulin yang tidak mencukupi, tetapi juga sekresi insulin yang terlambat dalam merespon peningkatan kadar glukosa dalam darah.<sup>15</sup>

Untuk mengatasi retensi insulin dan mencegah terbentuknya glukosa dalam darah harus terdapat peningkatan insulin yang disekresikan. Pada penderita toleransi glukosa terganggu, keadaan ini terjadi akibat sekresi insulin yang berlebihan dan kadar glukosa akan dipertahankan pada tingkat yang normal atau sedikit meningkat. Namun jika sel-sel tidak mampu mengimbangi peningkatan kebutuhan akan insulin maka kadar glukosa akan meningkat dan terjadi diabetes melitus tipe 2.<sup>13</sup>

Meskipun terjadi gangguan sekresi insulin yang merupakan ciri khas diabetes melitus tipe 2, namun terdapat jumlah insulin yang adekuat untuk mencegah pemecahan lemak dan produksi badan keton. Oleh karena itu, ketoasidosis diabetik tidak terjadi pada diabetes melitus tipe 2. Meskipun demikian, diabetes melitus tipe 2 yang tidak terkontrol dapat menimbulkan masalah akut lainnya yang dinamakan sindrom hiperglikemik hiperosmoler non ketotik. Akibat intoleransi glukosa yang berlangsung lambat dan progresif, maka diabetes melitus tipe 2 dapat berjalan tanpa terdeteksi, gejalanya sering bersifat ringan dan dapat mencakup kelelahan, iritabilitas, poliuria, polidipsia, luka pada kulit yang tidak sembuh-sembuh, infeksi dan pandangan yang kabur.<sup>13</sup>

Ciri utama pada penderita DM adalah hiperglikemia. Hal ini berkaitan dengan tingginya kadar gula dalam darah serta kadar insulin yang tidak adekuat untuk mengolah kelebihan gula tersebut. Kondisi hiperglikemia yang tidak diintervensi baik dengan pola makan (diet), aktivitas fisik (olah raga) akan mengantar pada komplikasi yang lebih buruk. Ancaman mikroangiopati dapat berupa retinopati, neuropati atau gangguan ginjal. Sementara gangguan makroangiopati dapat terjadi stroke, hipertensi, dan penyakit jantung yang kerap dapat menyebabkan kematian<sup>12,13,16</sup>

Riset sebelumnya telah menunjukkan dampak neurodegeneratif yang merugikan dalam diabetes melitus tipe 2, seperti kerusakan oksidatif, yang menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif adalah suatu kondisi tidak seimbang antara pembentukan radikal bebas dan antioksidan pada tingkat seluler. Stres oksidatif membahayakan karena terjadi kelebihan radikal bebas (oksidan) atau tanda penurunan level enzim natural antioksidan.<sup>14</sup>

Stres oksidatif berpotensi meningkatkan komplikasi vaskular diabetes dengan empat jalur metabolik: PKC (*Protein Kinase-C Pathway*), AGEP (*Advanced Glycation End Products Pathway*), hexosamine pathway (PAHA), aldose reductase (AR). Stres oksidatif juga dapat menyebabkan disfungsi sel  $\beta$  dan insulin resisten. Kontrol glukosa yang baik dan antioksidan yang kuat dapat menurunkan stres oksidatif, dan memperbaiki fungsi sel  $\beta$  dan memperbaiki sensitifitas insulin.<sup>13</sup>

a. PKC/*Protein Kinase-C Pathway*

DAG (*Diacylglycerol*) dan PKC adalah molekul yang banyak berperan dalam faal vaskuler seperti:

- (a) Permeabilitas meningkat
- (b) Vasodilatasi
- (c) Aktivasi endotel
- (d) Sinyal pertumbuhan *Vascular Growth Factor Expression (VGFE)*

Inhibitor PKC adalah *ruboxistaurin mesylate*, mempunyai afinitas tinggi terhadap *isoform*  $\beta 1$  dan  $\beta 2$ , mampu memblokir abnormalitas vaskuler di endotel dan sel kontraktile mesangial serta disfungsi glomerulus.<sup>13</sup>

b. AGEP / *Advanced Glycation End Products Pathway*

AGEP dapat mengubah fungsi sel dengan mengikat reseptor AGEP, satu reseptor membran. Ikatan ini dapat merangsang sinyal PKC sehingga menyebabkan disfungsi sel.

Inhibitor pembentukan AGEP adalah *Aminoguanidine*, pada binatang dapat memblokir peristiwa diatas, secara klinik penggunaan terbatas karena masalah toksisitas. Kita mengetahui bahwa mikrotrombus yang dirangsang oleh AGEP berakibat hipoksia lokal, meningkatkan angiogenesis dan akhirnya progresi mikroangiopati.<sup>13</sup>

c. *Hexosamine Pathway*

Melalui aktivasi GFAT (*glucosamine fructose amidotransferase*) disebabkan oleh kadar glukosa darah yang tinggi, TGF- $\beta$  yang meningkat dapat menyebabkan akumulasi komponen matriks protein mesangium dan menghambat proliferasi sel (meningkatnya MMPs / *matriks metallo proteins*). Akumulasi *matriks mesangial* adalah tanda glomerulosklerosis diabetes.<sup>13</sup>

d. *Aldose Reductase or Polyol Pathway*

Pada kondisi normal, metabolisme gula tidak dilakukan pada jalur poliol. *Aldose reductase* (AR) hanya akan aktif apabila glukosa intrasel melebihi nilai hiperglikemi. Proses AR menggunakan NADP (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) untuk mereduksi glukosa menjadi sorbitol, yang kemudian dioksidasi menjadi

fruktosa lewat sorbitol dehydrogenase (SDG). AR dapat mengaktifkan produksi  $TNF\alpha$ . Kadar sorbitol mengakibatkan kerusakan mikrovaskular. AR-inhibitor ternyata mampu mencegah kelainan mikroangiopati.<sup>13,14</sup>

### Teori *Reactive Species*

Stres oksidatif dapat naik karena proses enzimatik dan non-enzimatik oleh hiperglikemi. Ada 3 pencetus stres oksidatif akan meningkat yaitu glikasi yang labil, oto-oksidasi glukosa dan aktivasi intrasel jalur poliol. Glikolisis dan siklus Krebs menghasilkan energi yang ekuivalen untuk mendorong sintesis ATP mitokondria, sebaliknya hasil samping fosforilasi oksidatif mitokondria (termasuk radikal bebas, dan anion superoksida) juga ditingkatkan oleh kadar glukosa tinggi.<sup>13,14</sup>

Oto-oksidasi glukosa meningkatkan radikal bebas. Jadi stres oksidatif akan menurunkan kadar nitrit oksida, merusak protein sel dan adhesi lekosit pada endotel meningkat sedang fungsinya sebagai barrier terhambat. Stres oksidatif pada DM Tipe 2 tidak terkontrol disebabkan oleh PAHA seperti: aktivasi AR, aktivasi hexosamine, peningkatan sintesis DAG aktivasi PKC, peningkatan produksi AGE.<sup>13,14</sup>

### Komplikasi DM

Komplikasi DM secara bermakna mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas, demikian juga dihubungkan dengan kerusakan ataupun kegagalan fungsi beberapa organ vital seperti pada mata maupun ginjal serta sistem saraf. Komplikasi DM dibagi menjadi komplikasi pada pembuluh darah besar atau makrovaskuler dan komplikasi pada pembuluh darah kecil atau mikrovaskuler.<sup>15,16,17</sup>

Komplikasi makrovaskuler penderita DM juga berisiko mengalami percepatan timbulnya aterosklerosis, terjadi makroangiopati yang selanjutnya akan menderita penyakit jantung koroner, penyakit vaskuler perifer dan stroke. Gangguan mikroangiopati dapat berupa retinopati, neuropati dan nefropati.<sup>15,17</sup>

### Patofisiologi penurunan pendengaran DM tipe 2.

Penurunan pendengaran pada penderita DM Tipe 2 mempunyai ciri-ciri yang hampir sama dengan presbiakusis yaitu bilateral, progresif dan berjenis sensorineural terutama pada frekuensi tinggi. Perbedaannya adalah pada DM tipe 2 gangguan pendengaran lebih berat. Teori mekanisme terjadinya penurunan pendengaran pada DM tipe 2 adalah mikroangiopati, retinopati atau kombinasi keduanya.<sup>18</sup>

Beberapa penelitian menemukan kelainan vaskular pada telinga dalam yang secara histopatologi memperlihatkan perubahan mikroangiopati yaitu terbentuk presipitat pada dinding pembuluh darah sehingga terjadi penebalan yang terlihat dengan pengecatan *Periodic Acid Schiff (PAS)*. Kelainan mikroangiopati ini terutama terjadi pada pembuluh kapiler stria vaskularis, selanjutnya dapat terjadi pada arteri auditorius internus, modiolus, pada vasa nervosum ganglion spirale dan demielinisasi n.auditorius.<sup>19</sup>

Teori mekanisme terjadinya gangguan pendengaran pada penderita DM adalah karena mikroangiopati. Perubahan-perubahan tersebut terjadi menyeluruh pada kapiler-kapiler pembuluh darah dengan manifestasi klinik terutama pada ginjal, jantung, otak, retina dan saraf perifer. Mikroangiopati juga dialami pembuluh darah di telinga dalam. Mikroangiopati pada labirin terutama mengenai stria vaskularis, arteri auditoria interna.<sup>2,5,18</sup>

Mekanisme yang pasti dari perubahan ini belum dapat dijelaskan, namun bila dihubungkan dengan kenyataan, bahwa komplikasi lanjut DM terjadi pada sel-sel maupun jaringan-jaringan tubuh yang tergantung insulin untuk transportasi glukosa, nampaknya hiperglikemik sangat berperan dalam proses kejadiannya. Hiperglikemia yang berlangsung lama, telah diketahui dapat memacu reaksi glikosilasi protein non enzimatik, yang berlangsung pada berbagai jaringan tubuh. Beberapa studi klinik memberikan informasi adanya korelasi antara jangka waktu berlangsungnya hiperglikemia dan progresifitas mikroangiopati pada penderita DM. Terkendalinya status glikemia mendekati batas normal dapat menghambat bahkan mungkin mencegah terjadinya mikroangiopati.<sup>20</sup>

Glukosa terikat pada protein oleh reaksi kimia non-enzimatik. Proses ini diawali dengan menempelnya glukosa pada gugus asam amino, yang berlanjut dengan serangkaian reaksi biokimia dengan hasil terbentuknya *amadori product*, reaksi selanjutnya menghasilkan produk akhir yang dinamakan *advanced glycosilation end product (AGEP)* yang bersifat irreversibel. Reaksi glikosilasi ini terjadi pada *long live* protein, antara lain jaringan kolagen dan membran basalis pembuluh darah. Salah satu bentuk AGEP pada DM adalah *2 furoyl-4(5)- (2-furanyl)-1-H-imidazole* atau FFI yang banyak tertimbun dalam jaringan-jaringan tubuh penderita DM. Dalam reaksi glikosilasi ini terbentuk pula radikal bebas sebagai hasil dari oto-oksidasi glukosa yang berlangsung pada waktu pembentukan AGEP dari *amadori product*, yang bersifat *highly reactive oksidant* yang memiliki sifat ototoksik antara lain efek denaturasi dan agregasi.<sup>13,21</sup>

Bertambahnya produksi AGEP mengurangi elastisitas dinding pembuluh darah (arteriosklerosis) dan mengakibatkan terikatnya protein plasma pada membran basalis, sehingga dinding pembuluh darah menebal dengan lumen yang makin sempit. Perubahan patologik yang terjadi pada mikroangiopati pada dasarnya adalah<sup>17</sup>:

- Penebalan membran basalis pembuluh darah kapiler yang mengakibatkan penyempitan lumen kapiler.
- Perubahan hemodinamik akibatnya terjadi disfungsi organ yang bersangkutan.
- Perubahan viskositas darah dan fungsi trombosit yang memacu terbentuknya mikrotrombus akibatnya terjadi penyumbatan mikrovaskuler.

Akibat mikroangiopati organ korti akan terjadi atrofi dan berkurangnya sel rambut. Sedangkan neuropati terjadi akibat mikroangiopati pada vasa nervosum nervus VIII dan vasa ligamentum spirale yang berakibat atrofi ganglion spiral dan demielinisasi serabut saraf VIII. Wackym dan Linthicum (1986) menyatakan bahwa sel-sel rambut mengalami atrofi akibat akumulasi bahan-bahan

toksik hasil metabolisme pada endolimfe akibat terganggunya absorpsi oleh pembuluh darah sekitar sakus endolimfatikus.<sup>3,22</sup>

Penurunan pendengaran terutama terjadi pada frekuensi tinggi. Hal ini tampaknya ada kaitannya dengan kurangnya glikogen jaringan sebagai sumber energi pada penderita DM. Proses transduksi pada organ korti membutuhkan energi (ATP) yang bersumber dari glikogen.<sup>23</sup>

Penurunan pendengaran yang terjadi pada penderita DM tipe 2 adalah pada frekuensi tinggi kiranya dapat dijelaskan sebagai berikut<sup>21</sup>:

1. Sel-sel rambut luar mengandung glikogen lebih banyak dari pada sel-sel rambut dalam, dan jumlahnya di bagian basal lebih sedikit dibandingkan di bagian apek.
2. Sel-sel rambut di daerah basal lebih panjang sehingga untuk dapat meneruskan rangsangan ke serabut-serabut saraf memerlukan energi lebih besar.
3. Potensial endolimfatik pada bagian basal lebih tinggi sehingga memerlukan energi lebih banyak.
4. Skala timpani pada bagian basal lebih besar sehingga kebutuhan akan sumber energi eksternal (glukosa) dan oksigen lebih besar.

#### Efek seluler

AGEP terjadi pada beberapa struktur seluler dan bermacam-macam jaringan. Akibat hiperglikemi dan aktivasi enzim PKC adalah penumpukan AGEP didalam kolagen tipe IV. Kolagen tipe IV ditemukan pada daerah perifer sistem auditori yang meliputi membran tektorial, membran basal, stria vaskularis, seraf saraf pendengaran yang bermielin, ligament spiral, spiral prominence, spiral limbus, skala media, dan sel epitel.<sup>22</sup>

Penumpukan AGEP yang terjadi pada kolagen diakibatkan oleh modifikasi *post-translational protein* dan peningkatan *protein cross-linking*. Sehingga timbul hipotesa bahwa penumpukan AGEP menyebabkan membran tektorial menjadi lebih berserat dan lebih tidak fleksibel, sehingga terjadi inartikulasi dengan sel rambut luar dan penurunan transduksi bunyi.<sup>22</sup>

Perubahan seluler ini menyebabkan komunikasi sel menurun, baik di dalam sel itu sendiri maupun antar sel. Jika hal tersebut terjadi pada koklea penderita DM, cairan perilimfa dan endolimfa menjadi terhambat sehingga dapat membahayakan homeostasis ion koklea.<sup>22</sup>

#### Pemeriksaan pendengaran penderita DM tipe 2

Diagnosis gangguan pendengaran ditegakkan berdasarkan hasil uji pendengaran berupa<sup>24</sup>:

1. Audiometri nada murni.
2. Otoacoustic emission.

#### 1. Audiometri nada murni

Audiometri nada murni adalah suatu alat untuk mengukur kemampuan seseorang untuk mendengar bunyi nada murni. Alat ini dapat menghasilkan bunyi nada murni dari beberapa frekuensi yaitu 250, 500, 1000, 2000, 4000, dan 8000 Hz. Penurunan pendengaran sensorineural ditegakkan apabila terdapat penurunan ketajaman

pendengaran yang ditandai oleh meningkatnya nilai ambang nada murni hantaran udara (AC) dan hantaran tulang (BC) dengan beda antara keduanya tidak lebih dari 10 dB dengan ambang dengar lebih dari 25 dB<sup>24</sup>.

Derajat ketulian dihitung dengan menggunakan indeks Fletcher yaitu:

$$\text{Ambang dengar} = \frac{500 \text{ Hz} + 1000 \text{ Hz} + 2000 \text{ Hz} + 4000 \text{ Hz}}{4}$$

Dalam menentukan derajat ketulian, yang dihitung hanya ambang dengar hantaran udara saja.<sup>24</sup>

Derajat ketulian menurut ISO (*International Standard Organization*)

- 0 - 25 dB : normal
- >25 - 40 dB : tuli ringan
- >40 - 55 dB : tuli sedang
- >55 - 70 dB : tuli sedang berat
- >70 - 90 dB : tuli berat
- >90 dB : tuli sangat berat

#### 2. Otoacoustic emission

*Otoacoustic emission* merupakan respons koklea yang dihasilkan oleh sel-sel rambut luar yang dipancarkan dalam bentuk energi akustik. Sel-sel rambut luar dipersarafi oleh serabut saraf eferen dan mempunyai elektromotilitas, sehingga pergerakan sel-sel rambut akan menginduksi depolarisasi sel. Pergerakan mekanik yang kecil diinduksi menjadi besar.<sup>24</sup>

Penggunaan *otoacoustic emission* (OAE) untuk menganalisa penurunan pendengaran, ternyata lebih obyektif dan lebih sensitif daripada audiometer nada murni. Pemeriksaan OAE merupakan pemeriksaan elektrofisiologik untuk menilai fungsi koklea secara obyektif, otomatis (menggunakan kriteria *pass* / lulus dan *refer* / tidak lulus). Pemeriksaan ini tidak invasif, mudah, tidak membutuhkan waktu yang lama dan praktis.<sup>8,24</sup>

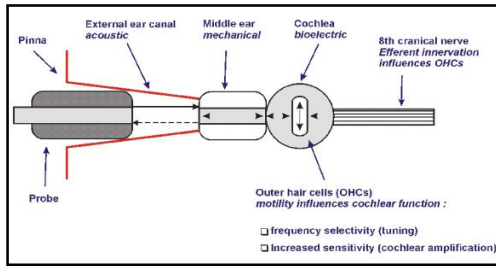
Penggunaan OAE tidak harus dilakukan di ruang kedap suara tetapi harus cukup tenang. Hal ini untuk mengurangi efek *noise* yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan, demikian juga dengan persyaratan lain yaitu liang telinga yang bersih dan keadaan kavum timpani harus baik.<sup>24,25</sup>

Jenis OAE yang biasa digunakan adalah TEOAE (*transient evoked OAE*) yang menggunakan stimulus *click* dan DPOAE (*distortion product OAE*) yang menggunakan stimulus 2 nada murni yang berbeda frekuensi dan intensitasnya.<sup>24,25</sup>

Alat OAE terdiri dari *probe* yang dimasukkan ke dalam liang telinga, terdiri dari penguat suara untuk memberikan stimulus ke telinga, mikrofon untuk merekam bunyi dan alat yang dapat memisahkan antara bunyi yang timbul dari koklea atau noise diluar koklea, sehingga dapat dianalisa sebagai bunyi koklea.<sup>24</sup>

*Otoacoustic emission* (OAE) merupakan respons koklea yang dihasilkan oleh sel-sel rambut luar yang dipancarkan dalam bentuk energi akustik. Suara yang berasal dari dunia luar diproses oleh koklea menjadi stimulus listrik, selanjutnya dikirim ke batang otak melalui saraf pendengaran. Sebagian energi bunyi tidak dikirim ke saraf pendengaran melainkan kembali menuju liang telinga.





Gambar 8 : Prinsip kerja OAE <sup>25</sup>

Produk sampingan koklea ini selanjutnya disebut sebagai emisi otoakustik (*otoacoustic emission*). Hal inilah yang menunjukkan bahwa emisi otoakustik adalah gerakan sel rambut luar dan merefleksikan fungsi dari koklea<sup>25</sup>

### Prinsip dasar pemeriksaan OAE

Koklea tidak hanya menerima dan memproses bunyi, tetapi juga dapat memproduksi energi bunyi dengan intensitas rendah yang berasal dari sel rambut luar koklea (*outer hair cells*). Saat suara digunakan untuk menimbulkan emisi, gelombang tersebut ditransmisikan melalui telinga luar dimana stimulus pendengaran tersebut diubah dari sinyal akustik menjadi sinyal mekanik pada membran timpani dan kemudian disalurkan melalui ossikula auditiva, dan kaki stapes menggerakkan foramen ovale, menyebabkan terbentuknya gelombang pada koklea yang berisi cairan. Pergerakan cairan koklea akan menggerakkan membran basiler, dimana setiap bagian dari membran basiler bersifat paling sensitif terhadap rentang frekuensi tertentu. Daerah yang paling dekat dengan foramen ovale bersifat lebih sensitif terhadap stimulasi frekuensi tinggi, sedangkan daerah yang paling jauh bersifat lebih sensitif terhadap frekuensi rendah. Respon pertama yang kembali dan terekam oleh *mikrofon probe* adalah yang berasal dari frekuensi tertinggi koklea karena jarak tempuhnya yang paling rendah.<sup>25</sup>

Kelainan (kriteria *refer*) pada OAE dihubungkan dengan kelainan fungsi dari sel rambut luar yang mengakibatkan penurunan selektivitas dan sensitivitas.<sup>25</sup>

### Penatalaksanaan

Penanganan gangguan pendengaran pada dasarnya adalah memberi bantuan agar meningkatkan fungsi komunikasi bagi para penderita gangguan fungsi organ pendengaran dengan program yang dikenal dengan rehabilitasi audiologi.<sup>17</sup> Rehabilitasi audiologi merupakan suatu *problem solving* yang bertujuan untuk membantu mengatasi masalah yang timbul sebagai akibat penurunan pendengaran dengan mempertimbangkan kebutuhan komunikasi dan cara hidup masing-masing individu sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup individu tersebut.<sup>26</sup>

Terdapat berbagai macam pilihan untuk membantu penderita dalam mengatasi gangguan dan meningkatkan kualitas hidupnya, antara lain alat bantu dengar. Pemasangan alat bantu dengar hasilnya akan lebih baik bila dikombinasikan dengan latihan membaca bibir (*Speech reading*) dan latihan mendengar (*auditory training*).

Prosedur pelatihan tersebut dilakukan bersama ahli terapi wicara (*Speech therapist*).<sup>26</sup>

Modalitas penatalaksanaan DM terdiri dari edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani, intervensi farmakologis.<sup>11,12,13</sup>

#### a. Edukasi

Diabetes tipe 2 umumnya terjadi pada saat pola gaya hidup dan perilaku telah terbentuk dengan mapan. Pemberdayaan penyandang diabetes memerlukan partisipasi aktif pasien, keluarga dan masyarakat. Tim kesehatan mendampingi pasien dalam menuju perubahan perilaku. Untuk mencapai keberhasilan perubahan perilaku, dibutuhkan edukasi yang komprehensif dan upaya peningkatan motivasi.<sup>12</sup>

#### b. Terapi gizi medis

Terapi Gizi Medis (TGM) merupakan bagian dari penatalaksanaan diabetes melitus secara total. Kunci keberhasilan TGM adalah keterlibatan secara menyeluruh dari anggota tim (dokter, ahli gizi, petugas kesehatan yang lain dan pasien itu sendiri). Setiap penyandang diabetes sebaiknya mendapat TGM sesuai dengan kebutuhannya guna mencapai sasaran terapi. Prinsip pengaturan makan pada penyandang diabetes hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum yaitu makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi.<sup>12</sup>

#### c. Latihan jasmani

Kegiatan jasmani sehari-hari dan latihan jasmani secara teratur (3-4 kali seminggu selama kurang lebih 30 menit), merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan DM tipe 2. Kegiatan sehari-hari seperti berjalan kaki ke pasar, menggunakan tangga, berkebun harus tetap dilakukan. Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah.<sup>12</sup>

Latihan jasmani yang dianjurkan berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik seperti jalan kaki, bersepeda santai, *jogging*, dan berenang. Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran jasmani. Untuk mereka yang relatif sehat, intensitas latihan jasmani bisa ditingkatkan, sementara yang sudah mendapat komplikasi DM dapat dikurangi. Hindarkan kebiasaan hidup yang kurang gerak atau bermalas-malasan.<sup>12</sup>

#### d. Intervensi Farmakologi

Intervensi farmakologis ditambahkan jika sasaran glukosa darah belum tercapai dengan pengaturan makan dan latihan jasmani.<sup>12</sup>

### 1. Obat Hipoglikemik Oral (OHO)

Masing-masing individu. Pada penyandang diabetes perlu ditekankan pentingnya keteraturan makan dalam hal jadwal makan, jenis dan jumlah makanan, terutama pada mereka yang menggunakan obat penurunan glukosa darah atau insulin.<sup>12</sup>



#### A. Pemicu Sekresi Insulin

##### 1. Sulfonilurea

Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas, dan merupakan pilihan utama untuk pasien dengan berat badan normal dan kurang, namun masih boleh diberikan kepada pasien dengan berat badan lebih. Untuk menghindari hipoglikemia berkepanjangan pada berbagai keadaan seperti orang tua, gangguan faal ginjal dan hati, kurang nutrisi serta penyakit kardiovaskular, tidak dianjurkan penggunaan sulfonilurea kerja panjang.<sup>12</sup>

##### 2. Glinid

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada meningkatkan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu: Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati.<sup>12</sup>

#### B. Penambah sensitivitas terhadap insulin

##### Tiazolidindion

Tiazolidindion (rosiglitazon dan pioglitazon) berikatan pada *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR- $\gamma$ ), suatu reseptor inti di sel otot dan sel lemak.

Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di perifer. Tiazolidindion dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung klas I-IV karena dapat memperberat edema/retensi cairan dan juga pada gangguan faal hati. Pada pasien yang menggunakan tiazolidindion perlu dilakukan pemantauan faal hati secara berkala.<sup>12</sup>

#### C. Penghambat glukoneogenesis

##### Metformin

Obat ini mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), di samping juga memperbaiki ambilan glukosa perifer. Terutama dipakai pada penyandang diabetes gemuk. Metformin dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (serum kreatinin lebih dari 1,5 mg/dL) dan hati, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebro- vaskular, sepsis, renjatan, gagal jantung). Metformin dapat memberikan efek samping mual. Untuk mengurangi keluhan tersebut dapat diberikan pada saat atau sesudah makan.<sup>12</sup>

#### D. Penghambat Glukosidase Alfa (Acarbose)

Obat ini bekerja dengan mengurangi absorpsi glukosa di usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. *Acarbose* tidak menimbulkan efek samping hipoglikemia. Efek samping yang paling sering ditemukan ialah kembung dan flatulens. Terapi Farmakologi diantaranya golongan *Insulin Sensitizing*, golongan Thiazolidinediones, golongan Sekretagog Insulin, dan penghambat Alfa Glukosidase<sup>12</sup>

## 2. Insulin

Insulin diperlukan pada keadaan penurunan berat badan yang cepat hiperglikemia berat yang disertai ketosis Ketoasidosis diabetic hiperglikemia hiperosmolar non ketotik hiperglikemia dengan asidosis laktat. Gagal dengan kombinasi OHO dosis maksimal Stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, IMA, stroke). Kehamilan dengan DM/diabetes melitus gestasional yang tidak terkontrol dengan perencanaan makan. Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat. Kontraindikasi dan atau alergi terhadap OHO<sup>12</sup>

### 3. Terapi Kombinasi

Pemberian OHO maupun insulin selalu dimulai dengan dosis rendah, untuk kemudian dinaikkan secara bertahap sesuai dengan respons kadar glukosa darah. Bersamaan dengan pengaturan diet dan kegiatan jasmani, bila diperlukan dapat dilakukan pemberian OHO tunggal atau kombinasi OHO sejak dini. Terapi dengan OHO kombinasi, harus dipilih dua macam obat dari kelompok yang mempunyai mekanisme kerja berbeda.<sup>12</sup>

Bila sasaran kadar glukosa darah belum tercapai, dapat pula diberikan kombinasi tiga OHO dari kelompok yang berbeda atau kombinasi OHO dengan insulin. Pada pasien yang disertai dengan alasan klinik di mana insulin tidak memungkinkan untuk dipakai dipilih terapi dengan kombinasi tiga OHO.<sup>12</sup>

Untuk kombinasi OHO dan insulin, yang banyak dipergunakan adalah kombinasi OHO dan insulin basal (insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang) yang diberikan pada malam hari menjelang tidur. Dengan pendekatan terapi tersebut

pada umumnya dapat diperoleh kendali glukosa darah yang baik dengan dosis insulin yang cukup kecil. Dosis awal insulin kerja menengah adalah 6-10 unit yang diberikan sekitar jam 22.00, kemudian dilakukan evaluasi dosis tersebut dengan menilai kadar glukosa darah puasa keesokan harinya. Bila dengan cara seperti di atas kadar glukosa darah sepanjang hari masih tidak terkontrol, maka obat hipoglikemik oral dihentikan dan diberikan insulin saja.<sup>12</sup>

### Kesimpulan

1. Insiden DM dan komplikasi kronik akibat DM meningkat dengan pesat di seluruh dunia, termasuk di Indonesia.
2. Mekanisme terjadinya komplikasi kronik DM sangat kompleks, mencakup beberapa jalur mekanisme biokimia dan beberapa proses patobiologi.
3. Komplikasi DM diantaranya menyebabkan gangguan fungsi pendengaran seyogyanya dilakukan pemeriksaan pendengaran dengan menggunakan sarana dan cara yang non invasif di bagian THT-KL

### Daftar Pustaka :

1. Lisowska G, Namyslowski Morawski K. Early identification of hearing impairment in patient with type 1 diabetes mellitus. *Otology & neurotology* 2001; 22: 316-20

2. Austin DF, Martin DK, McMillan GP. Diabetes-Related Change in Hearing: The Laryngoscope 2009;119: 1788-96.
3. Bainbridge KE, Hofman HJ, Cowie CC. Diabetes and Hearing in the United States: Audiometric Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *Annals of Internal Medicine* 2008;149: 1-10.
4. Suyono S. Diabetes Melitus di Indonesia. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM, Setiati, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III edisi ke-5*. Jakarta: Pusat Penerbit Ilmu Penyakit Dalam FKUI;2009: 1873-79.
5. Naini AS, Fatholoolomi MR. Effect of Diabetes Mellitus on the Hearing Ability of Diabetic Patients. *Tanaffos* 2003; 2(6): 51- 8.
6. Dalton DS et al. Association of NIDDM and Hearing Loss. *Diabetes Care* 1998; 21(9): 1540-4.
7. Wareing MJ, Lalwani AK, Jackler RK. Development of the Ear In: Bayle BJ, Johnson JT. editors. *Head and Neck Surgery Otolaryngology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Company 2006. p.1870-81
8. Mills JH, Khariwala SS, Weber PC. Anatomy and Physiology of Hearing. In: Bayle BJ, Johnson JT. editors. *Head and Neck Surgery Otolaryngology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Company 2006. P. 1884-1903.
9. Moller AR. Anatomy of The Ear. In: Moller AR, editor. *Hearing : Anatomy, Physiology, and Disorder of The Auditory System*. 2<sup>nd</sup> edition. San Diego, California USA ; 2006. Page 3-17.
10. Soetirto I, Hendarmin H, Bashiruddin J. Gangguan Pendengaran (Tuli). Dalam: Soepardi EA, Iskandar N, Bashiruddin J Restuti RD, editors. *Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala dan Leher, edisi ke-6*. Jakarta: Balai Pustaka FKUI; 2007 : 10-22.
11. Purnamasari D. Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Mellitus. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM, Setiati, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III edisi ke-5*. Jakarta: Pusat Penerbit Ilmu Penyakit Dalam FKUI;2009:1880-83.
12. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia 2006.
13. Votey SR, Peters AL. Diabetes Mellitus Type 2-A Review. *Emergency Medicine, UCLA* 2008.
14. Foster DW. Diabetes Mellitus. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Fauci, Braunwald, Isselbacher et al editors. 14<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill Companies, USA,1998: 623-75.
15. Hardiman. Pencegahan Primer Penyakit Kardiovaskuler Pada Prediabetes. Surakarta 2009 : Universitas Sebelas Maret.
16. Diniz TH, Guida HL. Hearing Loss in Patients with Diabetes Mellitus. *Brazilian Journal otorhinolaryngol* 2009;75(4): 573-8.
17. Waspadji S. Komplikasi Kronik Diabetes: Mekanisme Terjadinya, Diagnosis dan Strategi Pengelolaan. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM, Setiati, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III edisi ke-5*. Jakarta: Pusat Penerbit Ilmu Penyakit Dalam FKUI;2009:1922-29.
18. Maia CA, Alberto C. Diabetes mellitus as etiological factor of hearing loss. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005;71: 208-14.
19. Sakuta H, Suzuki T, Yasuda H. Type 2 diabetes and hearing loss in personnel of the Self-Defense Forces. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007;75: 229-34.
20. Nepal MK, Rayamajhi P, Thapa N. Association of systemic diseases with sudden sensorineural hearing loss. *Journal of Institute of Medicine* 2007;29:25-28.
21. Kakarlapudi V, Sawyer R, Staecker. The Effect of Diabetes on Sensorineural Hearing Loss. *Otology and Neurotology* 2003;24: 382-86.
22. Frisina ST, Mapes F, Kim SH. Characterization of hearing loss in aged type II diabetics. *Hearing Research* 2006; 211:103-13.
23. Tan KCB, Chow WS, Metz C. Advanced Glycation End Products and Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2002; 25: 1055-59.
24. Syarifuddin, Bashiruddin J, Alviandi W. Tuli Koklea dan Tuli Retrokoklea. Dalam: Soepardi EA, Iskandar N, Bashiruddin J Restuti RD, editors. *Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala dan Leher, edisi ke-6*. Jakarta: Balai Pustaka FKUI; 2007 : 23-9.
25. Kempt DT. Otoacoustic Emission: Concepts and Origins. In Manley CA, Fay RR, Popper AN, editors. *Active Processes and Otoacoustic Emission in Hearing*, 5<sup>th</sup> ed. New York 2007. P:1-38.
26. Suwento R, Hendarmin H. Gangguan Pendengaran Pada Geriatri. Dalam: Soepardi EA, Iskandar N, Bashiruddin J, Restuti DR penyunting. *Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala Dan Leher, edisi ke 6*. Balai Penerbit FKUI;2007: h.43-5.