

BAB VI

PEMBAHASAN

Selama penelitian bulan Desember 2009 – Juli 2010 terdapat 102 neonatus yang lahir dan dirawat di RSUP Dr Kariadi yang memenuhi kriteria penelitian dan telah dilakukan pemeriksaan OAE pertama. Saat evaluasi 3 bulan kemudian, 12 orang tua/wali pasien menolak untuk dilakukan pemeriksaan kedua dengan alasan tempat tinggal yang jauh (pindah ke luar kota Semarang), dan merasa anak sehat/tidak ada kelainan. Terdapat pula 22 pasien yang tidak dapat dilakukan pemeriksaan kedua karena alamat dan nomor telepon yang tidak jelas sehingga tidak dapat dihubungi maupun dilakukan kunjungan rumah. Jumlah neonatus yang dapat mengikuti penelitian hingga selesai adalah 34 neonatus untuk masing-masing kelompok neonatus dengan dan tanpa asfiksia.

Pada penelitian ini, rerata usia pemeriksaan pertama menunjukkan pada kelompok neonatus dengan asfiksia rerata usia lebih tua yaitu $4,4 \pm 2,31$ hari dibanding kelompok tanpa asfiksia $3,7 \pm 2,67$ hari dan secara statistik perbedaan tersebut bermakna. Hal ini kemungkinan disebabkan karena pada kelompok neonatus dengan asfiksia pemeriksaan baru dapat dilakukan setelah keadaan umum stabil dan sudah tidak memerlukan oksigenasi sehingga rentang usia pemeriksaan menjadi lebih panjang dibandingkan dengan neonatus tanpa asfiksia. Terdapat 2 neonatus dengan asfiksia yang baru dapat dilakukan pemeriksaan setelah usia lebih dari 7 hari, yaitu 8 hari dan 15 hari. Pada kelompok neonatus tanpa asfiksia semua subyek penelitian dilakukan pemeriksaan sebelum usia 7

hari. Perbedaan rerata usia pemeriksaan pertama ini tidak mempengaruhi hasil OAE karena koklea secara anatomis dan fungsional sudah terbentuk sempurna saat kehamilan trimester kedua.^{7, 24}

Pada kedua kelompok penelitian, tidak terdapat perbedaan bermakna pada pendidikan dan pekerjaan ibu, dimana pendidikan terbanyak adalah tamat SMU dan sebagian besar tidak bekerja. Pendidikan yang rendah akan mempengaruhi pemahaman seseorang.²⁶ Hal ini kemungkinan turut berpengaruh terhadap banyaknya orang tua yang menolak dilakukan pemeriksaan kedua saat usia 3 bulan yaitu sebesar 12 pasien karena merasa anaknya sehat/tidak ada kelainan meskipun telah dilakukan edukasi.

Pada penelitian ini berdasarkan OAE pertama dijumpai neonatus dengan asfiksia 35,3% mengalami gangguan pendengaran sedangkan neonatus tanpa asfiksia hanya 5,9% yang mengalami gangguan pendengaran. Asfiksia neonatal merupakan faktor risiko terhadap terjadinya gangguan pendengaran berdasarkan pemeriksaan OAE pertama, dengan kemungkinan 6 kali lebih besar terjadi gangguan pendengaran pada neonatus dengan asfiksia dibandingkan tanpa asfiksia. Hasil ini hampir sama dengan penelitian sebelumnya oleh Flint yang melaporkan angka kejadian gangguan pendengaran pada anak dengan riwayat asfiksia neonatal adalah 36% ($p < 0,05$).⁵⁹ Penelitian Jiang pada neonatus aterm dengan asfiksia melaporkan angka kejadian gangguan pendengaran yang lebih rendah dibandingkan hasil penelitian ini yaitu 9,5-22,2% ($p < 0,05$).⁶⁰ Perbedaan ini kemungkinan disebabkan karena pada penelitian ini faktor infeksi TORCH dan penggunaan obat ototoksik belum dapat disingkirkan sedangkan pada penelitian

Jiang, kedua faktor tersebut telah dieksklusi sebelumnya. Angka kejadian pada penelitian Jiang adalah untuk neonatus usia 1 bulan, sedangkan pada penelitian ini pemeriksaan dilakukan pada usia kurang dari 1 minggu. Adanya perbedaan umur ini menyebabkan perubahan angka kejadian gangguan pendengaran oleh karena sebagian besar kasus gangguan pendengaran pada asfiksia neonatal tidak bersifat permanen.⁶⁰

Terdapat perbedaan yang bermakna antara kejadian gangguan pendengaran berdasarkan pemeriksaan OAE pertama dengan derajat asfiksia pada penelitian ini. Kejadian gangguan pendengaran pada asfiksia berat sebanyak 57,1%, sedangkan pada asfiksia sedang 29,6%. Hasil yang berbeda ditemukan oleh Jiang dkk yaitu sebesar 18,5-25,6% pada neonatus aterm ($p < 0,05$) dan Kilic dkk sebesar 27,6% pada neonatus preterm ($p < 0,05$), namun kedua penelitian tersebut hanya dilakukan pada neonatus dengan asfiksia berat.^{16,20} Zang dkk mendapatkan pada neonatus aterm dengan asfiksia sedang dan berat 22,2% mengalami gangguan pendengaran berdasarkan OAE ($p < 0,01$), namun jumlah masing-masing kelompok neonatus dengan asfiksia sedang dan berat tidak disebutkan.²¹ Perbedaan hasil ini kemungkinan karena pada penelitian ini jumlah subyek penelitian dengan asfiksia yang diperiksa lebih banyak asfiksia sedang yaitu 27 neonatus sedangkan asfiksia berat hanya 7 neonatus yang memenuhi kriteria penelitian. Faktor TORCH dan obat ototoksik pada penelitian Jiang dkk dan Zang dkk telah dieksklusi sebelumnya, sedangkan Kilic dkk mengeksklusi infeksi TORCH. Hingga saat ini belum ada penelitian tentang derajat asfiksia neonatal yang menyebabkan gangguan pendengaran. Hasil ini menunjukkan

asfiksia neonatal menyebabkan kerusakan pada koklea akibat kurangnya oksigenasi dan perfusi jaringan. Kerusakan tersebut dapat berlanjut menjadi kematian sel, melalui kombinasi dua mekanisme yaitu *selective neuronal necrosis* dan apoptosis.^{13,14} Schmutzhard dkk menemukan adanya caspase 3 yang merupakan marker apoptosis pada *hair cell*, sel ganglion spiral, dan sel marginalis dari stria vaskularis pada neonatus dengan asfiksia.⁶¹

Pemeriksaan OAE kedua menunjukkan neonatus dengan riwayat asfiksia 20,6% mengalami gangguan pendengaran sedangkan neonatus tanpa riwayat asfiksia hanya 5,9% yang mengalami gangguan pendengaran, namun asfiksia neonatal belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko terhadap terjadinya gangguan pendengaran berdasarkan pemeriksaan OAE kedua. Penurunan kejadian gangguan pendengaran tersebut disebabkan karena terjadi perbaikan hasil pemeriksaan OAE pada 8 neonatus, terdiri dari 6 neonatus dengan asfiksia (2 neonatus asfiksia berat, 4 neonatus asfiksia sedang) dan 2 neonatus tanpa asfiksia, dimana pada pemeriksaan OAE pertama terdapat gangguan pendengaran ternyata menjadi normal pada pemeriksaan OAE kedua. Kejadian gangguan pendengaran pada asfiksia berat sebanyak 28,6%, sedangkan pada asfiksia sedang 18,5%, namun secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna. Hasil serupa ditunjukkan pada penelitian Zang dkk dimana dari 12 neonatus dengan asfiksia sedang dan berat yang mengalami gangguan pendengaran saat usia 1 bulan, 3 (25%) neonatus menunjukkan hasil yang normal saat dilakukan pemeriksaan OAE ulang usia 6 bulan, meskipun perbedaan tersebut tidak bermakna bila dibandingkan dengan hasil pemeriksaan OAE pertama.²¹ Hasil yang membaik

pada pemeriksaan kedua menunjukkan kerusakan *hair cell* pada koklea sebagian bersifat reversibel. Perbaikan tersebut dapat terjadi karena adanya perbaikan oksigenasi dan perfusi pada koklea hingga jaringan otak.^{16,21} Maturitas dan plastisitas jalur auditori mulai dari koklea berupa perubahan ukuran serta bentuk dari *hair cell* hingga maturitas fungsi sinap dan proses sentral auditori temporal otak yang ditunjukkan dengan perkembangan fungsi talamus-kortikal juga menyebabkan perbaikan hasil pemeriksaan. Plastisitas yang terjadi dapat dipengaruhi pula oleh stimulasi yang kronik maupun kompleks sehingga terjadi proses perbaikan pada sistem pendengaran.^{60,62} Orang tua pasien pada penelitian ini yang mengalami gangguan pendengaran pada pemeriksaan OAE pertama dilakukan edukasi dan pelatihan untuk memberikan stimulasi suara sesuai dengan Pedoman Pelaksanaan Stimulasi, Deteksi dan Intervensi Dini Tumbuh Kembang Anak.⁶³

Pada penelitian ini tidak terdapat berbeda bermakna hasil OAE pertama dan kedua pada neonatus dengan asfiksia maupun tanpa asfiksia. Hal ini kemungkinan disebabkan meskipun terdapat 8 neonatus yang mengalami perbaikan dengan hasil yang normal pada pemeriksaan OAE kedua, terdapat 3 neonatus yang mengalami *delayed-onset* gangguan pendengaran, yang terdiri 1 (4,5%) neonatus dengan riwayat asfiksia dan 2 (6,3%) neonatus tanpa riwayat asfiksia, dimana dari hasil pemeriksaan OAE pertama normal, tetapi pada pemeriksaan OAE kedua terdapat gangguan pendengaran. Penelitian retrospektif oleh Weichbold dkk juga menemukan dari 105 neonatus dengan hasil normal pada pemeriksaan OAE saat usia kurang dari 7 hari, 23 (22%) subyek mengalami

delayed-onset gangguan pendengaran pada usia 1-63 bulan. Satu (4,3%) subyek diantaranya dengan riwayat asfiksia berat mengalami gangguan pendengaran sedang pada usia 26 bulan. Terdapat 6 (26%) subyek tanpa faktor risiko gangguan pendengaran sesuai kriteria The Joint Committee on Infant Hearing tahun 2000 yang mengalami gangguan pendengaran sedang (3 subyek) dan gangguan pendengaran berat (3 subyek) saat usia 8-58 bulan.⁶⁴ Kelainan pada pemeriksaan OAE dan BERA ulangan menurut Holster dkk dapat disebabkan oleh karena tuli konduktif sebanyak 20,3%, tuli sensorineural 57,9%, infeksi TORCH 1,8%, genetik 13,3%, dan penyebab yang tidak diketahui sebesar 42,9%.⁶⁵ Patofisiologi terjadinya *delayed-onset* gangguan pendengaran hingga saat ini masih belum jelas.²³ Hasil pemeriksaan yang normal pada neonatus dengan maupun tanpa faktor risiko belum dapat menyingkirkan kemungkinan adanya gangguan pendengaran sehingga perlu dilakukan pemantauan hingga usia 3 atau 4 tahun.^{64,65} Pasien pada penelitian ini tidak menunjukkan tanda infeksi TORCH secara klinis dan berdasarkan anamnesis tidak ditemukan anggota keluarga dengan riwayat gangguan pendengaran ataupun kelainan pada wajah. Pasien sudah dirujuk ke klinik tumbuh kembang, tetapi hanya 1 pasien yang dibawa keluarga untuk kontrol di klinik tumbuh kembang sedangkan 2 pasien yang lain tidak kontrol dengan alasan tempat tinggal jauh dan orang tua bekerja. Pemeriksaan OAE dan BERA ulang rencana akan dilakukan pada usia 6 bulan.

Derajat gangguan pendengaran berdasarkan pemeriksaan BERA yang dilakukan pada usia 3 bulan menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara neonatus dengan asfiksia dan tanpa asfiksia. Gangguan pendengaran pada

neonatus dengan asfiksia terbanyak adalah derajat sedang yaitu sebesar 11,8% sedangkan neonatus tanpa asfiksia seluruhnya derajat ringan ($p=0,14$). Gangguan pendengaran berat terjadi pada 1 neonatus dengan riwayat asfiksia berat, gangguan pendengaran sedang terjadi pada 4 neonatus dengan riwayat asfiksia sedang, sedangkan gangguan pendengaran ringan terjadi pada 1 neonatus dengan riwayat asfiksia berat dan 1 neonatus dengan riwayat asfiksia sedang. Hasil ini berbeda pada penelitian Weichbold dkk yang mendapatkan gangguan pendengaran sedang 6,7% terjadi pada anak dengan riwayat asfiksia berat.⁶⁴ Perbedaan ini kemungkinan disebabkan karena pada penelitian ini faktor infeksi TORCH dan penggunaan obat ototoksik belum dapat disingkirkan sedangkan pada penelitian Weichbold dkk sudah dilakukan pemeriksaan TORCH sehingga faktor infeksi TORCH dan penggunaan obat ototoksik dianalisis tersendiri. Jumlah neonatus dengan asfiksia sedang pada penelitian ini lebih banyak dibandingkan asfiksia berat sedangkan pada penelitian Weichbold dkk subyek hanya neonatus dengan asfiksia berat, dimana hal ini kemungkinan juga akan mempengaruhi kejadian gangguan pendengaran berdasarkan derajat asfiksia.

Penyebab terjadinya gangguan pendengaran pada asfiksia neonatal diduga karena adanya kerusakan sel otak akibat keadaan hipoksia dan iskemia sehingga distribusi oksigen ke berbagai jaringan menurun. Tahap awal akan terjadi mekanisme kompensasi berupa peningkatan aliran darah ke otak yang dipicu oleh penurunan resistensi serebrovaskular dan hipertensi sistemik. Pada asfiksia yang berat aliran darah ke otak justru menurun akibat peningkatan resistensi serebrovaskular. Fase lanjut akan terjadi kegagalan mekanisme homeostatis

dimana *cardiac output* menurun dan terjadi hipotensi sistemik dengan akibat penurunan aliran darah ke otak.^{13,14,43,66} Proses tersebut terjadi pada sel otak dan batang otak dalam waktu 10 menit setelah terjadinya hipoksia. Tingkat kerusakan sel ini sangat dipengaruhi oleh lama dan derajat asfiksia. Semakin lama dan semakin berat derajat asfiksia maka tingkat kerusakan juga semakin berat.^{14,15,42} Hal ini sesuai dengan hasil penelitian ini dimana derajat gangguan pendengaran berat terjadi pada asfiksia berat.

Hasil penelitian ini menunjukkan selain mempengaruhi komponen perifer yang ditunjukkan dengan adanya kerusakan pada koklea, asfiksia neonatal juga mempengaruhi komponen sentral sistim pendengaran yang ditunjukkan dengan adanya kerusakan pada batang otak. Jiang dkk juga melaporkan asfiksia neonatal mempengaruhi komponen perifer dan sentral pendengaran, dimana pada neonatus dengan asfiksia dijumpai hasil refer pada pemeriksaan OAE dan peningkatan yang bermakna pada interval III-V dan I-III pada pemeriksaan BERA.⁶⁷ Penelitian Schmutzhard dkk melaporkan adanya apoptosis pada jaringan telinga dalam, namun tidak dijumpai adanya apoptosis pada jaringan lobus temporalis pada neonatus yang meninggal akibat asfiksia.⁶¹ Hal ini menunjukkan pengaruh hipoksia menyebabkan kerusakan koklea terlebih dahulu dibanding kerusakan sentral pada jaringan otak.^{23, 61}

Faktor prematuritas pada penelitian ini secara statistik tidak bermakna terhadap kejadian gangguan pendengaran baik pada pemeriksaan OAE pertama maupun kedua. Penelitian Meyer dkk dan Ohl dkk juga mendapatkan bahwa prematuritas pada neonatus risiko tinggi secara statistik tidak bermakna terhadap

terjadinya gangguan pendengaran.^{17, 68} Pada penelitian ini terdapat 2 neonatus preterm yang terdiri dari 1 neonatus dengan asfiksia dan 1 neonatus tanpa asfiksia dimana keduanya tidak mengalami gangguan pendengaran baik berdasarkan pemeriksaan OAE pertama maupun kedua.

Penggunaan obat ototoksik (obat ototoksik yang diberikan pada penderita adalah gentamisin) pada pemeriksaan OAE pertama secara statistik bermakna terhadap kejadian gangguan pendengaran tetapi pada pemeriksaan OAE kedua tidak bermakna. Penggunaan obat ototoksik merupakan faktor risiko terhadap terjadinya gangguan pendengaran berdasarkan pemeriksaan OAE pertama, dengan kemungkinan 4,4 kali lebih besar terjadi gangguan pendengaran pada neonatus yang mendapatkan obat ototoksik dibandingkan yang tidak mendapat obat ototoksik. Hal ini sesuai dengan penelitian Zamani dkk yang mengemukakan bahwa penggunaan obat ototoksik (obat yang digunakan adalah gentamicin dan amikacin) berhubungan bermakna dengan gangguan pendengaran pada bayi usia kurang dari 3 bulan.³⁴ Ototoksisitas aminoglikosid berhubungan dengan lama terapi, konsentrasi dalam serum, kombinasi terapi dengan obat ototoksik lain, dan paparan langsung pada organ.^{23,31} Joint Committee on Infant Hearing menyatakan bahwa pemberian obat ototoksik lebih dari 5 hari berisiko terjadi gangguan pendengaran.¹⁰ Konsentrasi puncak obat ototoksik dalam serum adalah 5-10 mg/L yang dicapai dengan dosis pemberian 4-5 mg/kg/hari. Konsentrasi >10 mg/L diduga berperan pada kerusakan vestibulokoklear sehingga pemantauan konsentrasi obat dalam serum sebaiknya dilakukan secara serial.^{23,32} Beberapa penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi obat ototoksik dalam perilymph

(cairan dalam ruang perilymphatic koklea) berhubungan dengan konsentrasi dalam serum.²³ Pada penelitian ini dosis gentamisin yang diberikan 5-7 mg/kg/hari dosis tunggal dan hanya 5 pasien yang mendapatkan terapi gentamisin lebih dari 5 hari. Ditemukan 1 pasien yang mengalami gangguan pendengaran pada pemeriksaan pertama tetapi hasil pada pemeriksaan ulangan menjadi normal, 2 pasien mengalami gangguan pendengaran pada pemeriksaan pertama dan kedua, sedangkan 2 pasien lainnya tidak terdapat gangguan pendengaran baik pada pemeriksaan pertama dan kedua. Konsentrasi obat ototoksik dalam serum tidak dapat diperiksa karena tidak tersedia sarana pemeriksaan. Tidak ada pasien yang mendapat terapi kombinasi dengan obat otoksik lain baik secara sistemik maupun lokal. Adanya hubungan yang bermakna antara penggunaan obat ototoksik dengan gangguan pendengaran pada pemeriksaan OAE pertama kemungkinan karena konsentrasi dalam serum yang tinggi selama perawatan dan semakin menurun paska perawatan sehingga saat pemeriksaan OAE kedua menjadi tidak bermakna.

Faktor penggunaan ventilator mekanik pada pemeriksaan OAE pertama secara statistik bermakna terhadap kejadian gangguan pendengaran tetapi pada pemeriksaan OAE kedua tidak bermakna. Penggunaan ventilator mekanik merupakan faktor risiko terhadap terjadinya gangguan pendengaran berdasarkan pemeriksaan OAE pertama, dengan kemungkinan 3,5 kali lebih besar terjadi gangguan pendengaran pada neonatus yang menggunakan ventilator mekanik dibandingkan yang tidak menggunakan ventilator mekanik. Hasil ini sama dengan penelitian Zamani dkk dan Hille dkk yang mendapatkan bahwa penggunaan ventilator mekanik berhubungan bermakna dengan gangguan pendengaran pada

bayi usia kurang dari 3 bulan.^{34,56} Penggunaan ventilator mekanik berpengaruh terhadap kejadian gangguan pendengaran akibat bising (*noise*) yang ditimbulkan dari alat tersebut sehingga menyebabkan kerusakan di telinga dalam. Lesi sangat bervariasi dari disosiasi organ corti, ruptur membran, perubahan stereosilia dan organel subseluler. Bising juga menimbulkan efek pada sel ganglion, saraf, membran tektoria, pembuluh darah dan stria vaskularis. Jenis kerusakan struktur organ yang terjadi tergantung pada intensitas, lama pajanan dan frekuensi bising. Bising dengan intensitas sedang (50-85 dB) mengakibatkan perubahan ringan pada silia dan Hensen's body yang sebagian masih reversibel, sedangkan bising dengan intensitas yang lebih keras (>85 dB) akan mengakibatkan kerusakan pada struktur *hair cell* lain seperti mitokondria, granula lisosom, lisis sel dan robekan di membran Reissner yang umumnya irreversibel. Intensitas bunyi 120 dB dan kualitas bunyi nada murni sampai bising dengan lama pajanan 1-4 jam menimbulkan beberapa tingkatan kerusakan *hair cell*.⁶⁹ Penelitian tentang tingkat bising di NICU oleh Berg dkk mendapatkan rerata intensitas bising di NICU adalah $56,96 \pm 2,71$ dB dengan intensitas puncak 82-102,1 dB.⁷⁰ Joint Committee on Infant Hearing menyatakan bahwa penggunaan ventilator mekanik lebih dari 5 hari berisiko terjadi gangguan pendengaran.¹⁰ Pada penelitian ini semua neonatus yang menggunakan ventilator mekanik adalah neonatus yang didiagnosis asfiksia berat yaitu sebanyak 7 neonatus dimana lama penggunaannya 1-3 hari. Hasil pemeriksaan OAE pertama didapatkan 4 neonatus mengalami gangguan pendengaran dimana pada pemeriksaan OAE kedua hanya 2 neonatus yang tetap mengalami gangguan pendengaran. Adanya hubungan yang bermakna antara

penggunaan ventilator mekanik dengan gangguan pendengaran pada pemeriksaan OAE pertama kemungkinan karena selama perawatan terjadi kerusakan *hair cell* akibat bising dengan intensitas sedang-tinggi. Paska perawatan paparan terhadap bising berkurang atau tidak ada dan terjadi proses plastisitas dan maturitas koklea sehingga saat pemeriksaan OAE kedua menjadi tidak bermakna. Plastisitas dan maturitas tersebut berupa perubahan ukuran dan bentuk *hair cell* serta maturitas fungsi sinap sehingga menyebabkan perbaikan hasil pemeriksaan.^{60,62}

Pada analisis multivariat menunjukkan faktor asfiksia neonatal, penggunaan obat ototoksik dan ventilator mekanik belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko terjadinya gangguan pendengaran. Hasil ini berbeda dengan penelitian Hille dkk yang menemukan bahwa pada analisis multivariat asfiksia neonatal (OR 1,7; 95% CI 1,0-2,7) dan penggunaan ventilator mekanik ≥ 5 hari (OR 3,6; 95% CI 2,1-6,0) merupakan faktor risiko terjadinya gangguan pendengaran. Obat ototoksik secara statistik bermakna ($p < 0,05$) terhadap kejadian gangguan pendengaran tetapi pada analisis multivariat juga belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko terjadinya gangguan pendengaran (OR 1,3; 95% CI 0,7-2,3).⁵⁶ Perbedaan ini kemungkinan karena jumlah subyek penelitian ini hanya 34 neonatus sedangkan pada penelitian Hille dkk jumlah subyek penelitian lebih banyak yaitu 2186 neonatus sehingga hal ini dapat mempengaruhi hasil analisis.

Perbedaan hasil analisis multivariat dengan analisis bivariat pada penelitian ini kemungkinan disebabkan besar sampel pada penelitian ini hanya dihitung berdasarkan faktor asfiksia neonatal sedangkan variabel prematuritas,

penggunaan obat ototoksik, dan penggunaan ventilator mekanik tidak dimasukkan dalam perhitungan besar sampel. Pengaruh asfiksia neonatal terhadap gangguan pendengaran sensorineural hanya sebesar 25% dan terdapat faktor-faktor lain yang juga mempengaruhi namun tidak diteliti pada penelitian ini yaitu sebesar 75%. Pada penelitian ini juga belum dinilai pengaruh variabel infeksi TORCH yang juga dapat mempengaruhi terjadinya gangguan pendengaran.

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak selalu dapat melakukan pemeriksaan OAE sesegera mungkin setelah lahir karena pemeriksaan baru dapat dilakukan setelah pasien sudah tidak memerlukan oksigenasi, tidak dapat memeriksa konsentrasi obat ototoksik dalam serum karena tidak tersedia sarana pemeriksaan, dan tidak memeriksa TORCH. Hal-hal tersebut turut mempengaruhi hasil penelitian.