

**KAJIAN MASALAH PENDENGARAN  
DAN  
SARINGAN MUTASI A1555G GEN DNA MITOKONDRIA (mtDNA)  
DI KALANGAN KANAK-KANAK BERMASALAH PENDENGARAN  
JENIS SENSORINEURAL TIDAK BERSINDROMIK  
DI HOSPITAL UNIVERSITI SAINS MALAYSIA**

**CHE ISMAIL BIN CHE LAH**

**UNIVERSITI SAINS MALAYSIA  
JANUARI 2008**

**KAJIAN MASALAH PENDENGARAN  
DAN  
SARINGAN MUTASI A1555G GEN DNA MITOKONDRIA (mtDNA)  
DI KALANGAN KANAK-KANAK BERMASALAH PENDENGARAN  
JENIS SENSORINEURAL TIDAK BERSINDROMIK  
DI HOSPITAL UNIVERSITI SAINS MALAYSIA**

**oleh**

**CHE ISMAIL BIN CHE LAH**

**Tesis yang diserahkan untuk memenuhi keperluan bagi  
Ijazah Sarjana Sains (Master of Science)**

**JANUARI 2008**

**Dengan nama Allah yang Maha Pengasih, Maha Penyayang**

**DEDIKASI**

*Tesis ditujukan khas kepada isteri, Hasnawati dan anakanda yang dikasihi,  
Che Isma Nurdinie Syukriah, Che Isma Zaim Zufayri, Che Isma Fakhruddin Arrazi dan  
Ayahanda Hj Che Lah, Bonda Hjh. Sadiyah dan kaum keluarga yang sentiasa memberi  
dorongan, serta mentor-mentor yang sentiasa menunjuk jalan....*

## PENGHARGAAN

Pertamanya saya memanjatkan kesyukuran kepada Allah swt yang telah memberi kekuatan dan hidayahNya kepada saya bagi menyiapkan kajian ini.

Dikesempatan ini juga, saya ingin merakamkan setinggi penghargaan kepada;

Penyelia-penyelia kajian, Profesor Madya Dr DinSuhami Sidek, Profesor Dr Mohd Nizam Isa dan Dr Narazah Mohd Yusoff (Pengarah Pusat Genom Manusia) di atas kerjasama dan sokongan sepanjang tempoh kajian berjalan,

Rakan-rakan dan staf di Pusat Genom Manusia, USM – Md Ros, Kak Siti,, Khairani, Aziz, Sarina, Norhafiza, Sy. Izwan, Yulia, Shahril, Azam dan Kak Yah yang banyak membantu dari segi moral dan material semasa membuat kerja-kerja makmal,

Staf Jabatan dan Klinik Otorinolaringologi-HNS yang telah memberikan kerjasama yang diperlukan dalam mendapatkan sumber kajian,

Staf Bahagian Siswazah, USM yang turut memberi panduan berguna bagi penyiapan tesis,

Penaja Geran Jangka Panjang IRPA (305/PPSP/6110242), Kementerian Sains Teknologi dan Alam Sekitar, Malaysia.

Penghargaan istimewa kepada Dr Susan Kupka, University of Tubingen, Jerman yang memberi sumbangan kawalan positif untuk A1555G DNA mitokondria.

Sesungguhnya, bantuan dan kerjasama yang dihulurkan amat dihargai. Semoga hasil kajian ini akan dapat menyumbang kepada sedikit peningkatan ilmiah untuk manfaat bersama.

Terima kasih di atas segalanya....

Che Ismail b. Che Lah  
Universiti Sains Malaysia Kampus Kesihatan  
Kubang Kerian, Kelantan

## **KANDUNGAN**

<b>Kandungan</b>	<b>Muka surat</b>
<b>TAJUK</b>	
<b>DEDIKASI</b>	i
<b>PENGHARGAAN</b>	ii
<b>SENARAI KANDUNGAN</b>	iii
<b>SENARAI JADUAL</b>	ix
<b>SENARAI RAJAH</b>	x
<b>SINGKATAN</b>	xii
<b>ABSTRAK – Versi Bahasa Melayu</b>	xiii
<b>ABSTRACT – English Version</b>	xiv
<b>BAB 1        PENGENALAN</b>	1
1.1    Ulasan Kepustakaan	9
1.1.1    Sejarah masalah pendengaran pewarisan	9
1.1.2    Perkembangan pendengaran normal	10
1.1.3    Mekanisma pendengaran	11
1.1.4    Definasi masalah pendengaran	13
1.1.4(a)    Masalah pendengaran dan kepekakan	13
1.1.4(b)    Kongenital dan pewarisan	14
1.1.4(c)    Sindromik dan kecacatan genetik	14

1.1.5	Pengkelasan masalah pendengaran	14
	1.1.5(a) Masalah pendengaran konduktif	16
	1.1.5(b) Masalah pendengaran sensorineural	16
	1.1.5(c) Masalah pendengaran campuran	17
1.1.6	Faktor risiko tinggi masalah pendengaran	17
1.1.7	Genetik masalah pendengaran	20
	1.1.7(a) Epidemiologi	20
	1.1.7(b) Heterogenisiti dalam masalah pendengaran	21
	1.1.7(c) Rangkaian gen, pengasingan gen dan penyelidikan mutasi	22
	1.1.7(d) Masalah pendengaran bersindromik	23
	1.1.7(e) Masalah pendengaran tidak bersindromik	24
	1.1.7(f) Corak pewarisan	26
	1.1.7(f) i. Resesif autosomal	26
	1.1.7(f) ii. Dominan autosomal	27
	1.1.7(f)iii. Rangkaian-X	27
	1.1.7(f)iv. Pewarisan mitokondria	28
1.1.8	Genom mitokondria dan asas genetik DNA mitokondria	28
	1.1.8(a) Perbezaan di antara DNA mitokondria dan DNA nukleus	30
	1.1.8(b) Genetik mitokondria	31
	1.1.8(c) Penyakit berkaitan DNA mitokondria	32
	1.1.8(d) Mutasi mtDNA yang menyebabkan masalah pendengaran dan penyakit genetik	36
1.1.9	Mutasi mtDNA dan masalah pendengaran	37
	1.1.9(a) Masalah pendengaran bersindromik	37
	1.1.9(b) Masalah pendengaran tidak bersindromik	38
1.1.10	Hubungan kesedaran dan kaitannya dengan genetik klinikal	40
1.1.11	Teknik-teknik penyiasatan dalam kajian saringan mutasi A1555G mtDNA	41

1.1.11(a) Tindak Balas Rantaian Polimerase (PCR)	41
1.1.11(b) Teknik Polimorfisma Kapanjangan Fragment Restriksi (RFLP)	43
1.1.12 Kepentingan dan implikasi penemuan gen penyebab masalah pendengaran	45
1.1.13 Justifikasi dan kepentingan kajian	47
1.2 Objektif kajian	47
1.3 Permasalahan kajian dan hipotesis	48
<b>BAB 2 BAHAN DAN KAEDAH</b>	49
2.1 Rekabentuk kajian	49
2.2 Kriteria pemilihan	51
2.3 Saiz sampel	52
2.4 Bahan-bahan, reagen dan enzim	53
2.4.1 Larutan penimbal lisis sel darah merah (RCLB)	53
2.4.2 Larutan penimbal Sodium Tris-EDTA (STE), pH 8.2	53
2.4.3 Larutan Sodium dodecil sulfat (SDS)	53
2.4.4 Larutan 6M sodium klorida tepu (NaCl)	54
2.4.5 Larutan penimbal TE (Tris-EDTA, pH7.5)	54
2.4.6 Larutan alkohol berperingkat	54
2.4.7 Proteinase K	55
2.4.8 Reagen untuk tindak balas PCR dan RFLP	55
2.4.9 Penimbal muatan dan penanda tetangga	56
2.4.10 Bahan pewarnaan	56
2.4.11 Alat kitaran terma	56
2.4.12 Sistem elektroforesis gel (mendatar)	56
2.5 Kaedah	57
2.5.1 Penentuan masalah pendengaran dan faktor risiko tinggi	57
2.5.2 Ujian pendengaran	57
2.5.2(a) Ujian distraksi yang diubah suai	57
2.5.2(b) Ujian distraksi	58

2.5.2(c) Audiometri nada tulen (PTA)	58
2.5.2(d) <i>Play Audiometry</i>	59
2.5.2(e) Pancaran oto-akaustik (OAE)	59
2.5.2(f) <i>Brain Stem Evoked Response</i> (BSER)	60
2.6.3 Klasifikasi masalah pendengaran	61
2.6.4 Penilaian faktor risiko tinggi masalah pendengaran	62
2.6.5 Takrifan masalah pendengaran dan jenis pewarisan	62
2.6 Analisa mutasi DNA mitokondria	63
2.6.1 Tatacara pembentukan primer	63
2.6.2 Pemencilan DNA mitokondria daripada darah utuh	64
2.6.3 Penentuan kualiti dan kuantiti DNA mitokondria	66
2.6.4 Tindak balas rantaian polimerase (PCR) untuk kajian mutasi A1555G mtDNA	66
2.6.4(a) Primer-primer oligonukleotida	67
2.6.4(b) Penyediaan ‘master mix’ untuk reaksi PCR	67
2.6.5 Penyediaan 2% gel agarosa elektroforesis	70
2.6.6 Teknik Polimorfisma Kepingan Fragmen Restriksi (RFLP)	71
2.7 Analisa statistik	72
<b>BAB 3 HASIL DAN KEPUTUSAN</b>	73
3.1 Penentuan masalah pendengaran dan faktor risiko tinggi	73
3.1.1 Data demografi	73
3.1.2 Diagnosis dan umur pengesanan	77
3.1.3 Faktor risiko tinggi masalah pendengaran	80
3.1.4 Status sosio-ekonomi	82
3.1.5 Hubungan antara kumpulan pengesanan awal dan lewat dengan faktor: jantina, daerah, tahap pendengaran dan jumlah pendapatan	84
3.1.5(a) Kumpulan umur pengesanan dan jantina	84
3.1.5(b) Kumpulan umur pengesanan dan daerah	85



3.1.5(c)	Kumpulan umur pengesanan dan tahap pendengaran	87
3.1.5(d)	Kumpulan umur pengesanan dan jumlah pendapatan	89
3.1.6	Hubungan antara kumpulan pengesanan awal dan lewat dengan faktor risiko tinggi masalah pendengaran	91
3.1.6(a)	Kumpulan pengesanan dan sejarah keluarga	89
3.1.6(b)	Kumpulan pengesanan dan faktor risiko yang tidak diketahui	91
3.2	Analisa saringan mutasi A1555G DNA mitokondria	95
3.2.1	Maklumat pesakit dan diagnosis	95
3.2.2	Saringan mutasi A1555G mtDNA di kalangan kes masalah pendengaran sensorineural tidak bersindromik	99
3.2.2(a)	Pembentukan pencetus, pemencilan DNA mitokondria dan hasil PCR	99
<b>BAB 4</b>	<b>PERBINCANGAN</b>	105
4.1	Penentuan masalah pendengaran dan faktor risiko tinggi	105
4.2	Kajian saringan mutasi A1555G DNA mitokondria menggunakan teknik PCR-RFLP	123
4.3	Batasan kajian	141
4.4	Saranan kajian lanjutan	142
<b>BAB 5</b>	<b>KESIMPULAN</b>	143
<b>RUJUKAN</b>		145

## **LAMPIRAN**

Lampiran A: Soalan soal selidik

Lampiran B: Borang permohonan kajian molekular

Lampiran C: Surat penerimaan kontrol positif mutasi A1555G daripada  
Dr Susan Kupka, University of Tübingen, Germany

Lampiran D: Ujian statistik hubungan antara kumpulan pengesanan awal  
dan lewat dengan parameter kajian

Lampiran E: Senarai pembentangan saintifik

## SENARAI JADUAL

<b>No. Jadual</b>		<b>Muka surat</b>
Jadual 1.1	Klasifikasi masalah pendengaran	15
Jadual 1.2	Pencirian lokus bagi kepekakan sensorineural tidak bersindromik	25
Jadual 1.3	Gen-gen yang terlibat dalam masalah pendengaran tidak bersindromik	25
Jadual 1.4	Mutasi mtDNA yang dikaitkan dengan masalah pendengaran	35
Jadual 2.1	Pengkelasan tahap pendengaran	61
Jadual 2.2	Penyediaan <i>master mix</i> bagi tindak balas PCR	69
Jadual 3.1	Taburan umur dan jantina subjek	73
Jadual 3.2	Jenis ujian pendengaran yang dilakukan	78
Jadual 3.3	Faktor risiko tinggi masalah pendengaran	81
Jadual 3.4	Maklumat pesakit dan diagnosis	95
Jadual 3.5	Hubungan relatif dalam sejarah keluarga	98
Jadual 4.1	Frekuensi mutasi A1555G di dalam populasi kajian	125
Jadual 4.2	Frekuensi mutasi A1555G dikalangan populasi Jerman, Hungari dan Poland di Eropah	133

## SENARAI RAJAH

No. Rajah		Muka surat
Rajah 1.1	Penglibatan faktor persekitaran dan genetik terhadap masalah pendengaran kongenital	5
Rajah 1.2	Struktur anatomi telinga manusia	12
Rajah 1.3	Peta DNA mitokondria manusia	29
Rajah 1.4	Manifestasi klinikal akibat mutasi mitokondria	34
Rajah 1.5	Jujukan A1555G pada gen 12s rRNA	39
Rajah 1.6	Kaedah PCR-RFLP. Peta dan lokasi tapak restriksi <i>BsmAI</i> yang spesifik kepada A1555G mtDNA	44
Rajah 2.1	Carta aliran metodologi kajian	50
Rajah 3.1	Taburan kes mengikut daerah di Kelantan	74
Rajah 3.2	Sumber rujukan bagi kanak-kanak bermasalah pendengaran	76
Rajah 3.3	Taburan umur semasa pengesanan masalah pendengaran	77
Rajah 3.4	Tahap masalah pendengaran	79
Rajah 3.5	Jumlah isi rumah setiap keluarga kajian (peratus)	82
Rajah 3.6	Pecahan jumlah pendapatan keluarga	83
Rajah 3.7	Taburan daerah mengikut kumpulan pengesanan	86
Rajah 3.8	Tahap pendengaran mengikut kumpulan pengesanan	88
Rajah 3.9	Jumlah pendapatan keluarga mengikut kumpulan pengesanan	90
Rajah 3.10	Jumlah subjek mengikut kumpulan pengesanan berdasarkan sejarah keluarga	92
Rajah 3.11	Jumlah subjek mengikut kumpulan pengesanan berdasarkan faktor yang tidak diketahui	94
Rajah 3.12	PCR hasil DNA mitokondria	100
Rajah 3.13	Analisa mutasi menggunakan kaedah PCR-RFLP (normal)	101

Rajah 3.14	Hasil elektroforesis gel agarose daripada produk PCR-RFLP (Mutasi)	102
Rajah 3.15	Hasil ujian Audiometri Nada Tulen (PTA)	104

## SINGKATAN

ABR	Auditory Brain-stem Response ( <i>Tindakbalas Auditori Batang Otak</i> )
BSER	Brain-stem Evoked Response
C.I 95%	Confident Interval 95% ( <i>Selang Keyakinan 95 %</i> )
dB	Decibel
mtDNA	mitochondrial DNA
NSHL	Nonsyndromic Sensorinural Hearing Loss ( <i>Masalah Pendengaran Jenis Sensorinural</i> )
OAE	Otoacoustic Emissions ( <i>Pancaran Otoakoustik</i> )
O.R	Odd Ratio ( <i>Nisbah Odd</i> )
PTA	Pure Tone Audiometry ( <i>Audiometri Nada Tulen</i> )
PCR	Polymerase Chains Reaction ( <i>Tindak Balas Rangkaian Polimerase</i> )
RCLB	Red Cell Lysis Buffer ( <i>Penimbal Lisis Sel Darah Merah</i> )
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism ( <i>Polimorfisma Kepanjangkan Fragmen Restriksi</i> )
SPSS	Statistical Package for Social Sciences

## ABSTRAK

Penyelidikan ini dijalankan terutamanya melakukan saringan mutasi A1555G DNA mitokondria (mtDNA) di kalangan kanak-kanak bermasalah pendengaran jenis sensorineural tidak bersindromik di Hospital Universiti Sains Malaysia, Kelantan. Seramai 75 subjek kanak-kanak yang bermasalah pendengaran yang mendapatkan pemeriksaan lanjut di Klinik Otorinolarongologi-HNS, HUSM dikenalpasti faktor-faktor risiko yang mungkin dan umur pendiagnosaannya. Maklumat ini dilakukan bagi mendapatkan data dasar mengenai faktor-faktor yang mungkin menyebabkan kanak-kanak tersebut lewat didiagnosis. Sampel kajian dibahagikan kepada dua kumpulan umur iaitu pengesanan awal ( $\leq 3$  tahun) dan pengesanan lewat ( $> 3$  tahun). Analisa statistik dilakukan menggunakan ujian *Univariate Simple Regression* bagi menentukan kemungkinan terdapat perkaitan yang bererti antara kumpulan umur pengesanan dan parameter kajian seperti faktor demografi, sosio-ekonomi, dan faktor-faktor etiologi. Hasil kajian menunjukkan purata umur pendiagnosaan yang dicerap ialah 54 bulan, berbanding tempoh kritikal perkembangan bahasa dan pertuturan ialah antara 0-36 bulan. Kelewatan pendiagnosaan boleh membawa kesan yang lebih besar terhadap program rehabilitasi seterusnya. Selain itu terdapat kemungkinan perkaitan yang bererti diantara umur pendiagnosaan dan subjek yang positif kepada sejarah keluarga (CI 95%,  $p < 0.05$ , OR=0.263). Didapati, faktor demografi dan status ekonomi tidak menunjukkan sumbangan yang signifikan kepada kelewatan mendiagnosis masalah pendengaran. Sementara itu, analisa mutasi A1555G mtDNA dilakukan melalui teknik Tindak Balas Rangkaian Polimerase-Polimorfisma Kepingan Restriksi (PCR-RFLP) menggunakan pasangan pencetus spesifik pada nukleotida 1555 mtDNA. DNA mitokondria daripada 75 subjek bermasalah pendengaran dan 75 subjek kawalan diekstrak melalui kaedah bergaram yang diubahsuai. Dikalangan 150 sampel kajian, mutasi A1555G telah dikesan di dalam satu sampel pesakit (1/75) dan satu di dalam sampel kawalan (1/75). Kajian ini menunjukkan frekuensi mutasi A1555G di kalangan pesakit bermasalah pendengaran jenis sensorineural tidak bersindromik di Hospital USM dan populasi normal adalah serupa iaitu 1.3 peratus.

**HEARING IMPAIRMENT IN CHILDREN AND  
A1555G MITOCHONDRIAL DNA (mtDNA) GENE MUTATION SCREENING  
IN NON-SYNDROMIC SENSORINEURAL DEAFNESS  
IN HOSPITAL UNIVERSITI SAINS MALAYSIA**

**ABSTRACT**

The main aim of the study was to screen for A1555G mitochondrial DNA mutation (mtDNA) among children with nonsyndromic sensorineural deafness at the Hospital Universiti Sains Malaysia. A total of 75 children with hearing impairment on follow-up the in Otorhinolaryngology-HNS Clinic, Hospital USM were selected. Data on the high risk factors and age at diagnosis were obtained. Subjects then were divided into either early detection ( $\leq 3$  years old) or late detection ( $> 3$  years old). Statistical analysis using Univariate Simple Logistic Regression was used to determine any significant relationship between age of diagnosis and other parameters such as aetiology, demographic and socio economic status. The average age of diagnosis is 54 months. There was a possible significant relationship between age of diagnosis and subjects with positive family history (OR=0.263, CI 95%,  $p<0.05$ ). Generally the age of diagnosis was considerably late compared to the critical age for development of speech and language. This could effect the effectiveness of the rehabilitation program. The A1555G mtDNA mutation detection was performed using Polimerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) technique with paired specific primer for nucleotide 1555 mtDNA. DNA mitochondrial from 75 subjects and 75 controls were extracted through salting-out procedure. Among the 150 samples analysed, mutation analysis using PCR-RFLP technique had identified A1555G mtDNA mutation in one patient (1/75) and another one among the normal control subject (1/75). Our findings showed that the frequency of this A1555G mutation in non syndromic sensorineural hearing loss patients and normal population was 1.3% respectively.



**BAB 1:**  
**PENGENALAN**

## **BAB 1.       PENGENALAN**

Masalah pendengaran merupakan sesuatu kecacatan saraf yang paling kerap berlaku di dalam suatu populasi manusia. Pertubuhan Kesihatan Sedunia (WHO) menganggarkan hampir 250 juta penduduk dunia mengalami masalah pendengaran (World Health Organisation, 1999). Kejadian masalah pendengaran kongenital dianggarkan seramai 1 hingga 3 orang di dalam setiap 1000 kelahiran. Kira-kira 50 peratus daripada kes berkenaan disebabkan oleh faktor genetik atau pendedahan kepada faktor persekitaran yang lain (Morton, 1991). Di Amerika Syarikat, masalah pendengaran kongenital terjadi 3 kali ganda lebih kerap daripada Sindrom Down, enam kali ganda lebih tinggi daripada penyakit *spina bifida* dan lebih 50 kali lebih tinggi daripada masalah *phenylketonuria* (Richard *et al.*, 2005). Laporan “Asia-Pacific Congress on Deafness” di Beijing, China pada 1988 menunjukkan terdapat 24 juta daripada 1.2 bilion penduduk negara itu mengalami masalah pendengaran (Prasansuk, 2000). Disamping itu, daripada 1.5 juta kanak-kanak sekolah pendidikan khas di China, kira-kira 50 peratus adalah dilahirkan pekak secara kongenital. Di Malaysia, tiada data rasmi yang diterbitkan mengenai insiden sebenar masalah pendengaran di kalangan kanak-kanak. Berdasarkan jumlah penduduk Malaysia seramai 23.8 juta orang pada tahun 2002, anggaran menunjukkan 840 bayi yang bermasalah pendengaran akan dilahirkan pada setiap tahun (ESCAP, 2002).

Sebanyak 70 peratus kes kepekakan kongenital yang dikaitkan dengan faktor genetik diklasifikasikan sebagai tidak bersindromik, sementara dalam 30 peratus lagi dikelaskan sebagai kepekakan bersindromik yang boleh didiagnosa secara klinikal dalam

satu atau lebih 400 bentuk sindrom berkaitan (Barbara *et al.*, 2001). Patologi sistem auditori sangat berbeza di kalangan individu yang mengalami masalah pendengaran dan ini termasuklah jenis sensorineural, konduktif atau kedua-duanya, samada unilateral atau bilateral, simetri atau tidak bersimetri dan progresif atau stabil.

Aspek umur kanak-kanak yang mengalami masalah pendengaran dan umur semasa pengesanan merupakan perkara yang penting dan serius dalam mempengaruhi perkembangan kemahiran bertutur-berbahasa, kognitif dan psikososial. Apabila semakin lewat masalah pendengaran kongenital didiagnosa, maka semakin besarlah potensi kanak-kanak tersebut mengalami kelewatan perkembangan kemahiran tersebut (McFarlan & Simmons, 1983). Oleh itu, adalah amat penting untuk menentukan perkaitan di antara umur pengesanan dan faktor yang mungkin mempengaruhinya seperti jantina, tahap pendengaran, status sosio-ekonomi dan kemudahan rujukan audiologi. Sebagai contoh, kajian di Jerman menunjukkan terdapat hubungan yang rapat diantara umur pengesanan dan tahap pendengaran di dalam populasi kanak-kanak yang bermasalah pendengaran (Finckh-Kramer *et al.*, 1998). Negeri Kelantan, dengan kadar kemiskinan sebanyak 19.2 peratus dan pendapatan purata isi rumah sebanyak RM 1,249.00 (Rancangan Malaysia ke 7, 1997), mungkin dapat memberikan maklumat yang dapat mengaitkan status sosio ekonomi dan tahap umur pengesanan.

Kefahaman tentang teknik pendiagnosaan yang pelbagai dalam menangani kecacatan pendengaran di kalangan kanak-kanak adalah sangat bersangkutan dengan pengetahuan tentang etiologi bagi masalah pendengaran. Ini penting kerana pertamanya, insiden masalah pendengaran ini mungkin menurun disebabkan oleh rawatan ke atas

penyakit yang berkaitan dengannya. Keduanya, aspek sensitiviti alatan diagnostik boleh ditingkatkan bagi tujuan pendiagnosaan awal faktor yang berkaitan dengan masalah pendengaran. Seterusnya ini akan menyumbang kepada pemakaian alat pendengaran dan memulakan proses pemulihan pada peringkat awal yang amat penting bagi perkembangan pendengaran dan pertuturan kanak-kanak.

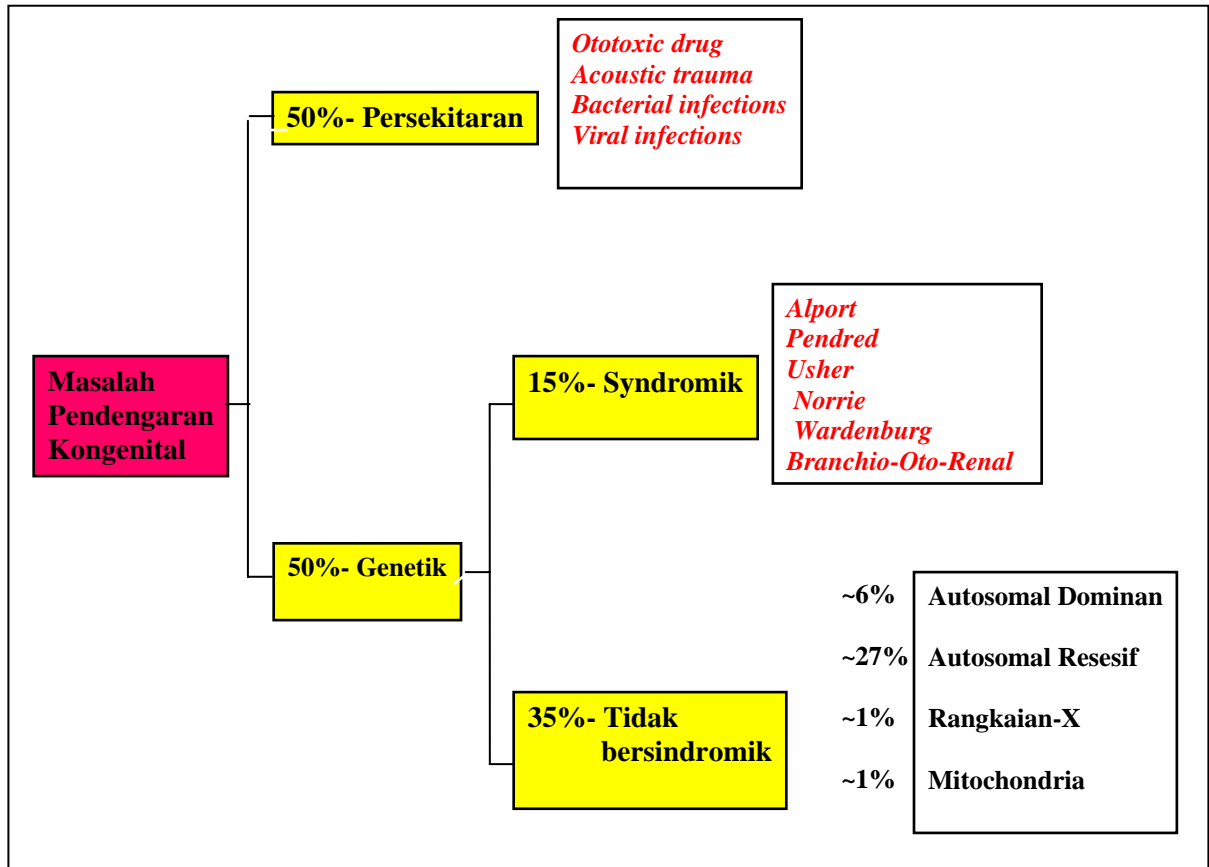
Keupayaan untuk mengumpul maklumat dari bunyi berkembang dengan cepatnya semasa setahun pertama kehidupan bayi. Potensi penuh perkembangan kemahiran ini kemudiannya berlangsung dengan perlahan sehingga mencapai umur 5 tahun. Kajian oleh Breir & Gray (1993) menunjukkan kanak-kanak yang mengalami atresia unilateral pada telinga luar berupaya menunjukkan perkembangan proses pertuturan di dalam persekitaran yang bising selepas pembedahan bagi rawatan atresia tersebut. Sebaliknya, kanak-kanak yang mengalami masalah pendengaran konduktif semasa di dalam kandungan menunjukkan keabnormalan auditori yang berpanjangan setelah menjalani pemeriksaan ABR pada umur 5 hingga 7 tahun, walaupun pemeriksaan ABR pada kali pertama menunjukkan pendengaran normal (Gunnarson & Finitzo, 1991). Penemuan ini menunjukkan kepentingan pengesanan dan rehabilitasi awal kanak-kanak yang mengalami masalah pendengaran kongenital.

Patologi sistem auditori masalah pendengaran tidak bersindromik (NSHL) juga boleh terjadi dalam pelbagai bentuk, tetapi kebanyakan kecacatan adalah jenis sensorineural. NSHL kongenital biasanya dibahagikan oleh beberapa mod pewarisan, dengan kira-kira 77 peratus daripada NSHL adalah resesif autosomal, 22 peratus dominant autosomal dan 1 peratus adalah rangkaian-X (Rajah 1.1). Suatu mod

pewarisan resesif dalam NSHL iaitu yang disebabkan pewarisan mitokondria dianggarkan 1 hingga 2 peratus sahaja, tetapi peratusan ini kemungkinan terjadi dalam jumlah yang lebih tinggi dalam populasi tertentu sehingga boleh mencapai antara 10-20 peratus (Usami *et al.*, 2000). Secara am, individu yang mengalami NSHL resesif autosomal mempunyai kepekakan pada peringkat pra bahasa, sementara mutasi dominan menjurus kepada fenotip yang pelbagai.

Lebih daripada 90 peratus kanak-kanak yang mengalami kepekakan jenis NSHL resesif autosomal dilahirkan oleh ibu bapa yang mempunyai pendengaran normal, sementara baki 10 peratus lagi atau kurang dilahirkan oleh ibu bapa yang pekak (*Smith et al.*, 2005)

Semenjak 5 tahun lepas, suatu pencapaian yang memberangsangkan telah dibuat oleh penyelidik dalam mengenalpasti lokus baru dan seterusnya mengklonkan gen-gen baru bagi masalah pendengaran. Sehingga mutakhir ini, sekurang-kurangnya 77 lokus bagi NSHL telah dipetakan, yang merangkumi 40 lokus dominan autosomal, 30 lokus resesif autosomal dan 7 lokus rangkaian-X. Sehingga Julai 2001, sebanyak 50 gen auditori telah dikenalpasti dan diujukkan meliputi 14 gen dominant autosomal, 9 gen untuk resesif autosomal, 2 gen untuk rangkaian-X, 5 gen mitokondria dan sekurang-kurangnya 31 gen untuk masalah pendengaran bersindromik (ACMG statement, 2002).



Rajah 1.1. Penglibatan faktor persekitaran dan genetik terhadap masalah pendengaran kongenital. Diadaptasi daripada Smith *et al.*, 2005.

Selain daripada DNA nukleus yang berjumlah 3 bilion pasangan bes (pb), setiap sel manusia mempunyai tambahan beberapa kali ganda salinan DNA ganda dua dalam setiap mitokondrion iaitu genom DNA mitokondria (mtDNA). Walaupun mtDNA hanya menyumbang kurang daripada satu peratus kepada keseluruhan kandungan asid nukleik selular, namun ia mempunyai asas yang penting kepada fungsi setiap tisu manusia.

mtDNA digambarkan sebagai kromosom ke 24 dan ia merupakan genom DNA pertama yang berjaya diujukkan di dalam manusia (Scheffler, 2001).

Jujukan lengkap pertama mtDNA manusia telah terbitkan pada 1981 oleh Journal Nature (Anderson *et al.*, 1981). Hanya kurang daripada satu dekad kemudian, patogenetik pertama mutasi mtDNA telah dikenalpasti pada manusia. Semenjak itu, lebih 100 mutasi jenis penyusunan semula dan 50 mutasi titik yang berlainan telah dikaitkan dengan penyakit manusia telah dikesan. Hasilnya perubahan mitokondria telah berkembang pesat meliputi pelbagai cabang disiplin perubatan dan di jangka memberi impak yang penting dalam abad baru ini.

Setiap molekul mtDNA mengandungi gen penkodan-poliipeptida dan 24 gen RNA yang terlibat dalam sintesis protein intramitokondria. Poliipeptida yang disintesis daripada 13 gen mtDNA berinteraksi dengan lebih daripada 60 poliipeptida penkodan-nuklear untuk membentuk rantaian respiratori mitokondria yang penting untuk metabolisme aerobik selular. mtDNA juga mengkodkan dua ribosomal RNA (rRNA) dan 22 pemindah RNA (tRNA). mtDNA yang berkaitan dengan penyakit dipindahkan kepada kedua-dua jantina manusia hanya melalui laluan maternal (Chinnery & Turnbull, 1999).

Beberapa sindrom termasuk masalah pendengaran telah dikaitkan dengan mutasi pada mtDNA. Penemuan pertama bagi kepekakan yang diakibatkan oleh mtDNA ditemui pada 1992 melalui kajian ke atas keluarga Arab-Israel yang mengalami masalah pendengaran (Prezant *et. al*, 1993). Dalam keluarga ini, analisa genetik menunjukkan

penglibatan sekurang-kurangnya dua mutasi iaitu satu mutasi mitokondria dan satu mutasi resesif autosomal. Mutasi homoplasmik A1555G telah dikesan dalam gen 12S rRNA mitokondria dalam individu pekak. Kebanyakan individu yang membawa mutasi A1555G telah mengalami masalah pendengaran tahap sangat teruk semasa bayi, sedikit yang mengalaminya pada usia kanak-kanak dan sebahagiannya mempunyai pendengaran normal. Mutasi ini juga telah di kenalpasti dalam beberapa keluarga yang disebabkan oleh kepekakan warisan maternal yang dikaitkan dengan pendedahan kepada antibiotik aminoglikosida.

Semenjak itu, beberapa kajian telah melaporkan penemuan mutasi A1555G dalam subjek pekak yang terdedah kepada aminoglikosida. Walaubagaimanapun, kajian ke atas individu pekak berbangsa Sepanyol menyatakan insiden yang tinggi iaitu sehingga 25 peratus kejadian mutasi A1555G di kalangan keluarga yang mengalami masalah pendengaran jenis sensorineural. Kebanyakannya tidak terdedah kepada pengambilan aminoglikosida (El-Schahawi *et al.*, 1997).

Namun, kajian terkini oleh Usami *et al.*, (2000) ke atas populasi di Jepun menunjukkan bahawa 10 peratus daripada individu pekak tanpa sejarah pengambilan atau rawatan aminoglikosida merupakan pembawa bagi mutasi A1555G mtDNA. Mutasi ini memberi kesan kepada nukleotida analogous pada gen 12S rRNA mitokondria. Tidak seperti gen 12S rRNA normal, gen 12S termutasi membentuk ikatan dengan aminoglikosida dengan afiniti yang kuat. Sehingga kini, mekanisme sebenar yang menyebabkan mutasi A1555G mtDNA bagi masalah pendengaran dikalangan individu



yang terlibat, terutamanya di dalam aspek kejadian dan tahap keterukan yang pelbagai masih tidak diketahui dengan jelas (Christine *et al.*, 2001).

Genetik mtDNA berbeza daripada gen-gen nukleus dalam banyak segi. MtDNA mengandungi lebih banyak maklumat berbanding DNA nuklear kerana jika dibandingkan dengan nuklear DNA, mtDNA mengandungi jumlah intron yang kurang dan tidak mempunyai jujukan panjang yang tidak dikodkan. Oleh sebab itu, mtDNA telah menjadi tumpuan di kalangan penyelidik sebagai penanda molekul yang paling baik untuk mengetahui mutasi yang menyebabkan penyakit manusia. Fliss *et al.* (2000), telah menjalankan kajian ke atas beberapa jenis barah menggunakan cairan badan manusia seperti darah dan air kencing. Keputusan beliau menunjukkan bahawa mutasi mtDNA adalah 19–220 kali ganda lebih tinggi berbanding mutasi gen p53 DNA nuklear.

Pengetahuan mengenai gen-gen tersebut dan hasil proteinnya telah merevolusikan pengetahuan kita mengenai proses peringkat molekular yang terlibat dalam pendengaran dan meningkatkan lagi pemahaman tentang bagaimana gangguan proses ini boleh menjurus kepada masalah pendengaran. Dengan pengetahuan ini, terdapat kemungkinan yang membolehkan aktiviti terapi mutasi-spesifik dilakukan bagi melambatkan atau menghalang bentuk tertentu kepekakan yang disebabkan faktor genetik. Antaranya mengadakan kaunseling bagi mengelakkan pengambilan aminoglikosida bagi mutasi spesifik yang disebabkan oleh mutasi mitokondria (ACMG statement, 2002).

## **1.1 ULASAN KEPUSTAKAAN**

### **1.1.1 Sejarah masalah pendengaran pewarisan**

Semenjak beberapa abad lamanya, ahli sains telah membuat catatan bahawa kepekakan kongenital pada seorang kanak-kanak akan menyebabkan kepekakan kepada adik-beradiknya yang lain. Bagaimanapun, penyelidikan berkaitan kepekakan pewarisan tidak dijalankan sehinggalah kepada pertengahan abad ke 19.

Pendokumentasian berkaitan kepentingan faktor pewarisan dalam masalah pendengaran telah bermula sejak abad ke 16 lagi. Menurut Goldstein (1933), penulis terawal yang mengenalpasti suatu bentuk kepekakan dari aspek pewarisan ialah Johannes Schenck (1531-1598) yang mencatatkan sebuah keluarga yang mempunyai beberapa anak yang dilahirkan pekak. Dalam tahun 1621, cadangan seorang ahli fizik Poulus Zacchias (1584-1659) agar orang pekak tidak berkahwin kerana terdapat bukti bahawa anak yang dilahirkan juga akan mengalami kepekakan menunjukkan kepentingan pewarisan dalam kepekakan (Keats and Berlin, 1999). Reardon (1990) pula merujuk kepada Sir William Wilde (1815-1876) yang memberi perhatian kepada masalah kepekakan yang disebabkan oleh corak pewarisan yang berlainan iaitu perkahwinan diantara saudara yang mempunyai pertalian darah sebagai suatu faktor yang penting. Ketika itu, ramai kaum lelaki yang mengalami kepekakan kongenital. Seterusnya Konigsmark (1969) menjalankan kajian yang komprehensif mengenai pewarisan masalah pendengaran, terutamanya dari aspek fenotip dan kelainan genetik.

### **1.1.2 Perkembangan pendengaran normal**

Seperti kekurangan rangsangan penglihatan semasa tempoh kritikal telah menghalang perkembangan organ penglihatan, kekurangan rangsangan stimulasi pendengaran juga akan memberi kesan kepada perkembangan saraf pendengaran. Sebagai contoh, ujikaji ke atas tikus yang dipekakkan semasa lahir menunjukkan penurunan saiz nukleus koklea yang nyata (Tierney *et al.*, 1997).

Perkembangan pendengaran normal merupakan proses yang bermula pada minggu ke 16 hingga minggu ke 20 gestasi dengan perkembangan sel-sel neuron di dalam laluan auditori batang otak (Sininger *et al.*, 1999). Pada minggu ke 28 gestasi, refleks motor akustik terjadi dan tindak balas auditori batang otak (ABR) dapat dirakamkan. Pada tempoh tersebut, janin telah dapat membezakan frekuensi dan keamatan bunyi yang berlainan, walaupun pada ketika itu, bahagian kortek auditori hanya separuh daripada ketebalan pada orang dewasa. Pendengaran ini akan berkembang dan menjadi sempurna selama masa kehamilan.

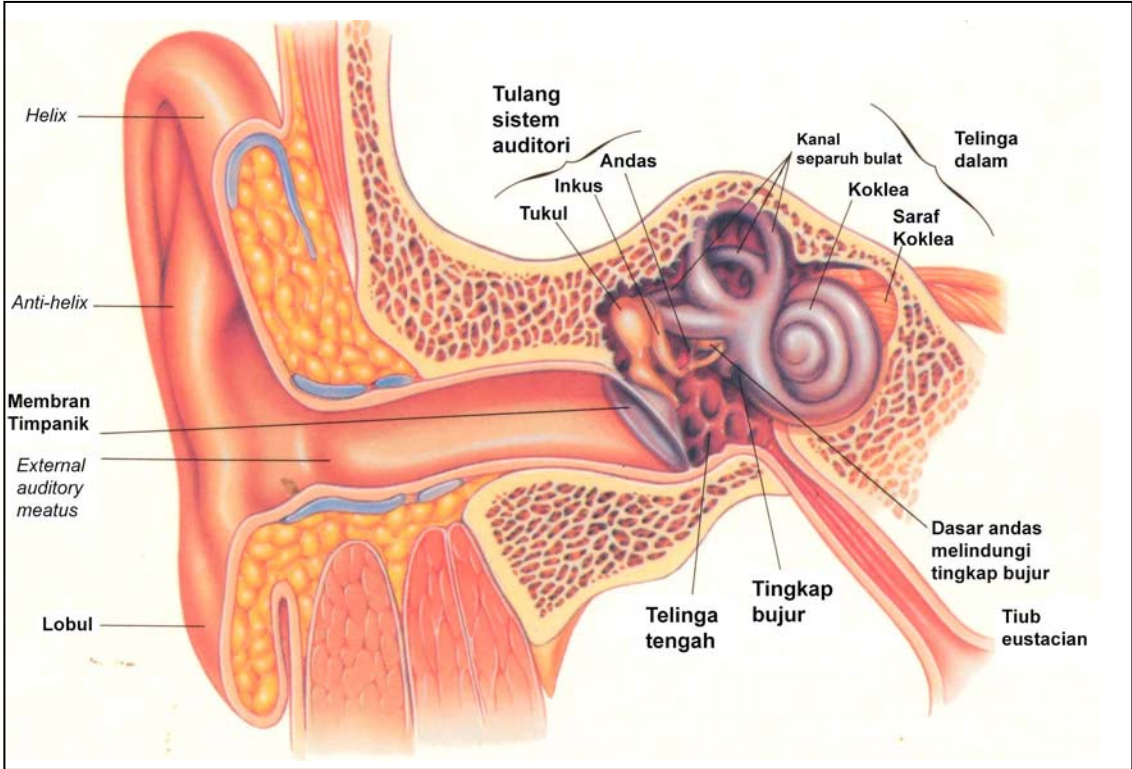
Selepas dilahirkan, corak laminar mula berkembang pada umur 4 bulan. Bayi yang berumur 6 bulan sudah mula belajar membezakan bunyi pertuturan yang digunakan disekeliling mereka daripada bunyi pertuturan bahasa-bahasa lain (Olsho *et al.*, 1987). Pada umur 12-18 bulan, kata-kata akan mula terbentuk dari celotehan dan bayi mampu menggunakan sekitar 20 kata dan memahami sekitar 50 kata.

### 1.1.3 Mekanisma pendengaran

Sistem pendengaran terdiri daripada tiga bahagian anatomi iaitu telinga luar, telinga tengah dan telinga dalam (Rajah 1.2). Gelombang bunyi yang mengenai bahagian kepala akan dikumpulkan oleh telinga luar (aurikel) dan disalurkan kepada membran timpanik melalui saluran telinga luar (duktus akustik). Getaran pada membran timpanik yang disebabkan oleh bunyi gelombang udara akan dipindahkan melalui telinga tengah (ruang timpanik) kepada telinga dalam oleh rangkaian tiga tulang yang boleh gerak. Tulang sistem pendengaran tersebut ialah osikel yang mengandungi tulang tukul yang disambungkan kepada timpanik membran; tulang andas yang dasarnya bersentuhan pada bahagian basal kepada tingkap bujur pada vestibular, dan tulang inkus yang terletak di antara tulang tukul dan tulang andas dan bersambungan dengan kedua-duanya. Getaran suara pada membran timpanik digerakkan melalui pergerakan mekanikal seperti piston pada osikel menuju kepada dasar tulang andas, yang bergerak 'keluar dan masuk' pada bahagian vestibular di tingkap bujur (Willems, 2000).

Bahagian telinga dalam meregulasi dua sistem sensori iaitu sistem auditori untuk pendengaran dan sistem vestibular untuk orientasi spatial dan keseimbangan. Telinga dalam terdiri daripada bahagian *labyrinth* yang bertulang (*bony labyrinth*) dan bermembran (*membranous labyrinth*). *Labyrinth* terisi dengan cairan yang dikenali sebagai cecair perilimfa dan endolimfa dan mengandungi tiga ruang utama iaitu vestibular, koklea dan kanal separuh bulatan. Koklea berfungsi untuk memproses isyarat auditori, di mana deria keseimbangan kita bergantung kepada komponen vestibular yang mengandungi tiga kanal separuh bulatan yang bertindakbalas kepada pergerakan

pemusingan dan bagian *utricle* dan *sacculus* yang bertindakbalas kepada pergerakan linear.



Rajah 1.2. Struktur anatomi telinga manusia (Willems, 2000)

#### 1.1.4 Definisi masalah pendengaran

American National Standards Institute mentakrifkan masalah pendengaran sebagai perbezaan keupayaan individu untuk mengesan suatu bunyi berbanding dengan piawai yang ditetapkan. Nilai audiometrik desibel sifar (0 dB) adalah nilai tahap pendengaran yang merujuk kepada pengesanan purata bunyi dalam nilai isyarat suatu frekuensi, seperti 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz dan sebagainya. Amnya, seseorang individu dikatakan mempunyai pendengaran yang normal jika keupayaannya untuk mengesan bunyi adalah diantara 0 dan 15 ke 20 dB tahap masalah pendengaran (dB HL) (Grundfast *et al.*, 2000).

##### 1.1.4(a) Masalah pendengaran atau kepekakan

Kedua-dua istilah ini kadangkala digunakan secara saling bertukaran diantaranya. Kebanyakan penulis mengambil pendapat bahawa masalah pendengaran merujuk kepada individu yang mempunyai kekurangan di dalam sistem auditori, samada jenis ringan, sederhana atau teruk tetapi individu tersebut pada amnya berpotensi menggunakan pertuturan sebagai cara utamanya untuk berkomunikasi. Kepekakan pula merujuk kepada individu yang hilang pendengaran sepenuhnya dan kebanyakannya menggunakan bahasa isyarat sebagai kaedah utama untuk berkomunikasi (Grundfast *et al.*, 2000). Walaubagaimanapun, dalam era implan koklea ini, semua jenis kepekakan yang dialami oleh seseorang berpotensi untuk bertutur dengan syarat rehabilitasi dilakukan pada peringkat awal.

#### 1.1.4(b) Kongenital dan pewarisan

Kongenital bermakna hadir semasa kelahiran, sementara pewarisan bermaksud sebab yang diakibatkan oleh kesan atau pengungkapan gen. Masalah pendengaran kongenital mungkin disebabkan oleh mutasi genetik atau proses patologi yang berlaku semasa mengandung atau kelahiran. Sementara masalah pendengaran pewarisan terjadi hasil daripada mutasi genetik dan boleh ditunjukkan semasa kelahiran atau berlaku dikemudian hari dengan peningkatan umur (Grundfast *et al.*, 2000).

#### 1.1.4(c) Sindromik dan kecacatan genetik

Sindromik digunakan untuk menerangkan variasi yang diperhatikan pada anatomi manusia dan fungsi biologi. Masalah pendengaran bersindromik merujuk kepada masalah pendengaran atau kepekakan yang hadir bersama dengan satu atau lebih ciri klinikal lain dan boleh diperturunkan atau diwarisi oleh ahli keluarga yang lain (Grundfast *et al.*, 2000). Contoh penyakit yang berkaitan ialah seperti sindrom Waardenburg, sindrom Usher, sindrom Pendred, sindrom Down's, sindrom Alport dan sebagainya.

### **1.1.5 Pengelasan masalah pendengaran**

Masalah pendengaran boleh diklasifikasikan sebagai kesan genetik atau bukan genetik, pralingual atau poslingual dan bersindromik atau tidak bersindromik (Jadual

1.1). Masalah pendengaran boleh disebabkan oleh faktor persekitaran, termasuk jangkitan sebelum lahir, trauma akustik atau serebral yang memberi kesan kepada koklea, atau ubatan ototoksik seperti antibiotik aminoglikosida. Ia boleh juga disebabkan oleh faktor genetik yang terjadi daripada mutasi dalam gen tunggal (bentuk monogenetik) atau daripada kombinasi mutasi pada gen yang berlainan dan faktor-faktor persekitaran (berbilang faktor). Masalah pendengaran boleh bermula sebelum perolehan bahasa pertuturan (*prelingual*) atau selepas perolehan bahasa pertuturan (*postlingual*). Kebanyakan bentuk pralingual berlaku sewaktu kelahiran (*congenital*), tetapi sebahagiannya bermula seawal peringkat bayi sebelum kebolehan menguasai bahasa. Dalam kebanyakan kes, masalah pendengaran pralingual adalah jenis teruk tapi stabil. Kira-kira 50 peratus daripada kes hilang pendengaran tersebut disebabkan oleh bentuk monogenetik, manakala faktor perinatal dan jangkitan bayi atau trauma meliputi separuh lagi peratusannya (Willems, 2000).

Jadual 1.1. Klasifikasi masalah pendengaran

<b>Kriteria</b>	<b>Subkategori</b>
Penyebab	Genetik (monogenetik atau berbilang faktor)
	Bukan genetik
	Bersindromik
	Tidak bersindromik
Peringkat kejadian	Pralingual
	Poslingual
Jenis	Konduktif
	Sensorineural
	Campuran



Terdapat tiga jenis masalah pendengaran yang berlainan iaitu, konduktif, sensorineural dan campuran kedua-duanya.

#### 1.1.5(a) Masalah pendengaran konduktif

Ia sangat kerap berlaku di kalangan kanak-kanak yang biasanya terjadi akibat penghasilan cairan dibelakang membran timpanik. Masalah pendengaran jenis ini kadangkala berfluktuasi, bergantung kepada tahap dan aras cairan tersebut. Antibiotik atau pembedahan kecil merupakan jenis rawatan yang biasa digunakan untuk merawat masalah pendengaran jenis ini. Bayi yang dilahirkan mungkin juga mengalami masalah pendengaran konduktif untuk sementara disebabkan oleh cebisan kotoran atau cairan yang dikeluarkan dari dalam telinga semasa proses kelahiran.

Satu bentuk masalah pendengaran konduktif yang lain ialah disebabkan oleh keabnormalan telinga luar atau telinga tengah. Rawatan yang sesuai untuk masalah ini ialah menggunakan alat bantu pendengaran khas konduktif tulang.

#### 1.1.5(b) Masalah pendengaran sensorineural

Ia merupakan masalah pendengaran kekal yang disebabkan oleh kerosakan atau kegagalan fungsi bahagian telinga tengah (koklea) atau saraf organ pendengaran dan jarang sekali melibatkan auditori kortek di bahagian otak. Sebahagian besar masalah ini disebabkan oleh kerosakan spesifik pada koklea iaitu sel rereambut luar atau sel rereambut dalam atau kedua-dua sekali.

Kadangkala, masalah pendengaran jenis sensorineural boleh dikenal pasti oleh faktor yang spesifik tetapi tidak diketahui sebabnya. Rawatan rehabilitasi menggunakan alat bantu pendengaran atau pacakan koklea merupakan kaedah rawatan yang paling baik.

#### 1.1.5(c) Masalah pendengaran campuran

Jenis masalah pendengaran ini disebabkan oleh gabungan masalah pendengaran konduktif dan sensorineural.

#### **1.1.6 Faktor risiko tinggi masalah pendengaran**

Faktor risiko tinggi masalah pendengaran merupakan penyakit atau kejadian perubatan yang telah diketahui dapat dikaitkan dengan masalah pendengaran melalui kerosakan pada struktur organ pendengaran dan gangguan kepada perkembangannya. Sejak tahun 1972, Joint Committe on Infant Hearing Screening (JCIH) telah menyenaraikan petunjuk bagi beberapa faktor spesifik yang berkait rapat dengan masalah pendengaran dan faktor berkenaan telah dinilai untuk pengesahan (JCIH, 2000). Faktor risiko tinggi yang ditetapkan bagi tujuan program penyaringan pendengaran bayi ialah:

1. Sejarah ahli keluarga yang mempunyai masalah pendengaran
2. Jangkitan kongenital semasa mengandung (seperti TORCHES; singkatan kepada Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegallovirus, Herpes dan Syphilis)
3. Keabnormalan anatomi di kepala dan leher (seperti keabnormalan yang berkaitan dengan sindrom kraniofasial, rekahan bibir dan kecacatan pada pinna)
4. Berat badan semasa lahir kurang daripada 1.5 kilogram
5. Hiperbilirubinaemia pada tahap yang memerlukan transfusi darah
6. Pengambilan ubatan ototoksik melebihi 5 hari
7. Jangkitan bakterial meningitis terutamanya yang disebabkan oleh *Haemophilus influenza*
8. Mengalami asphyxia yang teruk dengan pH arteri kurang daripada 7.5 yang mungkin membawa kepada koma.
9. Ventilasi oksigen lebih 10 hari
10. Lain-lain sindrom yang berkaitan dengan kepekakan

Adalah penting untuk menyiasat dan mengetahui faktor risiko tinggi yang mengakibatkan masalah pendengaran. Pertanyaan yang spesifik sepatutnya dibuat untuk mendapatkan maklumat sejarah keluarga yang mengalami masalah pendengaran yang terdiri daripada adik beradik atau waris terdekat, hubungan pertalian darah di antara ibu dan bapa dan kaum etnik asal kerana sebahagian masalah pendengaran berkaitan genetik boleh terjadi dikalangan kumpulan etnik yang khusus (Kenneson *et al.*, 2002). Bagi ibu bapa, mereka ingin mengetahui risiko kejadian selanjutnya yang mungkin berlaku jika melahirkan anak yang seterusnya atau, ingin mendapatkan maklumat prognostik mengenai pengurusan anak-anak yang mengalami masalah pendengaran. Selain itu, maklumat semasa mengandung dan sejarah kelahiran bayi juga amat berguna

memandangkan kejadian masalah pendengaran boleh terjadi akibat agen-agen persekitaran terutamanya bagi kes jangkitan sebelum dan selepas kelahiran. Jangkitan *cytomegalovirus* (CMV) contohnya mungkin tidak didiagnosa atau berlaku tanpa simptom di dalam kebanyakan kes, tetapi boleh menyebabkan masalah pendengaran secara progresif pada kanak-kanak (Barbi *et al.*, 2003).

Pendedahan kepada ubatan ototoksik seperti aminoglikosida pula diketahui menyebabkan kehilangan fungsi organ auditori dan vestibular hasil daripada kerosakan bahagian telinga dalam terutamanya koklea. Diantara simptom ototoksisiti ialah tinitus, kepeningan dan kesukaran memahami percakapan yang perlahan (Casano, 1999).

Seterusnya pemeriksaan klinikal perlu dilakukan untuk menentukan kehadiran sindrom-sindrom yang berkaitan atau sebaliknya. Diantara ciri-ciri fizikal yang diambil kira termasuklah pigmentasi rambut, kulit atau mata, bentuk dan kedudukan telinga luar serta keganjilan bentuk badan. Secara keseluruhannya, ciri-ciri luaran individu adalah penting dan jika sesuatu ciri itu tidak dapat dipastikan, maka nasihat daripada pakar perubatan atau genetik klinikal perlu diperolehi memandangkan terdapat beratus-ratus sindrom yang dikaitkan dengan masalah pendengaran.

## 1.1.7 Genetik masalah pendengaran

### 1.1.7(a) Epidemiologi

Kajian epidemiologi masalah pendengaran mencadangkan kira-kira 1-3 orang dalam seribu kanak-kanak mengalami masalah pendengaran tahap sangat teruk yang terjadi semasa kelahiran atau diawal usia kanak-kanak (Parving, 1983). Dianggarkan juga bahawa faktor pewarisan atau genetik merangkumi separuh daripada kejadian masalah pendengaran. Daripada jumlah itu, sebanyak 70 peratus daripada kes-kes masalah pendengaran adalah jenis tidak bersindromik (Morton, 1991).

Analisa data daripada Gallaudet University dalam tahun 1969 – 1970 dalam *Annual of Hearing Impaired Children and Youth* menganggarkan 50.7 peratus daripada kes tersebut adalah berkaitan dengan genetik (Nance *et al.*, 1997), tetapi analisa data tahun 1988-1989 oleh Marazita *et al.* (1993) menganggarkan kes etiologi genetik ialah 62.8 peratus. Penyebab utama peningkatan peratusan dalam faktor genetik ialah penurunan yang disebabkan oleh faktor persekitaran seperti jangkitan rubela. Walaubagaimanapun, pra pendedahan kepada genetik merupakan perkara yang paling relevan dalam majoriti kes di mana faktor persekitaran dikenal pasti memainkan peranan penting. Pendedahan kepada ubatan aminoglikosida contohnya, meningkatkan risiko individu berkenaan mengalami masalah pendengaran yang diaruhkan oleh ototoksisiti.

Di Malaysia, kajian oleh Razi *et al.* (2000) menunjukkan etiologi masalah pendengaran dapat ditentukan di dalam 72% kes kajian sementara baki 28% lagi tidak

diketahui penyebabnya. Data kajian di negeri Kelantan oleh Dinsuhaimi *et al.* (2003) menunjukkan sebanyak 21.3% kes adalah di dalam kumpulan genetik sementara penyebab yang tidak diketahui menyumbang sebanyak 40% kes berbanding faktor-faktor risiko tinggi yang lain.

Masalah pendengaran ketika dewasa juga amat signifikan bagi data kesihatan awam dengan 14 peratus daripada individu berumur antara 45 dan 60 tahun dan 30 peratus bagi mereka yang berumur lebih 65 tahun menghadapi masalah pendengaran. Kajian Sill *et al.* (1994) melalui pengumpulan data populasi secara ekstensif bagi mencari penyebab masalah pendengaran ketika dewasa mencadangkan bahawa etiologi genetik menyumbang peratusan yang besar dalam penduduk terlibat, tetapi angka yang tepat tidak dapat ditentukan.

#### 1.1.7(b) Heterogenisiti dalam masalah pendengaran: penglibatan banyak gen

Kerencaman pengekspresan gen dalam koklea bergantung kepada bilangan gen yang banyak diungkapkan dalam organ ini. Penemuan peratusan *Expressed Sequence Tag (EST)* koklea yang tinggi (13 peratus) yang tidak ditemui dalam tisu lain sehingga kini dan sebagaimana yang kelihatan dalam analisis perpustakaan cDNA koklea manusia telah menunjukkan kehadiran gen yang unik pada koklea. Apapun ia tidaklah menghairankan jika berpandukan kepada sifat dalaman organ ini yang mengandungi pelbagai variasi jenis sel dan dapat mempertahankan strukturnya secara tepat serta memerlukan keadaan yang berionik bagi menjalankan fungsinya secara sempurna. Semakin besar tahap kelainan genetik yang bersandarkan kepada jenis dan lokus bagi

kepekakan, semakin besar penglibatan gen yang mengawal atur proses pendengaran (Robertson & Morton, 1999).

#### 1.1.7(c) Rangkaian gen, pengasingan gen dan penyelidikan mutasi

Bagi mendapatkan lebih pemahaman mengenai telinga dalam, adalah menjadi keperluan bagi mengesan gen termutasi yang menyebabkan masalah pendengaran pewarisan. Untuk tujuan ini, kita boleh menggunakan kajian rangkaian dan pengasingan gen. Gen yang termutasi yang bertanggung jawab kepada perkembangan pewarisan hilang pendengaran dalam spesis tikus pekak juga didapati menyumbang kepada kajian kepekakan pada manusia. Kebanyakan daripada gen tersebut terlibat dalam pembentukan telinga dalam. Analogi kepada model haiwan, kita berupaya untuk mengetahui dengan lebih terperinci mengenai telinga dalam pada peringkat biologi sel.

Dalam tahun 1960 dan 1970, kajian rangkaian gen dilakukan bagi masalah pendengaran bersindromik dan pada tahun 1980-an penyelidik telah mengenal pasti beberapa dozen gen masalah pendengaran terwaris. Dalam tahun 1990-an kajian rangkaian gen dan pemencilan gen telah dilakukan juga kepada masalah pendengaran tidak bersindromik.

Bagi kajian rangkaian gen, kira-kira 200 penanda DNA polimorfik yang tersebar daripada kromosom 1 hingga 22 telah digunakan. Dengan analisa secara sistematik, kita melihat kepada satu atau dua daripada 200 penanda yang diwarisi dengan kecacatan genetik (Cremers, 2000). Sehingga Julai 2001, sebanyak 50 gen yang dikaitkan dengan

sistem auditori telah dikenal pasti dan telah berjaya diujukkan termasuk 14 gen bagi kecacatan autosomal dominan, 9 gen bagi autosomal resesif, 2 gen bagi rangkaian-X, 5 gen mitokondria dan sekurang-kurangnya 31 gen bagi masalah pendengaran bersindromik (ACMG statement, 2002).

#### 1.1.7(d) Masalah pendengaran bersindromik

Masalah pendengaran mengikut corak pewarisan dikelaskan kepada jenis bersindromik dan tidak bersindromik. Kejadian masalah pendengaran dalam bentuk bersindromik boleh menjangkau sehingga 30% di dalam kanak-kanak dan banyak gen yang menyebabkan masalah ini telah dikenalpasti dalam beberapa tahun kebelakangan ini.

Secara klinikal, masalah pendengaran boleh dikaitkan dengan kecacatan lain (bersindromik) atau tidak bersindromik jika hanya mempunyai kecacatan tersebut sahaja. Walau bagaimanapun, fenotip kedua-duanya boleh terjadi hasil daripada mutasi pada gen yang sama. Walaubagaimanapun, pemeriksaan lanjut yang dilakukan ke atas pesakit yang mengalami masalah pendengaran tidak bersindromik mungkin akan menunjukkan beberapa kecacatan subklinikal dalam organ atau tisu lain.



#### 1.1.7(e) Masalah pendengaran tidak bersindromik

Masalah pendengaran tidak bersindromik hanya disebabkan oleh mutasi tunggal dalam dalam gen tertentu dan tidak berkait dengan kecacatan atau keabnormalan yang lain (Grundfast *et al.*, 2000).

Secara anggaran, majoriti 70 peratus daripada kes masalah pendengaran yang diwarisi adalah tidak bersindromik, di mana hanya bahagian telinga dalam yang terlibat. Sehingga kini, lebih daripada 40 lokus kromosom yang dikenal pasti bagi kepekakan tidak bersindromik melalui kajian rangkaian (Jadual 1.2). Kecacatan masalah pendengaran autosomal dominant telah ditetapkan sebagai DFNA (DFN = deafness dan A = autosomal dominant), autosomal resesif sebagai DFNB dan rangkaian-X sebagai DFN. Nombor akan diberikan kepada setiap jenis kecacatan mengikut turutan, berpandukan kepada aturan kronologi penemuan sesuatu lokus. Gen mitokondria juga didapati bertanggung jawab kepada masalah pendengaran tidak bersindromik. Apa yang menarik, terdapat beberapa mutasi mitokondria yang meningkatkan kerentangan kepada masalah pendengaran aruhan antibiotik sebagaimana mutasi mitokondria berkaitan *presbycusis* (Robertson & Morton, 1999).

Dua pertiga daripada masalah pendengaran pewarisan (HHI) adalah tidak bersindromik dan kecacatan genetik yang menghasilkan masalah pendengaran jenis ini boleh dipindahkan kepada seseorang individu melalui beberapa corak pewarisan. Gen yang terlibat dalam HHI telah diklonkan dan disenaraikan seperti di dalam Jadual 1.3.