

**PENGARUH PENGGUNAAN INSULIN ATAU METFORMIN TERHADAP
RISIKO GANGGUAN PENDENGARAN SENSORINEURAL
PADA PASIEN DIABETES MELITUS:
*SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW***

**Skripsi ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh
Kelulusan Sarjana Kedokteran**



Oleh:

**HARTADI INDRA WARDANA MANURUNG
2208260002**

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2026**

LEMBAR PERSETUJUAN SEMINAR HASIL



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.
20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu.ac.id



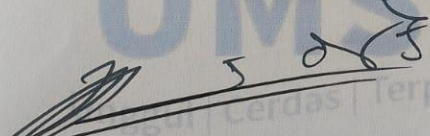
LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

Nama : Haartadi Indra Wardana Manurung
NPM : 2208260002
Prodi/Bagian : Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : Pengaruh Penggunaan Insulin Atau Metformin Terhadap Risiko
Gangguan Pendengaran Sensorineural Pada Pasien Diabetes
Melitus: *Systematic Literature Review*

Disetujui untuk disampaikan kepada panitia ujian

Medan, 18 Desember 2025

Pembimbing,


Dr. dr. Muhammad Edy Syahputra Nasution, M.ked (ORL-HNS), Sp.T.H.T.B.K.L.

NIDN: 0104068601

HALAMAN PENGESAHAN



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.
20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu.ac.id



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Hartadi Indra Wardana Manurung
NPM : 2208260002
Judul : Pengaruh Penggunaan Insulin Atau Metformin Terhadap Risiko Gangguan
Pendengaran Sensorineural Pada Pasien Diabetes Melitus: *Systematic
Literature Review*

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian
persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran
dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI

Pembimbing

(Dr. dr. Muhammad Edy Syahputra Nasution, M.Ked(ORL-HNS), Sp. T.H.T.B.K.L.)

Penguji 1

(dr. Ratih Anindita, M.Ked(ORL-HNS), Sp. THT-KL)

Penguji 2

(dr. Ismatul Fauziah Rambe, M.Biomed)

Mengetahui,



Dekan FKIK UMSU

(dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL., Subsp. Rino(K))
NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter FKIK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)
NIDN: 0112098605

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 17 Januari 2026

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Hartadi Indra Wardana Manurung

NPM : 2208260002

Judul Skripsi : Pengaruh Penggunaan Insulin Atau Metformin Terhadap Risiko Gangguan Pendengaran Sensorineural Pada Pasien Diabetes Melitus:
Systematic Literature Review

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 5 Februari



Hartadi Indra Wardana Manurung

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah Subhanahu Wata'ala, atas berkat, rahmat, dan karunia-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya menyadari bahwa ada berbagai pihak yang turut membantu, mendukung, dan membimbing saya hingga selesainya proses penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu, saya ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp.Rino(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
2. Dr.dr. Muhammad Edy Syahputra Nasution, M.Ked(ORL-HNS), Sp. T.H.T.B.K.L selaku Wakil Dekan III Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara sekaligus selaku dosen pembimbing skripsi. Dengan penuh rasa hormat dan ketulusan, saya ingin mengucapkan terima kasih kepada dokter karena telah membimbing saya dengan sabar, penuh perhatian, dan ketekunan selama proses penyusunan skripsi ini. Dokter telah memberikan banyak masukan, arahan yang konstruktif, serta motivasi yang sangat bermanfaat di setiap tahapan pengerjaan. Saya sangat menghargai waktu dan tenaga yang telah dokter luangkan untuk membimbing serta mengevaluasi hasil kerja saya, meskipun di tengah kesibukan yang begitu padat.
3. dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
4. dr. Ratih Anindita, M.Ked(ORL-HNS),Sp.THT-KL selaku Dosen Penguji Pertama saya yang telah memberikan masukan serta arahan yang membangun selama proses seminar, ujian skripsi yang dapat menyempurnakan penelitian ini.
5. dr. Ismatul Fauziah Rambe, M.Biomed selaku Dosen Penguji Kedua saya yang telah memberikan perhatian serta evaluasi terhadap skripsi saya yang mana koreksi dan arahan ini dapat saya jadikan pembelajaran yang berharga bagi saya.i.

6. Dr.dr. Abdul Gafar Parinduri, M.Ked (For), Sp.F selaku dosen pembimbing akademik saya selama menjalani studi di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya juga ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dokter yang selama masa studi telah memberikan bimbingan, arahan, dan dukungan yang sangat berarti, baik dalam bidang akademik maupun pengembangan pribadi.
7. Teristimewa keluarga tercinta, kedua orang tua, Bapak dan Mamah, Rasman Manurung dan Rusmini , Abang – abang , dr. Billy Mesty Handoyo Manurung dan Eko Rusdianto Manurung, orang yang senantiasa memberikan do'a dan dukungan menyelesaikan skripsi dengan baik.
8. Kepada bagian skripsi Kiki Anisa, S.Si. Terimakasih telah memberi perhatian dalam penjadwalan skripsi.
9. Teruntuk teman seperjuangan, Reza Mukti, Ahmad Alfanry Amin Sinaga Terima kasih sudah menjadi sahabat saya serta menjadi bagian penting dalam perjalanan hidup dan proses penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas kebersamaan, semangat, serta dukungan yang telah kalian berikan di setiap langkah. Kebersamaan yang terjalin selama ini menjadi kekuatan tersendiri bagi saya untuk terus melangkah dan menyelesaikan apa yang telah saya mulai. Semoga persahabatan ini terus terjaga, dan kita semua dapat meraih masa depan yang lebih baik dengan tetap saling mendukung satu sama lain.
10. Dan teruntuk diri saya sendiri. Terima kasih sudah berjuang, bersabar, dan kerja kerasnya agar skripsi ini selesai. Selesaiannya skripsi ini masih awal perjuangan untuk mengejar impian. Masih ada perjalanan lain untuk mencapainya. Seperti yang dikatakan oleh Harry Vaughan, “Langkah kecil tetaplah langkah, lebih baik melangkah daripada diam ditempat. Terkadang kita tidak perlu keyakinan penuh untuk memulai, cukup keberanian dan niat baik”.

Medan, 29 Januari 2026

Penulis



Hartadi Indra Wardana Manurung
2208260002

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara,
saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Hartadi Indra Wardana Manurung
NPM : 2208260002
Fakultas : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan
kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang
berjudul:

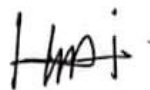
**PENGARUH PENGGUNAAN INSULIN ATAU METFORMIN TERHADAP
RISIKO GANGGUAN PENDENGARAN SENSORINEURAL
PADA PASIEN DIABETES MELITUS: *SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW***

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti
Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak
menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan
data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap
mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak
Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan
Pada tanggal : 5 Februari 2026

Yang menyatakan



(Hartadi Indra Wardana Manurung)

ABSTRAK

Pendahuluan: Gangguan pendengaran sensorineural (*Sensorineural Hearing Loss/SNHL*) merupakan komplikasi yang semakin banyak dilaporkan pada pasien diabetes melitus, terutama akibat mikroangiopati, neuropati, dan stres oksidatif yang memengaruhi koklea. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan pengaruh penggunaan insulin dan metformin terhadap risiko gangguan pendengaran sensorineural pada pasien diabetes melitus. **Metodologi:** Penelitian ini merupakan *Systematic Literature Review* (SLR) berdasarkan pedoman PRISMA 2020 dengan pencarian artikel pada PubMed, Scopus, dan Google Scholar (2016–2025). Dari 1.588 artikel yang teridentifikasi, tujuh artikel memenuhi kriteria dan dianalisis secara naratif. Hasil menunjukkan bahwa efek insulin terhadap pendengaran masih tidak konsisten, sedangkan metformin secara konsisten memberikan efek protektif terhadap SNHL dengan hazard ratio 0,63–0,79 dan penurunan risiko *sudden sensorineural hearing loss* hingga 27%. **Kesimpulan:** metformin terbukti memiliki efek protektif terhadap risiko gangguan pendengaran sensorineural pada pasien diabetes melitus, sedangkan pengaruh insulin belum dapat disimpulkan secara pasti dan kemungkinan berkaitan dengan tingkat keparahan penyakit dasar.

Kata kunci: diabetes melitus, insulin, metformin, *sensorineural hearing loss*.

ABSTRACT

Introduction: Sensorineural hearing loss (SNHL) is an increasingly reported complication in patients with diabetes mellitus, primarily resulting from microangiopathy, neuropathy, and oxidative stress affecting the cochlea.

Objective: This study aimed to compare the effects of insulin and metformin use on the risk of sensorineural hearing loss in patients with diabetes mellitus.

Methods: This study was conducted as a Systematic Literature Review (SLR) following the PRISMA 2020 guidelines. Article searches were performed using PubMed, Scopus, and Google Scholar databases, covering publications from 2016 to 2025. Of the 1,588 articles identified, seven met the inclusion criteria and were narratively analyzed. The findings indicated that the effects of insulin on hearing outcomes were inconsistent, whereas metformin consistently demonstrated a protective effect against SNHL, with hazard ratios ranging from 0.63 to 0.79 and a reduction in the risk of sudden sensorineural hearing loss of up to 27%.

Conclusion: Metformin has been shown to exert a protective effect against the risk of sensorineural hearing loss in patients with diabetes mellitus, while the effect of insulin remains inconclusive and may be related to the severity of the underlying disease.

Keywords: diabetes mellitus, insulin, metformin, sensorineural hearing loss.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PERSETUJUAN SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Gangguan Pendengaran.....	5
2.1.1 Definisi gangguan pendengaran	5
2.1.2 Epidemiologi gangguan pendengaran	5
2.1.3 Patofisiologi gangguan pendengaran sensorineural	5
2.2 Diabetes Melitus.....	7

2.2.1 Definisi diabetes melitus	7
2.2.2 Epidemiologi diabetes melitus	7
2.2.3 Patofisiologi diabetes mellitus	7
2.3 Terapi Diabetes Mellitus	8
2.3.1 Insulin.....	8
2.3.2 Metformin.....	8
2.4 Hubungan Diabetes Mellitus, Terapi Antidiabetik, dan Gangguan Pendengaran	9
2.5 Kerangka teori	11
2.6 Kerangka Konsep Penelitian	12
BAB 3 METODE PENELITIAN	13
3.1 Definisi Operasional.....	13
3.2 Jenis dan Rancangan Penelitian	15
3.3 Lokasi dan waktu Penelitian	16
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian	17
3.4.1 Kriteria inklusi.....	17
3.4.2 Kriteria eksklusi	18
3.5 Teknik pengumpulan data	19
3.5.1 Sumber pencarian literatur penelitian	20
3.5.2 Alat atau instrumen penelitian.....	20
3.5.3 Tahapan pengumpulan data.....	21
3.6 Pengolahan dan Analisis Data.....	25
3.6.1 Pengolahan data.....	25
3.6.2 Analisis data	25
3.7 Alur Penelitian.....	27
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....	28
4.1 Hasil Penelitian	28
4.1.1 Identifikasi dan seleksi artikel	28
4.1.2 Penilaian risiko bias artikel.....	29
4.2 Pembahasan.....	33
4.2.1 Efek insulin terhadap gangguan pendengaran pada pasien diabetes mellitus	33

4.2.2 Efek metformin terhadap gangguan pendengaran pada pasien diabetes mellitus.....	34
4.2.3 Perbedaan efek insulin dan metformin terhadap gangguan pendengaran pada pasien diabetes mellitus.....	36
BAB 5 SIMPULAN DAN SARAN.....	39
5.1 Simpulan.....	39
5.2 Saran.....	40
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN.....	48

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi Operasional	13
Tabel 3.2 Jadwal Kegiatan Penelitian	16
Tabel 4. 1 Tabel Sintesis Temuan Artikel	31

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kerangka Teori.....	11
Gambar 2.2 Kerangka Konsep.....	12
Gambar 3.1 Digram Prisma.....	21
Gambar 3.2 <i>Pubmed</i>	22
Gambar 3. 3 <i>Scopus</i>	22
Gambar 3. 4 <i>Google scholar</i>	23
Gambar 3. 5 <i>Publish or Perish software</i>	23
Gambar 3. 6 <i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist</i>	24
Gambar 3. 7 Alur penelitian.....	27
Gambar 4. 1 Alur seleksi artikel dengan metode PRISMA	28
Gambar 4. 2 Penilaian risiko bias studi <i>cohort Joanna Briggs Institute (JBI)</i>	29
Gambar 4. 3 Penilaian risiko bias studi <i>RCT Joanna Briggs Institute (JBI)</i>	30

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : <i>ETHICAL CLEARANCE</i>	48
Lampiran 2 : Registrasi <i>systematic literature review</i> pada PROSPERO	49
Lampiran 3 : pencarian artikel database <i>scopus</i> , <i>pubmed</i> dan <i>google scholar</i>	50
Lampiran 4 : <i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist cohort</i> ...	51
Lampiran 5 : <i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist RCT</i>	52
Lampiran 6 : Artikel Publikasi.....	53

DAFTAR SINGKATAN

AMPK	: <i>Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase</i>
BERA	: <i>Brainstem Evoked Response Audiometry</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i> (Interval Kepercayaan)
DM	: <i>Diabetes melitus</i>
ERK1/2	: <i>Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2</i>
GBD	: <i>Global Burden of Disease</i>
GLUT4	: <i>Glucose Transporter Type 4</i>
HbA1c	: <i>Hemoglobin A1c</i>
IR	: <i>Insulin Receptor</i>
IRS-1	: <i>Insulin Receptor Substrate-1</i>
JBH	: <i>Joanna Briggs Institute</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
PKB	: <i>Protein Kinase B (Akt)</i>
PRISMA	: <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RCT	: <i>Randomized Controlled Trial</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SLR	: <i>Systematic Literature Review</i>
SNHL	: <i>Sensorineural Hearing Loss</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Gangguan pendengaran sensorineural menyumbang beban kesehatan masyarakat yang cukup besar.¹ dari sisi morbiditas, gangguan pendengaran sensorineural berkorelasi erat dengan isolasi sosial, penurunan fungsi kognitif, depresi, serta menurunnya kemampuan fungsional sehari-hari. Dampak ini tidak hanya menurunkan kualitas kesehatan, tetapi juga berpengaruh pada produktivitas dan interaksi sosial penderita.² Penelitian lain menunjukkan bahwa pasien Diabetes Melitus dengan Gangguan pendengaran sensorineural (*Sensorineural Hearing Loss / SNHL*) memiliki skor kualitas hidup lebih rendah dibandingkan pasien Diabetes Melitus tanpa gangguan pendengaran, terutama berdasarkan instrumen seperti *Hearing Handicap Inventory for the Elderly Screening (HHIE-S)*.³ Selain itu, keterbatasan komunikasi dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis penyakit lain, pengelolaan terapi yang kurang optimal, hingga meningkatkan risiko mortalitas tidak langsung akibat kecelakaan atau komplikasi medis.⁴ Laporan *World Report on Hearing* oleh WHO (2021) juga menegaskan bahwa gangguan pendengaran berdampak besar pada kualitas hidup, dengan beban yang lebih berat pada populasi dengan penyakit kronis termasuk Diabetes Melitus.⁵ Dengan demikian, gangguan pendengaran sensorineural bukan hanya persoalan klinis, tetapi juga masalah kesehatan masyarakat global yang berdampak pada kualitas hidup individu maupun produktivitas sosial.⁶

Menurut *International Diabetes Federation (IDF)*.⁷ lebih dari 537 juta orang di dunia hidup dengan diabetes, dan angka ini terus meningkat setiap tahunnya. di Indonesia sendiri prevalensi pada usia 20–79 tahun tercatat 10,6% ($\pm 19,5$ juta orang) pada tahun 2021.⁸ Data terbaru dari Survei Kesehatan Indonesia (2023) menunjukkan prevalensi keseluruhan Diabetes Mellitus sebesar 1,7%, sedangkan pada kelompok usia ≥ 15 tahun berdasarkan pemeriksaan darah mencapai 11,7%.⁹ Diabetes melitus tipe 2 merupakan bentuk yang paling umum, mencakup sekitar 90–95% dari seluruh kasus diabetes.¹⁰ Komplikasi Diabetes Melitus tidak hanya terbatas pada sistem kardiovaskular dan ginjal, tetapi juga dapat mempengaruhi

sistem pendengaran. Beberapa studi menunjukkan bahwa pasien diabetes memiliki risiko lebih tinggi mengalami gangguan pendengaran dibandingkan populasi non-diabetik.¹¹

Insulin merupakan terapi paling poten untuk menurunkan kadar glukosa darah,¹² sehingga memungkinkan tubuh mempertahankan glukosa dalam kisaran normal fisiologis 70–99 mg/dL saat puasa dan <140 mg/dL dua jam setelah makan.¹³ Insulin merupakan suatu hormon peptida yang dapat hancur oleh asam lambung jika diberikan secara oral,¹⁴ Insulin memiliki bioavailabilitas oral yang rendah akibat adanya degradasi enzim proteolitik dan kurangnya permeabilitas intrinsik melalui epitel usus.¹⁵

Metformin merupakan senyawa biguanida hidrofilik bermuatan positif yang bekerja sebagai sensitizer reseptor insulin sekaligus agen antihiperglikemik.¹⁶ Selain itu, metformin terbukti menurunkan akumulasi kronis *Reactive Oxygen Species* (ROS) dengan meningkatkan pembersihan ROS sekaligus menekan produksinya, sehingga memberikan efek protektif tidak hanya pada sistem kardiovaskular tetapi juga pada organ sensorik, dan termasuk telinga dalam.¹⁷

Hubungan antara Diabetes Melitus dan SNHL telah lama menjadi perhatian, di mana hiperglikemia kronis dapat menyebabkan kerusakan mikrovaskular koklea, neuropati, dan stres oksidatif yang berujung pada penurunan fungsi pendengaran. Bukti terkini menunjukkan bahwa pasien dengan Diabetes Melitus memiliki risiko lebih tinggi mengalami SNHL dibanding populasi non-diabetik. Analisis berbasis data menemukan bahwa peningkatan indeks TyG, yang merefleksikan resistensi insulin, berhubungan signifikan dengan meningkatnya risiko *sensorineural hearing loss* (OR 2,10; 95% CI 1,80–2,44; $p < 0,0001$),¹⁸ sehingga memperkuat hipotesis bahwa gangguan metabolik pada Diabetes Melitus berperan langsung terhadap patogenesis gangguan pendengaran.¹⁹ Selain itu, penelitian berbasis populasi juga menunjukkan bahwa resistensi insulin, yang sering ditemukan pada Diabetes Melitus tipe 2, berkorelasi dengan peningkatan risiko kehilangan pendengaran, terutama pada frekuensi percakapan sehari-hari.²⁰ Sejumlah studi terbaru mengindikasikan adanya perbedaan efek terapi antidiabetes terhadap risiko SNHL. Penggunaan metformin terbukti memberikan efek protektif. Penelitian retrospektif menemukan bahwa pasien Diabetes Melitus tipe 2 yang mendapat metformin

memiliki penurunan risiko insiden SNHL secara signifikan (OR 0,26; $p=0,03$).²¹ Studi kohort *multicenter* juga melaporkan *hazard ratio* terkalibrasi 0,79, dengan probabilitas bebas kehilangan pendengaran lebih tinggi pada kelompok metformin dibanding non-metformin.²² Analisis berbasis populasi skala besar bahkan menunjukkan efek *dose-dependent*, di mana peningkatan dosis kumulatif metformin berhubungan dengan semakin rendahnya risiko kehilangan pendengaran, khususnya tipe sensorineural.²³

Berdasarkan hal tersebut, diperlukan kajian sistematis melalui *Systematic Literature Review* (SLR) untuk membandingkan pengaruh penggunaan insulin dan metformin terhadap risiko gangguan pendengaran sensorineural pada pasien Diabetes Melitus.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan pengaruh antara penggunaan insulin atau Metformin terhadap gangguan pendengaran sensorineural pada pasien diabetes melitus?
2. Apakah penggunaan insulin berpengaruh terhadap risiko gangguan pendengaran pada pasien diabetes melitus?
3. Apakah penggunaan metformin berpengaruh terhadap risiko gangguan pendengaran pada pasien diabetes melitus?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan pengaruh antara penggunaan insulin atau Metformin terhadap gangguan pendengaran sensorineural pada pasien diabetes melitus.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh penggunaan insulin terhadap risiko gangguan pendengaran pada pasien diabetes melitus.
2. Mengetahui pengaruh penggunaan metformin terhadap risiko gangguan pendengaran pada pasien diabetes melitus.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Manfaat bagi para akademisi yang bergerak di bidang yang sesuai yaitu dapat mengetahui informasi mengenai pengaruh penggunaan insulin dan obat antidiabetik oral terhadap risiko gangguan pendengaran pada pasien diabetes mellitus. Informasi ini dapat dijadikan bahan acuan dalam pengembangan kajian lebih lanjut mengenai mekanisme komplikasi sensorik pada diabetes mellitus serta menjadi referensi dalam pengembangan ilmu di bidang otologi, endokrinologi, dan penyakit dalam. Dengan demikian, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar teoritis yang kuat untuk pengembangan strategi pencegahan dan terapi komplikasi pendengaran pada pasien diabetes.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah memberikan gambaran komprehensif kepada klinisi mengenai pengaruh insulin dan obat antidiabetik oral terhadap risiko gangguan pendengaran, sehingga dapat dijadikan pertimbangan dalam pemilihan dan pemantauan terapi pada pasien diabetes mellitus. manfaat bagi peneliti sebagai acuan dalam mengembangkan studi berikutnya, baik melalui pendekatan laboratorium maupun uji klinis, yang bertujuan menjelaskan lebih detail mekanisme keterkaitan antara penggunaan obat antidiabetik dengan risiko gangguan fungsi pendengaran.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gangguan Pendengaran

2.1.1 Definisi gangguan pendengaran

Gangguan pendengaran adalah penurunan fungsi auditori yang dapat bersifat konduktif, sensorineural, maupun campuran. Pada pasien diabetes melitus, yang paling sering ditemukan adalah SNHL.²⁴ SNHL merupakan jenis gangguan pendengaran yang terjadi akibat kerusakan pada *koklea*, sel rambut sensorik, atau saraf pendengaran yang berperan dalam menghantarkan impuls suara ke otak. mekanisme yang mendasari meliputi neuropati auditorius, gangguan mikrosirkulasi koklea, dan stres oksidatif akibat hiperglikemia kronis.²⁵

2.1.2 Epidemiologi gangguan pendengaran

Menurut data WHO tahun 2023–2025, lebih dari 430 juta orang mengalami gangguan pendengaran yang mengganggu (*disabling hearing loss*), dan jumlah ini diperkirakan meningkat hingga 700 juta orang pada tahun 2050. Gangguan pendengaran sensorineural juga menyumbang beban kesehatan masyarakat yang cukup besar.²⁶ Studi Global Burden of Disease menunjukkan peningkatan kasus hingga 137% sejak 1990, dengan prevalensi tertinggi pada kelompok usia lanjut.²⁷

2.1.3 Patofisiologi gangguan pendengaran sensorineural

SNHL terjadi akibat kerusakan pada struktur telinga dalam, terutama koklea, sel rambut (*hair cells*), atau jalur saraf auditorik menuju korteks serebral. Pada kondisi normal, gelombang suara dihantarkan dari telinga luar ke membran timpani, diteruskan melalui tulang pendengaran di telinga tengah, lalu getaran ini menggerakkan cairan endolimfa di koklea. Pergerakan cairan menstimulasi sel-sel rambut di organ Corti yang kemudian mengubah energi mekanik menjadi impuls listrik melalui pelepasan neurotransmitter glutamat ke serabut saraf pendengaran. Impuls ini berjalan melalui nervus vestibulokoklearis (n. VIII) menuju batang otak dan korteks auditorik untuk dipersepsikan sebagai suara.²⁸

Gangguan pendengaran pada pasien diabetes mellitus umumnya bersifat sensorineural dan melibatkan beberapa mekanisme patofisiologis. Hiperglikemia kronis berperan dalam terjadinya mikroangiopati yang menyebabkan penebalan membran basal kapiler, penurunan perfusi stria vaskularis koklea, dan akhirnya kerusakan sel rambut sensorik.²⁹ Selain itu, neuropati diabetik juga berkontribusi melalui degenerasi serabut saraf auditorik dan gangguan transmisi impuls listrik dari koklea ke batang otak. Stres oksidatif yang meningkat akibat kadar glukosa tinggi memicu akumulasi radikal bebas dan produk akhir glikosilasi (*advanced glycation end-products/AGEs*), yang mempercepat apoptosis sel rambut koklea dan neuron spiral ganglion.³⁰ Mekanisme lain adalah disfungsi metabolisme insulin dan resistensi insulin yang memengaruhi homeostasis ion pada telinga dalam sehingga mengganggu transduksi suara. Studi terbaru menunjukkan bahwa penderita Diabetes Melitus tipe 2 memiliki risiko hampir dua kali lipat mengalami gangguan pendengaran sensorineural dibandingkan non-diabetesi, dengan derajat kehilangan pendengaran berhubungan erat dengan lamanya penyakit dan kontrol glikemik yang buruk. Temuan ini menegaskan bahwa Diabetes Melitus tidak hanya penyakit metabolik, tetapi juga kondisi sistemik yang berdampak luas pada sistem auditorik.³¹

Pada SNHL, terjadi gangguan pada salah satu atau lebih komponen rantai fisiologi ini. Mekanisme utama meliputi:

1. Kerusakan sel rambut koklea akibat stres oksidatif, paparan bising, ototoksisitas obat, atau proses degeneratif terkait usia. Sel rambut luar lebih rentan karena berperan dalam amplifikasi suara.²⁸
2. Gangguan vaskularisasi koklea. Koklea disuplai oleh arteri spiralis yang sangat kecil dan tanpa kolateral. Iskemia ringan saja dapat menyebabkan penurunan pasokan oksigen dan nutrisi, sehingga sel rambut mengalami nekrosis atau apoptosis.³²
3. Neuropati auditorik. Hiperglikemia kronik, toksin, atau proses inflamasi dapat merusak mielin serta akson nervus koklearis. Akibatnya, transmisi impuls listrik terganggu walaupun sel rambut masih relatif utuh.³³

4. Akumulasi metabolit toksik. Produk akhir glikosilasi (AGEs) pada pasien diabetes, radikal bebas, dan mediator inflamasi berperan mempercepat degenerasi sel rambut maupun neuron auditorik.³⁴

Kerusakan sel rambut bersifat ireversibel karena sel ini tidak beregenerasi. Oleh karena itu, SNHL biasanya menetap dan progresif. Kombinasi faktor vaskular, metabolik, dan neural menjelaskan mengapa penyakit sistemik kronik seperti diabetes mellitus berhubungan erat dengan peningkatan risiko gangguan pendengaran sensorineural.³²

2.2 Diabetes Melitus

2.2.1 Definisi diabetes melitus

Diabetes melitus adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi Insulin, kerja Insulin, atau keduanya.³⁵ Hiperglikemia kronis dapat menyebabkan kerusakan organ jangka panjang, termasuk ginjal, jantung, pembuluh darah, mata, saraf, dan telinga.³⁶

2.2.2 Epidemiologi diabetes melitus

Secara global prevalensi diabetes melitus terus meningkat, Laporan IDF tahun 2023 memperkirakan terdapat 537 juta orang dewasa (usia 20–79 tahun) yang hidup dengan diabetes melitus, dan angka ini diperkirakan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030.³⁷ Di Indonesia, prevalensi diabetes melitus juga mengalami peningkatan signifikan, menjadikan negara ini termasuk lima besar dengan jumlah penderita diabetes melitus terbanyak di dunia.³⁸

2.2.3 Patofisiologi diabetes mellitus

Hiperglikemia kronis pada diabetes melitus memicu stres oksidatif, inflamasi vaskular, serta akumulasi advanced glycation end products (AGEs). Mekanisme ini menyebabkan kerusakan endotel pembuluh darah kecil (mikroangiopati) dan disfungsi saraf perifer, yang dapat berdampak pada organ vital termasuk koklea.³⁹ Akibatnya, pasien diabetes melitus lebih rentan mengalami komplikasi SNHL.⁴⁰

2.3 Terapi Diabetes Mellitus

2.3.1 Insulin

Insulin adalah hormon peptida heterodimer yang diproduksi oleh sel β pankreas. Hormon ini bekerja dengan meningkatkan transport glukosa ke dalam sel melalui jalur PI3K/Akt dan translokasi GLUT4.⁴¹ Sintesis insulin dimulai dari pembentukan *preproinsulin* di retikulum endoplasma, yang diproses menjadi *proinsulin*. Proinsulin kemudian dikemas di aparatus Golgi dan dipotong menjadi insulin aktif dan C-peptide. Sekresi insulin terutama dipicu oleh peningkatan glukosa darah, melalui peningkatan rasio ATP/ADP di sel β yang menutup kanal K^+ sensitif ATP, menyebabkan depolarisasi membran dan masuknya Ca^{2+} sehingga merangsang eksositosis granula insulin. Selain itu, insulin berperan penting dalam metabolisme lipid, protein, dan proliferasi sel. Defisiensi Insulin diabetes melitus tipe 1 atau resistensi Insulin diabetes melitus tipe 2 berhubungan erat dengan komplikasi metabolik berat. Terapi insulin diberikan terutama pada pasien diabetes melitus tipe 1 dan pasien diabetes melitus tipe 2 yang tidak terkontrol dengan obat oral.⁴² Secara molekular, insulin menurunkan glukosa darah dengan cara mengikat reseptor insulin ($\alpha_2\beta_2$ tirosin kinase) di permukaan sel. Pengikatan tersebut menyebabkan autophosphorylation subunit β , yang mengaktifkan *Insulin Receptor Substrate* (IRS-1) atau IRS-2 dan membangkitkan jalur *Phosphoinositide 3-Kinase* atau *Protein Kinase B*. Rangkaian sinyal ini mendorong *translokasi Glucose Transporter Type 4* (GLUT4) ke membran sel sehingga glukosa terserap secara efisien, dan pada saat bersamaan mendukung sintesis glikogen, protein, serta lipid, serta menekan produksi glukosa hepatic.⁴³

2.3.2 Metformin

Metformin merupakan obat antidiabetik golongan biguanid yang menjadi terapi lini pertama pada pasien diabetes melitus tipe 2. Mekanisme utamanya adalah menghambat produksi glukosa hati melalui penekanan glukoneogenesis dan meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan perifer.⁴⁴ Obat ini memiliki sifat antiinflamasi, antiangiogenik, proapoptotik, serta antioksidan melalui stimulasi jalur *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK)/*extracellular signal-regulated kinase 1* (ERK1)/*extracellular signal-regulated kinase 2* (ERK2). Aktivasi jalur tersebut dapat menekan inflamasi vaskular dan menjaga fungsi

endotel melalui peningkatan sintesis oksida nitrat.⁴⁵ Selain efek glikemik, metformin memiliki manfaat pleiotropik berupa aktivitas antioksidan, antiinflamasi, serta proteksi vaskular.⁴⁶

Beberapa studi kohort retrospektif dan meta-analisis terkini melaporkan bahwa penggunaan metformin berhubungan dengan penurunan risiko SNHL pada pasien diabetes melitus tipe 2.⁴⁷ menemukan bahwa pasien yang menggunakan metformin memiliki risiko lebih rendah terhadap kehilangan pendengaran dengan pola dosis-respons. Hasil serupa dilaporkan oleh Huang et al,⁴⁸ yang menunjukkan insidensi SNHL dan mortalitas lebih rendah pada pengguna metformin dibandingkan non-pengguna.⁴⁹ Miwa et al juga mendukung temuan ini dengan odds ratio 0,26 pada pasien pengguna metformin. Temuan multi-pusat terbaru memperkuat bukti bahwa Metformin memiliki efek protektif terhadap SNHL melalui jalur metabolik dan vaskular.⁵⁰

2.4 Hubungan Diabetes Mellitus, Terapi Antidiabetik, dan Gangguan Pendengaran

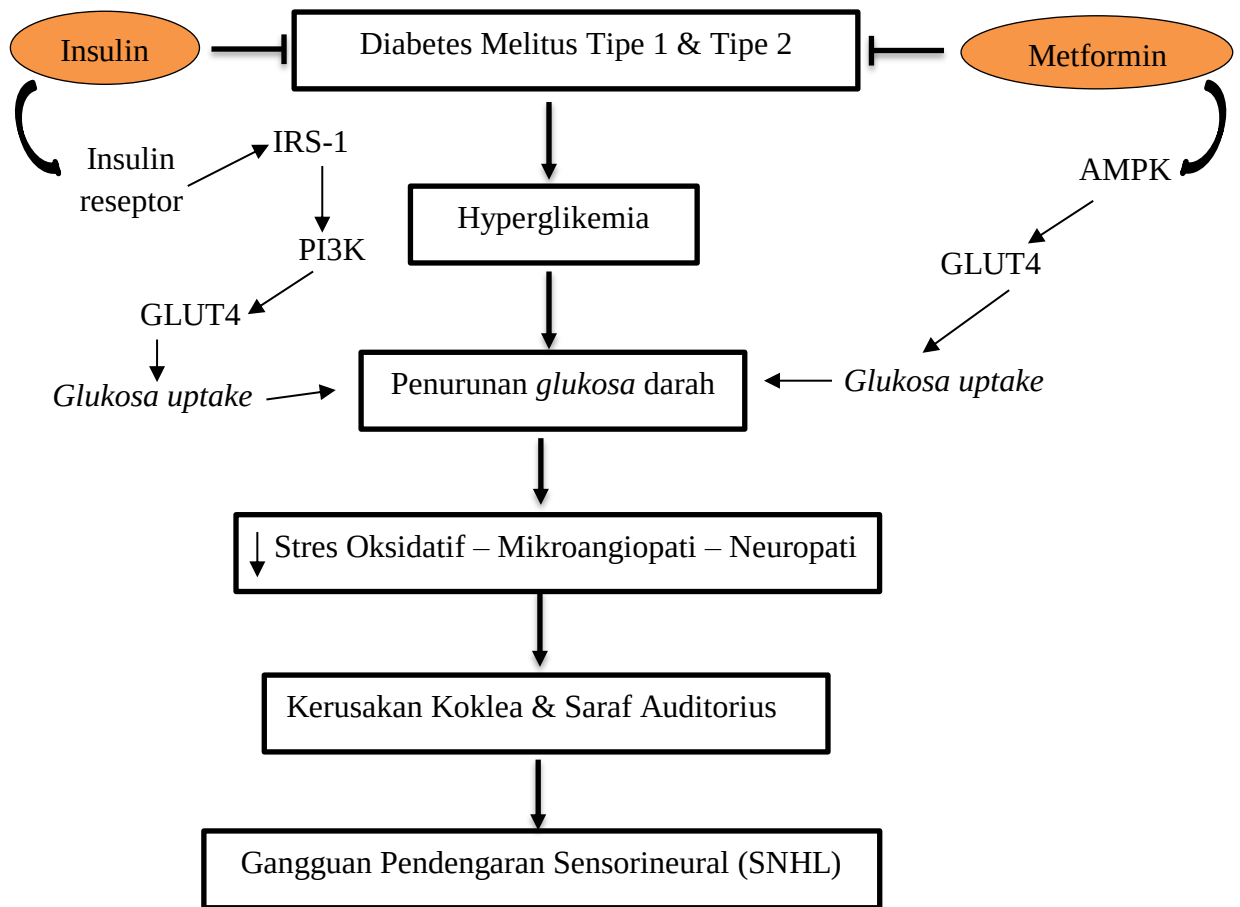
Bukti dari kajian-literatur terkini menunjukkan bahwa diabetes melitus berkaitan erat dengan peningkatan risiko gangguan pendengaran sensorineural melalui mekanisme multipel: mikrovaskulopati koklea, stres oksidatif, disfungsi mitokondria, akumulasi AGE, dan neuropati sensorik. beberapa studi menunjukkan bahwa agen yang menurunkan ROS atau meningkatkan mitofagi dapat mengurangi kematian sel rambut dan kehilangan ambang pendengaran.⁵¹ sejumlah studi menunjukkan adanya hubungan antara terapi diabetes melitus dan risiko gangguan pendengaran.⁵² Insulin dapat menjaga homeostasis vaskular koklea, sementara metformin terbukti mengurangi akumulasi ROS, melindungi sel rambut koklea, dan menurunkan risiko SNHL pada pasien diabetes melitus.⁵³ penelitian berbasis data NHANES (2023) menilai hubungan antara resistensi insulin (melalui indeks METS-IR) dengan gangguan pendengaran, dan menunjukkan bahwa individu dengan tingkat resistensi insulin tertinggi memiliki risiko hampir dua kali lipat (OR = 1.814; 95% CI 1.180–2.790) mengalami gangguan pendengaran pada frekuensi bicara dibandingkan individu dengan resistensi terendah.⁵⁴

Sebuah studi retrospektif berbasis catatan medis oleh Miwa et al (2022). di Jepang menganalisis 156 pasien dengan diabetes melitus tipe 2 dan menemukan

bahwa penggunaan metformin berhubungan dengan penurunan signifikan insiden SNHL. Hasil analisis multivariat menunjukkan OR sebesar 0,26 (95% CI: 0,08–0,85; $p = 0,026$), yang menandakan bahwa pasien pengguna metformin memiliki risiko sekitar 74% lebih rendah mengalami SNHL dibandingkan pasien non-pengguna.⁵⁵

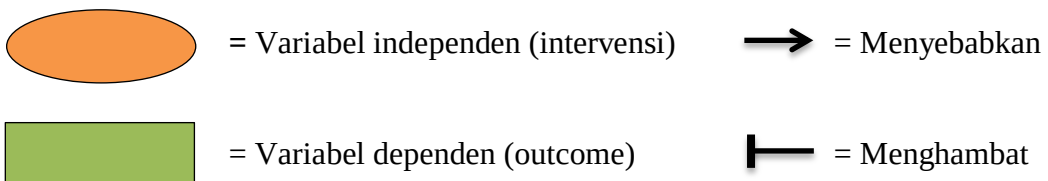
Studi lain berskala besar oleh Tseng et al (2023) menggunakan data kohort retrospektif populasi di Taiwan dan juga melaporkan penurunan risiko kehilangan pendengaran pada kelompok pengguna metformin. Walaupun OR tidak dilaporkan secara eksplisit dalam ringkasan, analisis regresi menunjukkan adanya hubungan dengan pola dosis-respons, memperkuat hipotesis protektif Metformin terhadap koklea.⁵⁶ di sisi lain, meta-analisis terbaru untuk diabetes melitus tipe 2 membandingkan pasien yang memiliki dan tidak memiliki diabetes melitus menunjukkan bahwa prevalensi gangguan pendengaran pada pasien diabetes melitus tipe 2 adalah sekitar 53%, jauh lebih besar dibanding kontrol non- diabetes melitus (~25%), dengan *relative risk* sekitar 2,3. Sebagian besar tipe kehilangan pendengaran adalah sensorineural.⁵⁷

2.5 Kerangka teori



Gambar 2.1 Kerangka Teori

Keterangan Gambar 2.1

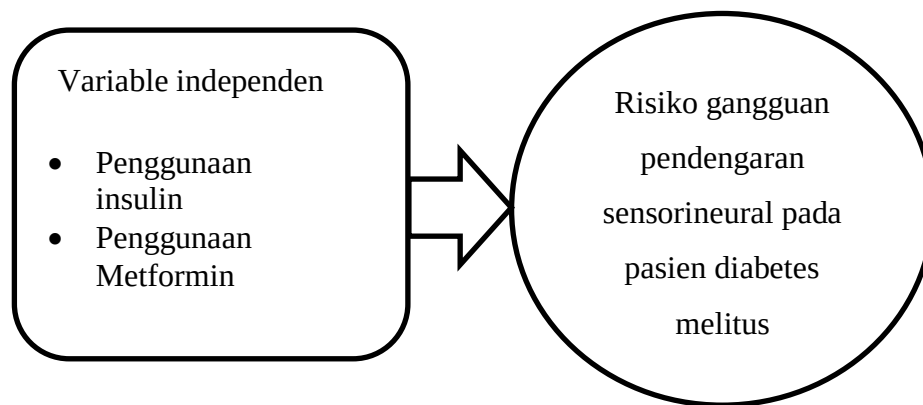


Penjelasan Gambar 2.1:

Kerangka teori di atas menggambarkan bahwa Insulin bekerja dengan menempel pada reseptor insulin di permukaan sel, mengaktifkan jalur sinyal IRS1–PI3K yang kemudian memindahkan GLUT4 ke membran sel. GLUT4 yang berada di membran ini membuka jalan masuk bagi glukosa ke dalam sel, sehingga kadar

glukosa darah menurun.⁴³ Metformin menurunkan kadar glukosa darah terutama dengan mengaktifkan enzim AMPK. Aktivasi AMPK meningkatkan pemindahan GLUT4 ke permukaan sel dan menekan produksi glukosa di hati. Penurunan kadar *glukosa* dalam darah akan mengurangi stress oksidasi pada sel sehingga dalam mengurangi potensi kerusakan sel saraf di organ koklea pada diabetes melitus.⁴⁵

2.6 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 2.2 Kerangka konsep penelitian

Gambar 2.2 menggambarkan hubungan Dalam penelitian ini, variabel yang diteliti dibagi menjadi dua kelompok utama, yaitu variabel independen dan variabel dependen. Variabel independen terdiri dari penggunaan insulin dan obat antidiabetik oral (*Oral Antidiabetic Drugs/ OAD*) Metformin. yang berperan dalam pengendalian kadar glukosa darah pada pasien diabetes melitus. Sementara itu, variabel dependen yang diamati adalah risiko gangguan pendengaran pada pasien diabetes melitus, yang dapat berupa gangguan sensorineural, konduktif, atau campuran. Hubungan antara variabel independen dan dependen ini menjadi fokus penelitian untuk mengetahui sejauh mana pengaruh terapi insulin dan OAD terhadap terjadinya gangguan pendengaran pada pasien diabetes.

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi operasional	Alat ukur	Skala ukur	Hasil ukur
1	Insulin	Insulin merupakan terapi paling poten untuk menurunkan kadar glukosa darah, ⁵⁸ Secara molekular, insulin mengikat reseptor insulin di permukaan sel. Pengikatan tersebut menyebabkan mengaktifkan <i>Insulin Receptor Substrate</i> (IRS-1)/ IRS-2 dan membangkitkan jalur <i>Phosphoinositide 3-Kinase / Protein Kinase B</i> sehingga glukosa terserap secara efisien. ⁴³	Artikel penelitian yang melaporkan penggunaan insulin, termasuk informasi ada/tidakny a terapi insulin, jenis insulin, atau regimen yang digunakan	Nominal	Jenis atau regimen insulin yang digunakan

2	Metformin	Metformin merupakan senyawa biguanida hidrofilik bermuatan positif yang bekerja sebagai sensitizer reseptor insulin sekaligus agen antihiperglikemik. ⁴⁵ Obat ini memiliki antioksidan melalui stimulasi jalur <i>adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)/extracellular signal-regulated kinase 1 (ERK1)/extracellular signal-regulated kinase 2 (ERK2)</i> . ¹⁶	Artikel penelitian yang melaporkan, dosis, dan lama pemberian Metformin	Ordinal	Tidak menggunakan Dosis rendah ($\leq$ 500 mg/hari) Dosis sedang (850–1000 mg/hari) Dosis tinggi ($\geq$ 1500–2000 mg/hari)
---	-----------	--	---	---------	--

3	Risiko gangguan pendengaran sensorineural pada pasien diabetes melitus	Bukti terkini menunjukkan bahwa pasien dengan DM memiliki risiko lebih tinggi mengalami SNHL dibanding populasi non-diabetik. Analisis berbasis data genetik melalui metode Mendelian randomization menemukan adanya hubungan kausal signifikan antara DM dengan peningkatan risiko SNHL (OR 2,18; p=0,021), memperkuat hipotesis gangguan metabolik DM berperan terhadap patogenesis gangguan pendengaran. ¹⁹	Variabel SNHL pada studi yang diinklusi umumnya diukur menggunakan nada murni (PTA) dengan hasil ukur berupa nilai dB HL, yang termasuk skala rasio	Nominal Ordinal	Mengalami SNHL Tidak Mengalami SNHL Derajat SNHL 1.ringan (26–40 dB), 2.sedang (41–55 dB), 3.sedang-berat (56–70 dB), 4.berat (71–90 dB) 5. Sangat Berat (>90 dB)
---	--	---	---	-----------------	--

3.2 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan karena mampu memberikan gambaran komprehensif berdasarkan hasil penelitian yang sudah ada, dengan mengikuti protokol yang sistematis, dan transparan. Rancangan penelitian mengacu pada pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA),⁵⁹ yang meliputi tahapan identifikasi, seleksi, kelayakan, hingga inklusi artikel yang

relevan. Pertanyaan penelitian disusun dengan kerangka *Population, Intervention, Comparison, Outcome* (PICO), kemudian dilakukan pencarian literatur pada basis data internasional seperti *PubMed, Scopus, dan Google Scholar* dengan menggunakan kata kunci yang sesuai. Artikel yang diperoleh diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian dinilai kualitasnya menggunakan instrumen penilaian metodologis yang sesuai, sebelum akhirnya dilakukan analisis dan sintesis data secara naratif dalam bentuk tabel ringkasan dan diagram PRISMA 2020.⁶⁰ Protokol penelitian telah didaftarkan pada PROSPERO dengan nomor registrasi (CRD420251150922) .

3.3 Lokasi dan waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan menelusuri artikel di *database Scopus, Google Scholar* dan *Pubmed* yang relevan dengan topik penelitian yaitu tentang diabetes mellitus tipe 1 atau tipe 2, Penggunaan Insulin, Metformin dan risiko atau kejadian gangguan pendengaran sensorineural. Penelitian akan dilaksanakan di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara pada bulan Agustus hingga November 2025.

Tabel 3.2 Jadwal Kegiatan Penelitian

No	Kegiatan	Mei 2025	Juni 2025	Juli 2025	Agustus 2025	September 2025	Oktober 2025
1	Penyusunan proposan						
2	Seminar proposal						
3	Pelaksanaan proposal						
4	Analisis data dan evaluasi						
5	Seminar hasil						

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi pada penelitian ini yakni artikel nasional dan internasional yang berkaitan dengan judul penelitian. Rumusan PICO yang digunakan dalam penelitian ini sebagai berikut.

1. Populasi (P):
Pasien dengan diabetes mellitus tipe 1 atau tipe 2 yang dilaporkan dalam artikel nasional maupun internasional yang relevan dengan pengaruh terapi diabetes terhadap gangguan pendengaran.
2. Intervensi (I):
Penggunaan insulin
3. Komparasi (C):
obat antidiabetik oral Metformin
4. Outcome (O):
Risiko atau kejadian gangguan pendengaran sensorineural pada pasien diabetes.

Pencarian artikel pada *Scopus*, *Google Scholar* dan *PubMed* menggunakan *keyword* berdasarkan PICO yaitu “*diabetes mellitus*” AND “*insulin*” OR “*Metformin*” AND “*risk of sensorineural hearing loss*” yang bertujuan untuk pencarian yang spesifik sehingga mempermudah untuk penentuan artikel yang akan digunakan untuk penelitian. Sampel yang dipilih adalah artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.4.1 Kriteria inklusi

1. Populasi: pasien dengan diabetes mellitus tipe 1 atau tipe 2 rentang usia 18-79 tahun.
2. Intervensi/Obat: Studi yang mengevaluasi penggunaan insulin atau obat antidiabetik oral Metformin.
3. Outcome: Penelitian yang melaporkan risiko atau kejadian gangguan pendengaran sensorineural.
4. Jenis Studi: Studi kohort, Randomized Controlled Trials dan uji klinik.

5. Bahasa: Artikel berbahasa Inggris.
6. Periode Publikasi: Artikel yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir 2016-2025 untuk menjaga relevansi data.
7. Akses: Studi yang tersedia secara penuh *full text* di database publik atau institusi.

3.4.2 Kriteria eksklusi

1. Populasi: pasien penderita penyakit diabetes mellitus tipe 1 atau tipe 2 yang disertai komplikasi penyakit ginjal , hipertensi dan penyakit lain.
2. Artikel yang terduplikasi.
3. Penelitian sekunder, seperti *review*, *systematic review*, *meta-analysis*, atau laporan ringkasan.
4. Menggunakan obat kombinasi

3.4.3 Cara penentuan sampel

Cara penentuan sampel dalam penelitian ini dilakukan melalui proses seleksi artikel menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Database yang digunakan adalah *Scopus*, *Google scholar* dan *PubMed*. Pencarian artikel dilakukan dengan memasukkan kata kunci berdasarkan kerangka PICO, yaitu “*diabetes mellitus*” AND “*insulin*” OR “*Metformin*” AND “*risk of sensorineural hearing loss*”. Artikel yang diperoleh kemudian diseleksi secara bertahap melalui identifikasi, screening, dan eliminasi sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel yang tidak relevan dengan pertanyaan penelitian dikeluarkan dari analisis.

3.5 Teknik pengumpulan data

Strategi penelitian dalam kajian ini disusun berdasarkan pedoman PRISMA 2020 dengan menggunakan kerangka PICO sebagai dasar perumusan pertanyaan penelitian. Populasi yang dikaji adalah pasien dengan diabetes melitus, intervensi yang ditinjau berupa terapi Insulin , dengan pembanding dengan terapi Metformin serta outcome yang diamati adalah kejadian atau risiko gangguan pendengaran.⁶⁴

Pencarian literatur dilakukan secara sistematis melalui beberapa basis data internasional, yaitu *PubMed*, *Scopus* dan *Google scholar*, menggunakan istilah MeSH berikut: ("Diabetes Mellitus"[MeSH] OR "diabetes mellitus" AND ("Insulin"[MeSH] OR insulin) OR ("Metformin"[MeSH] OR metformin) AND ("Hearing Loss, Sensorineural"[MeSH] OR "sensorineural hearing loss" OR "hearing impairment OR "auditory dysfunction" jika penelusuran MeSH tidak tersedia menggunakan kombinasi kata kunci yang disusun dengan operator Boolean (AND, OR, NOT). Kata kunci yang digunakan meliputi: “*diabetes mellitus*” AND “*insulin*” OR “*Metformin*” AND “*risk of sensorineural hearing loss*”. Strategi pencarian dibatasi pada artikel berbahasa Inggris, dengan rentang tahun publikasi 2020–2025 agar mendapatkan data terkini.

Artikel yang diperoleh selanjutnya disaring berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Proses seleksi dimulai dari penghapusan duplikasi, dilanjutkan dengan penapisan judul dan abstrak, hingga penilaian kelayakan berdasarkan teks lengkap. Artikel yang lolos terpilih akan dinilai menggunakan *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist* sesuai dengan desain studi masing-masing (Cohort, RCT, dan Uji klinis). Checklist JBI dipilih karena merupakan salah satu instrumen standar internasional yang banyak digunakan dalam systematic review di bidang kesehatan,⁶¹ Seluruh tahapan penelitian disajikan dalam diagram alur PRISMA 2020 untuk menjamin transparansi dan keterulangan proses.⁵⁹

3.5.1 Sumber pencarian literatur penelitian

Sumber literatur dalam penelitian ini diperoleh dari basis data elektronik internasional yang diakui kredibilitasnya di bidang kesehatan, yaitu *PubMed*, *Scopus*, dan *google scholar*. Pemilihan database tersebut didasarkan pada kelengkapan, kemutakhiran, serta cakupan publikasi internasional maupun nasional yang relevan dengan topik penelitian. *PubMed* dipilih karena menyediakan akses terhadap artikel kedokteran dan kesehatan yang terindeks dalam *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*. *Scopus* digunakan karena merupakan salah satu database terbesar yang mencakup berbagai disiplin ilmu, termasuk kedokteran dan ilmu biomedis.⁶² *Google Scholar* digunakan sebagai sumber tambahan untuk memperluas jangkauan pencarian, sehingga kemungkinan terlewatnya artikel relevan dapat diminimalisasi.⁶³ Rentang publikasi artikel dibatasi pada tahun 2020 hingga 2025 guna memperoleh data terbaru, dengan kriteria bahasa Inggris dan Indonesia agar sesuai dengan kebutuhan penelitian.⁵⁹

3.5.2 Alat atau instrumen penelitian

instrumen untuk mengumpulkan dan menilai literatur ilmiah yang relevan. Adapun instrumen yang digunakan meliputi:

1. Basis Data Literatur:

PubMed, *Scopus*, dan *Google Scholar*, digunakan untuk mencari jurnal internasional maupun nasional yang relevan dengan topik pengaruh insulin dan OAD terhadap risiko gangguan pendengaran pada pasien diabetes melitus.

2. Kata Kunci dan Strategi Pencarian:

“diabetes mellitus” AND “insulin” OR “Metformin” AND “risk of sensorineural hearing loss”. Strategi pencarian disusun menggunakan kombinasi Boolean (AND, OR) untuk memaksimalkan hasil literatur yang relevan.

3. Instrumen Penilaian Kualitas Studi:

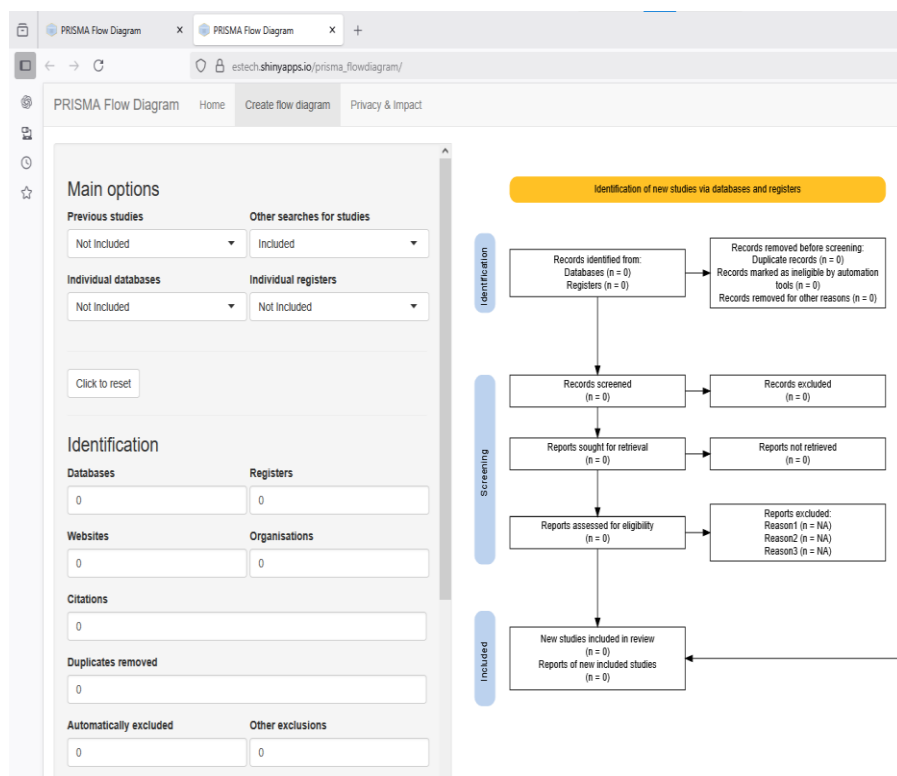
Penilaian kualitas metodologi artikel yang terpilih dalam penelitian ini dilakukan menggunakan Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist. Instrumen ini dipilih karena merupakan salah satu standar internasional yang banyak digunakan dalam *systematic review* di bidang kesehatan.⁶¹

4. Software atau Alat Pendukung:

Mendeley untuk manajemen referensi. *Publish or Perish software* mempermudah melakukan *citation*. Microsoft Excel dan Rayyan.ai untuk menyusun tabel hasil literatur dan mempermudah screening studi.

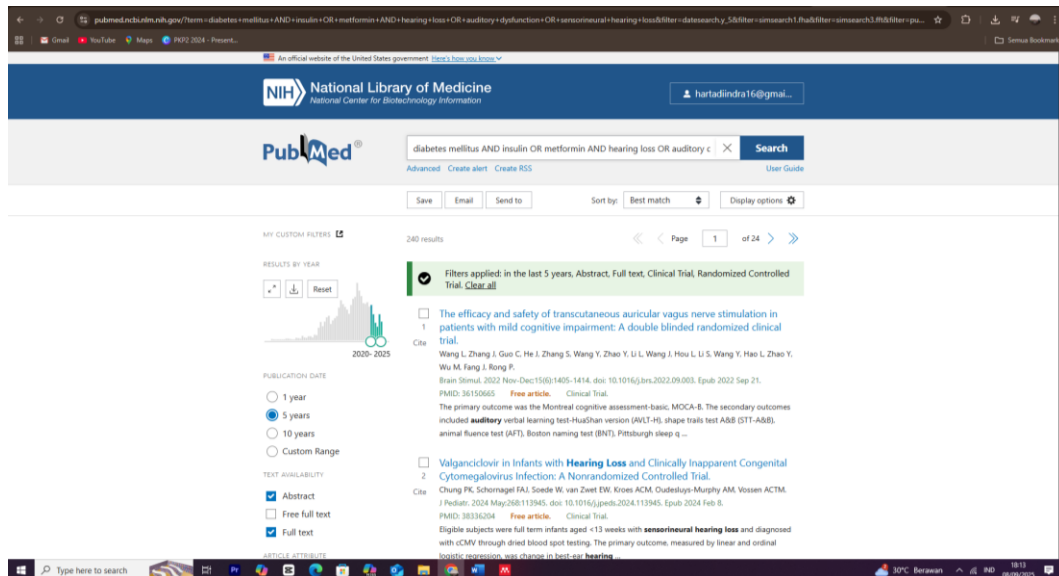
3.5.3 Tahapan pengumpulan data

1. Mengunduh diagram PRISMA dari website [PRISMA 2020](https://prisma-2020.org/)

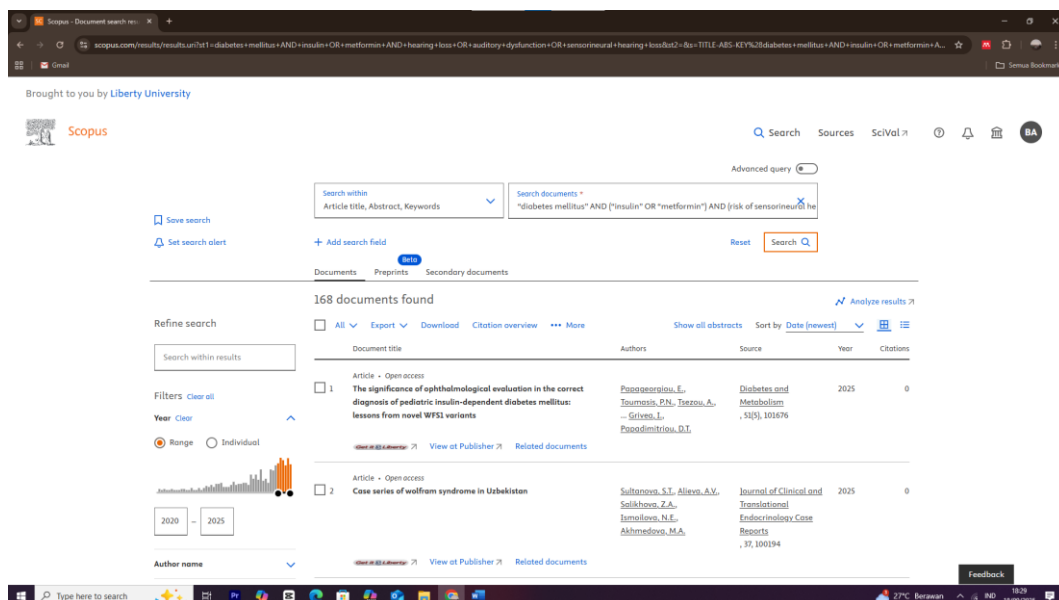


Gambar 3.1 Digram Prisma

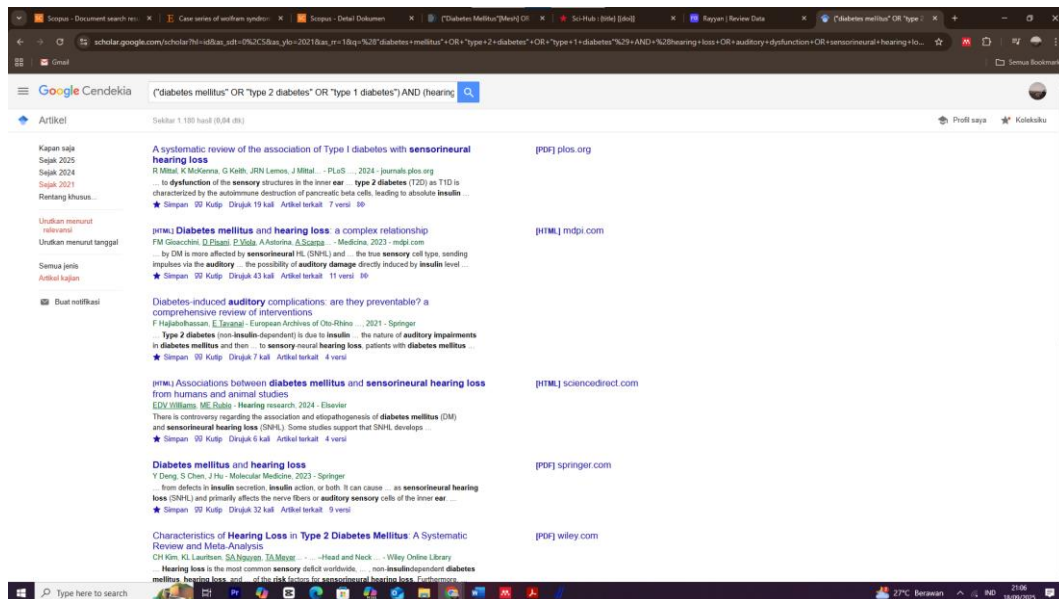
3. Pada tahap identifikasi awal, dilakukan pencarian artikel di *database google scholar*, *Scopus*, dan *PubMed* dengan menggunakan kata kunci “*diabetes mellitus*” AND “*insulin*” OR “*metformin*” AND “*risk of sensorineural hearing loss*”. Dijumpai total 1588 artikel, yaitu sebanyak 240 artikel pada *PubMed* ,168 artikel pada *Scopus* ,dan 1180 artikel pada *google scholar* yang diakses pada tanggal 8 September 2025.



Gambar 3. 2 Pubmed

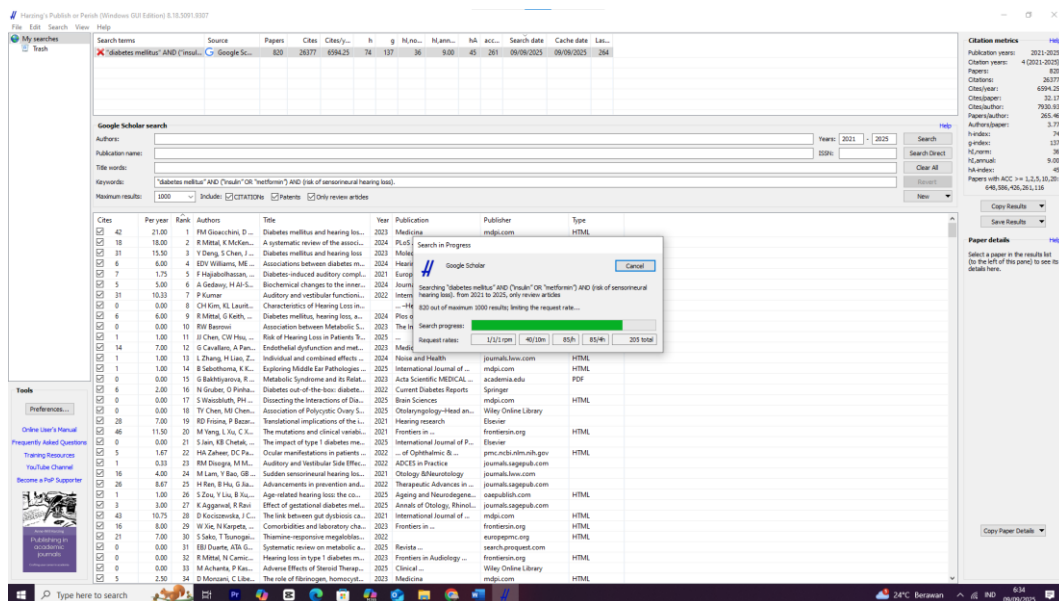


Gambar 3. 3 Scopus



Gambar 3. 4 Google scholar

3. Pada citation google scholar dibantu oleh perangkat lunak tambahan *Publish or Perish software* , perangkat ini bisa melakukan ribuan citation sekaligus.



Gambar 3. 5 Publish or Perish software

4. Melakukan download *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist* untuk menilai kualitas metodologi penelitian, mengidentifikasi potensi bias, dan memastikan hanya bukti yang valid dan terpercaya yang digunakan dalam systematic review.

The screenshot displays the JBI Manual for Evidence Synthesis website. The main content area is titled "Appendix 4.1: JBI Critical appraisal checklist for randomized controlled trials" and was created on 26 March, 2024. Below the title, there is a section for "JBI Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials" with fields for Reviewer, Date, Author, Year, and Record Number. The checklist itself consists of six numbered questions:

1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?
2. Was allocation to treatment groups concealed?
3. Were treatment groups similar at the baseline?
4. Were participants blind to treatment assignment?
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?

The left sidebar shows the "JBI Manual for Evidence Synthesis" navigation menu, including sections like Table of Contents, Contributors, JBI Systematic Reviews, Methodological considerations, Systematic reviews of qualitative evidence, Systematic reviews of effectiveness, Introduction to quantitative evidence and evidence-based practice, Development of a protocol for a systematic review of effectiveness evidence, Meta-analysis, Systematic review of effectiveness, Chapter References, and Appendix 4.1: JBI Critical appraisal checklist for randomized controlled trials.

Gambar 3. 6 Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist

3.6 Pengolahan dan Analisis Data

3.6.1 Pengolahan data

A. Pengumpulan data

Pada tahap awal, dilakukan pengumpulan data berupa artikel dari *database Google scholar, Scopus* dan *Pubmed* dengan menggunakan *keyword* yang sudah ditetapkan.

B. Seleksi data

Pada tahap seleksi data menggunakan diagram alur PRISMA yang digunakan untuk penyaringan artikel. Kemudian artikel-artikel yang telah diperoleh, dieliminasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditentukan.

C. Ekstraksi Data

Data diekstraksi dari artikel yang telah dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Informasi yang dikumpulkan meliputi populasi studi, intervensi, hasil yang diukur, dan temuan dalam studi sebelumnya.

3.6.2 Analisis data

A. Ekstraksi Data

Setiap artikel yang terpilih diekstraksi menggunakan lembar kerja yang telah disusun sebelumnya. Data yang diambil meliputi: nama peneliti, tahun publikasi, negara, desain penelitian, jumlah sampel, karakteristik responden, jenis intervensi atau terapi antidiabetik (insulin atau metformin), *outcome* berupa gangguan pendengaran sensorineural, serta hasil penelitian termasuk nilai *odds ratio* (OR), *risk ratio* (RR), *p-value*, dan interval kepercayaan (*Confidence Interval* /CI).

B. Sintesis Data

Data yang telah diekstraksi kemudian disintesis secara naratif dan tabulasi. Sintesis naratif digunakan untuk membandingkan hasil antar penelitian, mengidentifikasi kesamaan maupun perbedaan, serta menjelaskan faktor-faktor yang memengaruhi hasil. Tabulasi disusun untuk mempermudah pembaca dalam melihat ringkasan informasi dari setiap artikel, sehingga dapat ditarik kesimpulan

komprehensif terkait pengaruh penggunaan insulin maupun metformin terhadap risiko gangguan pendengaran sensorineural.

C. Analisis Kualitatif

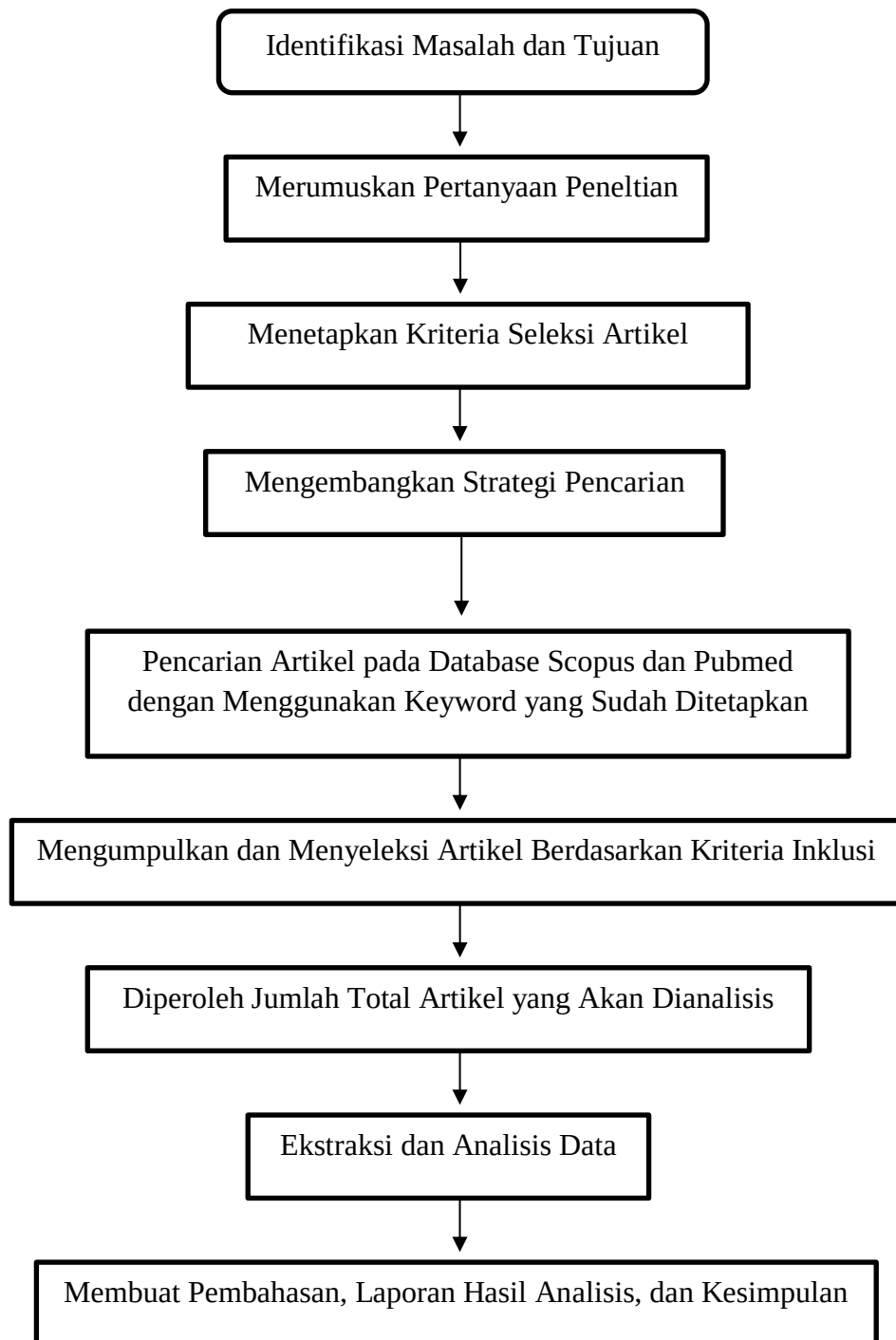
Analisis kualitatif dilakukan dengan mengevaluasi kualitas metodologi setiap artikel menggunakan instrumen penilaian yang sesuai dengan *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist*. Penilaian ini bertujuan untuk memastikan bahwa artikel yang dimasukkan memiliki validitas internal yang memadai sehingga kesimpulan yang dihasilkan dapat dipertanggung jawabkan.

D. Penarikan Kesimpulan

Setelah data dianalisis, kesimpulan mengenai hubungan antara penggunaan insulin dan metformin dengan risiko gangguan pendengaran sensorineural pada pasien diabetes melitus. Kesimpulan ini didasarkan pada kekuatan bukti yang ditemukan, konsistensi hasil antar penelitian, serta kualitas metodologi dari artikel yang disertakan.

Semua data yang telah diekstraksi digabungkan kemudian dianalisis secara deskriptif dan sistematis untuk mengidentifikasi pengaruh penggunaan insulin dan metformin terhadap risiko gangguan pendengaran sensorineural pada pasien diabetes melitus: *systematic literature review* , Hasil dari analisis kemudian dipresentasikan dalam bentuk narasi, tabel, dan gambar untuk memudahkan pemahaman dan interpretasi.

3.7 Alur Penelitian



Gambar 3. 7 Alur penelitian

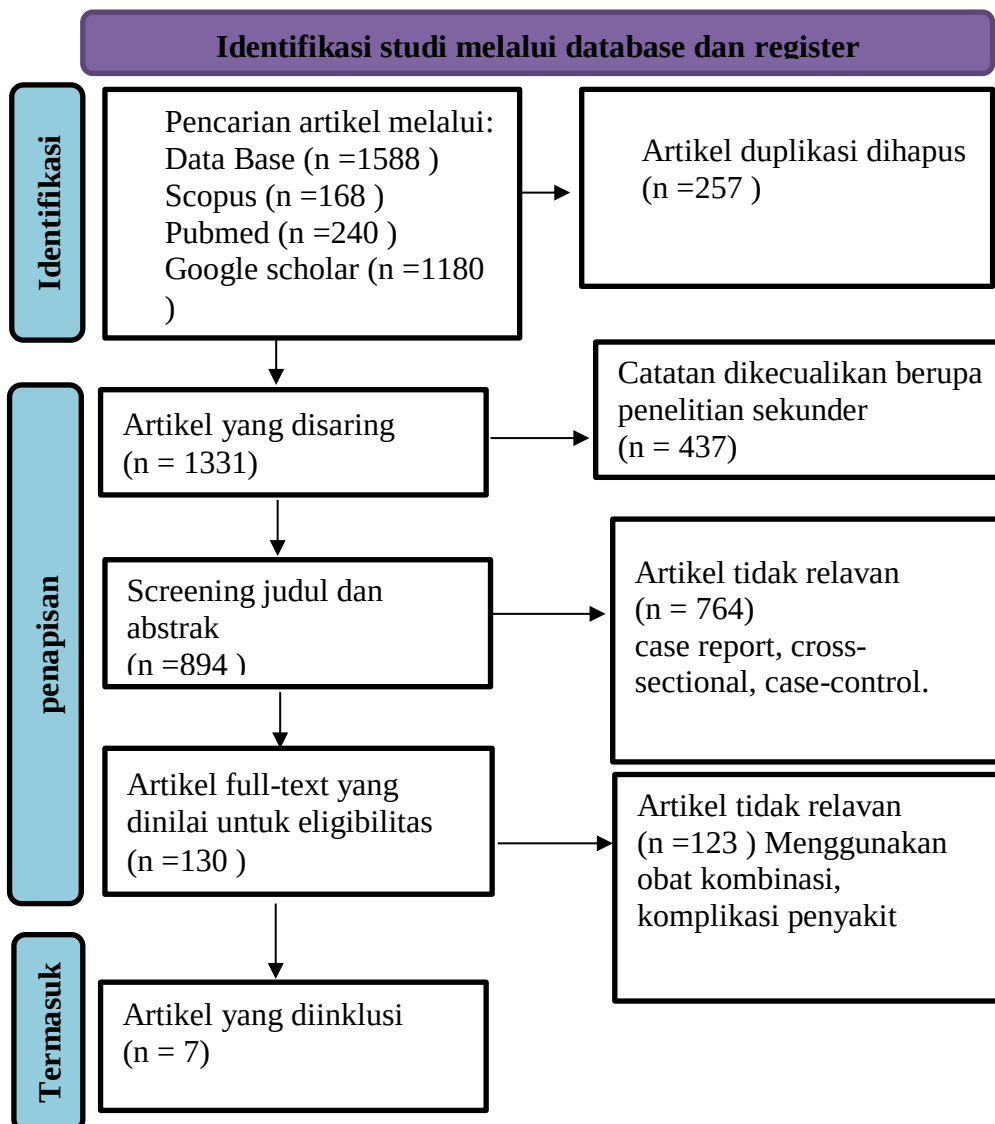
BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1 Identifikasi dan seleksi artikel

Dalam proses penelitian ini pencarian artikel didatabase yang digunakan adalah *Scopus*, *Google scholar* dan *PubMed*. Pencarian artikel dilakukan dengan memasukkan kata kunci berdasarkan kerangka PICO, yaitu “*diabetes mellitus*” AND “*insulin*” OR “*Metformin*” AND “*risk of sensorineural hearing loss*”. Proses seleksi artikel ini divisualisasikan dalam diagram PRISMA sebagai berikut untuk menunjukkan alur seleksi artikel yang sistematis dan transparan.



Gambar 4. 1 Alur seleksi artikel dengan metode PRISMA

Pada tahap identifikasi awal dilakukan pencarian artikel di tiga *database* yaitu *Scopus* dan *PubMed* dengan kata kunci berdasarkan kerangka PICO, ditemukan jumlah total artikel sebanyak 1588, dengan jumlah masing-masing sebanyak 168 artikel dari *Scopus* dan 240 artikel dari *PubMed* dan *Google scholar* 1180 artikel . Kemudian dilanjutkan dengan proses eliminasi artikel duplikasi dengan menggunakan bantuan perangkat lunak *Mendeley*, sehingga dijumpai sebanyak 257 artikel yang tereliminasi dan tersisa 1331 artikel. Selanjutnya artikel tersebut disaring yang merupakan penelitian sekunder tidak diikutsertakan seperti *Narrative Review*, *Scoping Review*, *Meta-Analysis*, *Systematic Literature Review* total 437, Sejumlah artikel tersebut kemudian dilanjutkan dengan proses *screening* judul dan abstrak menggunakan aplikasi *Rayyan ai* dan melihat desain studi dari masing masing artikel dijumpai 764 yang tidak relavan , dan tahap selanjutnya memasukkan sisa 130 artikel tersebut kedalam *skrining full text* untuk menilai eligibilitas nya. Pada tahap akhir tereliminasi sebanyak 123 dari 130 artikel tersebut sehingga menghasilkan 7 artikel yang relevan untuk digunakan di dalam penulisan skripsi ini.

4.1.2 Penilaian risiko bias artikel

Studi/Penulis	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	Overall
Haneef et al. (2017)												
Ryu et al. (2017)												
Kim M, et al (2023)												
Huang et al.(2025)												
Lin et al.(2022)												
Chen et al. (2019)												
D1 Were the two groups similar and recruited from the same population?											Judgement	
D2 Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?											low	
D3 Was the exposure measured in a valid and reliable way?												
D4 Were confounding factors identified?												
D5 Were strategies to deal with confounding factors stated?											high	
D6 Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?												
D7 Were the outcomes measured in a valid and reliable way?												
D8 Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?											unclear	
D9 Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?												
D10 Were strategies to address incomplete follow up utilized?												
D11 Was appropriate statistical analysis used?												

Gambar 4. 2 Penilaian Risiko Bias Studi Cohort Joanna Briggs Institute (JBI)

Study	Asma A, et al. (2021).	Penilaian
D1	Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	
D2	Was allocation to treatment groups concealed?	
D3	Were treatment groups similar at the baseline?	
D4	Were participants blind to treatment assignment?	
D5	Were those delivering the treatment blind to treatment assignment?	
D6	Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	
D7	Were outcome assessors blind to treatment assignment?	
D8	Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	
D9	Were outcomes measured in a reliable way	
D10	Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analysed?	
D11	Were participants analysed in the groups to which they were randomized?	
D12	Was appropriate statistical analysis used?	
D13	Was the trial design appropriate and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	
Overall		

Gambar 4. 3 Penilaian Risiko Bias Studi RCT Joanna Briggs Institute (JBI).

Simbol dan Arti Penilaian (Penilaian/*Judgement*)

 (Hijau)Ya/ Low Risk: Kriteria terpenuhi atau risiko rendah .

 (Kuning)Tidak Jelas/Unclear Risk: Tidak ada informasi yang cukup untuk menilai

 (Merah)Tidak/High Risk: Kriteria tidak terpenuhi, atau risiko biasanya tinggi

Simbol dan Arti *Overall* (risiko bias dari studi)

 Risiko bias rendah

 risiko bias sedang

 risiko bias tinggi

Secara keseluruhan, artikel yang direview memiliki risiko bias sedang menuju rendah .

4.1.3 Temuan hasil
Tabel 4. 1 Tabel Sintesis Temuan Artikel

No	Judul Artikel	Desain	Populasi	Jumlah Sampel (N)	Paparan	Perbandingan	Hasil (Naratif & Statistik)
1	A Single Blinded Randomized Controlled Study of the Effect of Conventional Oral Hypoglycemic Agents Versus Intensive Short-Term Insulin Therapy on Pure Tone Audiometry in Type II Diabetes Mellitus	RCT	Pasien DM Tipe 2 dengan durasi kurang 10 tahun dan HbA1c antara 8–11%	28 pasien (11 OHA, 17 Insulin)	Terapi Insulin Intensif (Suntikan Insulin subkutan selama 3 bulan)	Agen Hipoglikemik Oral (OHA) Konvensional	Ambang pendengaran tidak dipengaruhi oleh pengobatan insulin, OHA, atau tingkat kontrol glikemik (HbA1c atau Fructosamine) dalam jangka pendek (3 bulan)
2	Hearing Impairment and Type 1 Diabetes in the DCC/EDIC cohort	Cohort	Peserta dengan Type 1 Diabetes	N: 1.150 peserta T1D	terapi intensif insulin	Tanpa terapi insulin	terapi intensif insulin tidak menunjukkan perlindungan jelas terhadap prevalensi hearing impairment, tetapi kontrol glikemik jangka panjang setiap kenaikan 10%(HbA1c) berhubungan dengan outcome pendengaran 32%
3	insulin effect on hearing recovery in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: retrospective study of 145 patients	Kohort Retrospektif	Pasien dewasa dengan idiopathic SSNHL	N: 145 pasien	penggunaan insulin	pasien non-insulin	Penggunaan insulin secara signifikan dikaitkan dengan pemulihan pendengaran yang lebih buruk (poor hearing recovery) pada pasien ISSNHL dengan DM. Hal ini mengindikasikan bahwa penggunaan insulin adalah penanda dari keparahan DM yang sudah ada, yang kemudian menghambat proses pemulihan pendengaran setelah SSNHL.

No	Judul Artikel	Desain	Populasi	Jumlah Sampel (N)	Paparan	Perbandingan	Hasil (Naratif & Statistik)
4	Metformin Use and Hearing Loss in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	Studi Kohort	Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) berusia ≥ 40 tahun	N=80.596 46.152 metformin dan 34.444 non-metformin	Penggunaan Metformin	Penggunaan Agen Oral Non-Metformin	Penggunaan Metformin dikaitkan dengan risiko kejadian Gangguan Pendengaran yang lebih rendah pada pasien DMT2 dibandingkan non-penggunaan Metformin. HR 0.79 95% Confidence Interval (CI): 0.57 – 1.12
5	Metformin lowers risk of hearing loss and mortality in type 2 diabetes	Kohort Retrospektif	Pasien DM Tipe 2	80.700 Metformin vs. 80.700 non-penggunaan Metformin	Penggunaan Metformin	Non-penggunaan Metformin	Risiko SSNHL pada pengguna Metformin 27% lebih rendah dari non-penggunaan. aHR: 0.73 (95% CI: 0.66–0.82; $P < 0.0001$).
6	Risk of Developing Sudden Sensorineural Hearing Loss in Diabetic Patients: A Population-Based Cohort Study	Studi Kohort Retrospektif	Pasien T2D ≥ 18 tahun	N=26.556	Penggunaan Metformin	Penggunaan Agen Oral Non-Metformin	Insidensi SSNHL 1.29 vs 0.78 per 1.000 person-years. HR teradjust 1.592 (CI 95%: 1.295–1.957); Risiko SSNHL meningkat hingga HR 2.045 (CI 95%: 1.043–4.008) pada pasien yang membutuhkan 3 jenis obat antidiabetik.
7	Metformin decreases the risk of sudden sensorineural hearing loss in patients with diabetes mellitus: A 14-year follow-up study	Studi Kohort Retrospektif	Pasien T2D ≥ 18 tahun	N=56.436	Penggunaan Metformin	Non-penggunaan Metformin	Risiko SSNHL secara signifikan lebih rendah pada pengguna Metformin. aHR: 0.63 (95% CI: 0.42-0.94).

4.2 Pembahasan

4.2.1 Efek insulin terhadap gangguan pendengaran pada pasien diabetes mellitus

Berdasarkan hasil temuan pada (Tabel 4.1). ketiga studi ini memberikan perspektif yang berbeda mengenai intervensi insulin dan gangguan pendengaran. Studi oleh Ryu dkk.⁶⁶ fokus pada konteks akut, menunjukkan bahwa pemberian insulin untuk mengontrol hiperglikemia akibat steroid pada pasien tuli mendadak (*Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss*) secara signifikan meningkatkan peluang pemulihan pendengaran hingga 80%. Di sisi lain, Asma dkk.⁶⁴ melakukan studi klinis jangka pendek pada pasien Diabetes Melitus (DM) tipe 2 dan menemukan bahwa transisi dari obat oral ke terapi insulin intensif selama periode singkat tidak memberikan perbedaan signifikan pada ambang pendengaran subjek. Sementara itu, studi jangka panjang oleh Haneef dkk.⁶⁵ melalui kohort DCCT/EDIC lebih menekankan pada aspek epidemiologis, di mana mereka menemukan bahwa prevalensi gangguan pendengaran pada pasien DM tipe 1 sebenarnya hampir sama dengan kelompok kontrol tanpa diabetes, namun risiko tersebut meningkat seiring dengan buruknya kontrol glikemik (HbA1c) selama bertahun-tahun.

Dalam literatur ini, ditemukan keselarasan mengenai peran penting kontrol glikemik terhadap kesehatan auditori. Studi Ryu dkk.⁶⁶ dan Haneef dkk.⁶⁵ secara tidak langsung sejalan dalam argumen bahwa manajemen gula darah yang ketat—baik melalui insulin pada kondisi akut maupun pemantauan HbA1c jangka panjang—memiliki korelasi positif dalam mencegah atau memperbaiki kerusakan saraf pendengaran. Keduanya mendukung hipotesis bahwa mekanisme mikrovaskular dan neuropati akibat glukosa yang tidak terkontrol adalah faktor risiko utama penurunan fungsi pendengaran. Selain itu, ketiga studi ini mengakui bahwa diabetes secara patofisiologis dapat memengaruhi koklea dan saraf kranial kedelapan melalui gangguan aliran darah (*iskemia*).

Terdapat kontradiksi yang cukup nyata terkait efektivitas langsung insulin terhadap ambang pendengaran. Hasil penelitian Asma dkk.⁶⁴ tidak sejalan dengan temuan Ryu dkk.⁶⁶ di mana Asma menyimpulkan bahwa terapi insulin intensif tidak mengubah ambang pendengaran secara signifikan dibandingkan obat oral, sedangkan Ryu dkk membuktikan bahwa insulin adalah faktor penentu keberhasilan pemulihan pendengaran.

Namun, dalam praktik klinis, penggunaan insulin sering kali merefleksikan kondisi diabetes melitus yang kurang terkontrol atau telah mencapai tingkat keparahan tertentu. Hiperglikemia kronik yang menyertai kondisi ini dapat memicu terjadinya mikroangiopati pada pembuluh darah koklea, disfungsi sel rambut, serta neuropati auditorik, yang secara kumulatif berkontribusi terhadap penurunan fungsi pendengaran. Studi oleh Ryu et al.⁶⁶ menegaskan bahwa luaran pendengaran yang lebih buruk pada pasien pengguna insulin kemungkinan tidak disebabkan oleh efek farmakologis insulin secara langsung, melainkan lebih mencerminkan tingkat keparahan penyakit dasar (*underlying disease severity*) pada pasien yang memerlukan terapi insulin.

4.2.2 Efek metformin terhadap gangguan pendengaran pada pasien diabetes mellitus

Berdasarkan hasil temuan pada (Tabel 4.1), metformin memiliki mekanisme kerja yang lebih luas dan secara langsung berkaitan dengan jalur patofisiologis gangguan pendengaran pada diabetes melitus. Aktivasi jalur (*adenosine monophosphate-activated protein kinase /AMPK*) oleh metformin berperan dalam menurunkan produksi *reactive oxygen species* (ROS), menghambat proses inflamasi sistemik, memperbaiki fungsi endotel vaskular, serta mengoptimalkan metabolisme seluler pada koklea. Selain itu, metformin diketahui mampu menghambat pembentukan *advanced glycation end-products* (AGE), yang berperan penting dalam kerusakan jaringan koklea dan disfungsi mikrovaskular pada pasien diabetes. Temuan dari beberapa studi kohort berskala besar (Kim dkk; Lin dkk; Huang dkk,) secara konsisten menunjukkan bahwa penggunaan metformin berhubungan dengan penurunan insidensi (*sudden sensorineural hearing loss / SSNHL*), sehingga mendukung peran protektif obat ini terhadap fungsi pendengaran. Selain itu, metformin memiliki mekanisme kerja yang lebih luas dan secara langsung memengaruhi jalur patofisiologis gangguan pendengaran, terutama melalui aktivasi jalur AMPK . Aktivasi jalur ini berperan dalam menurunkan produksi (*reactive oxygen species / ROS*), mengurangi peradangan sistemik, memperbaiki fungsi endotel vaskular, serta meningkatkan metabolisme sel koklea. Metformin juga diketahui mampu menghambat pembentukan (*advanced glycation*

end-products / AGE), yang berperan penting dalam patogenesis kerusakan koklea dan gangguan pendengaran pada pasien diabetes melitus..

keempat artikel ini mengungkapkan keterkaitan yang kompleks namun konsisten antara Diabetes Melitus (DM) dengan risiko SSNHL serta potensi terapeutik metformin sebagai agen pelindung pendengaran. Secara garis besar, penelitian ini sejalan dalam menetapkan bahwa diabetes merupakan faktor risiko independen yang signifikan terhadap kerusakan pendengaran, sebagaimana dibuktikan oleh Lin dkk.⁷⁰ yang menunjukkan peningkatan risiko 1,54 kali lipat pada pasien DM, yang kemudian diperkuat oleh temuan Chen dkk.⁶⁷ dan Huang dkk.⁶⁹ yang mengonfirmasi bahwa gangguan metabolik pada diabetes berkontribusi langsung pada kegagalan fungsi koklea. Keselarasan juga ditemukan pada efek protektif metformin; ketiga studi terbaru (Chen, Huang, dan Kim) sepakat bahwa metformin memiliki mekanisme biologis yang menguntungkan, seperti aktivasi AMPK dan sifat anti-inflamasi, yang bekerja melindungi sel-sel rambut di telinga dalam dari stres oksidatif. Namun, terdapat poin yang tidak sepenuhnya sejalan terkait kekuatan bukti statistik, di mana Chen dkk.⁶⁷ dan Huang.⁶⁹ melaporkan penurunan risiko SSNHL yang sangat signifikan secara statistik (masing-masing 37% dan 27%), sementara Kim dkk.⁶⁸ dalam studi multicenter-nya hanya menemukan tren penurunan risiko yang tidak signifikan secara statistik (HR 0.79; 95% CI 0.57–1.12), menunjukkan bahwa efektivitas metformin mungkin bervariasi tergantung pada karakteristik populasi atau metode pengumpulan data. Perbedaan mendasar di antara keempat artikel ini terletak pada cakupan dan metodologi penelitiannya: Lin dkk.⁷⁰ memfokuskan pada dampak keparahan diabetes terhadap pendengaran tanpa melihat efek obat tertentu, Chen dkk.⁶⁷ melakukan pelacakan selama 14 tahun untuk melihat efek jangka panjang metformin, Huang dkk.⁶⁹ mengintegrasikan analisis mortalitas serta hubungan antara dosis metformin dengan tingkat perlindungan (respons dosis), sedangkan Kim dkk.⁶⁸ menjadi satu-satunya studi yang menggunakan pendekatan *Common Data Model* (CDM) untuk menyelaraskan data dari berbagai institusi rumah sakit di Korea Selatan, berbeda dengan tiga studi lainnya yang semuanya berbasis pada (*National Health Insurance Research Database* / NHIRD) di Taiwan. Integrasi dari literatur ini menyimpulkan bahwa meskipun diabetes meningkatkan kerentanan terhadap ketulian mendadak,

metformin muncul sebagai kandidat kuat untuk strategi preventif, meskipun perbedaan dalam signifikansi statistik antar studi menuntut penelitian lebih lanjut untuk memastikan protokol dosis yang paling optimal bagi perlindungan pendengaran pasien.

4.2.3 Perbedaan efek insulin dan metformin terhadap gangguan pendengaran pada pasien diabetes mellitus

Hasil tinjauan sistematis dari tujuh studi menunjukkan bahwa terdapat tiga studi yang menilai insulin menunjukkan hasil yang tidak konsisten. Dua penelitian Asma dkk.⁶⁴ dan Haneef dkk.⁶⁵ menyatakan bahwa penggunaan insulin tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap ambang dengar maupun risiko *hearing impairment*. Kedua penelitian ini menekankan bahwa faktor lain seperti kontrol glikemik, durasi diabetes, serta komplikasi kronis cenderung berperan lebih besar dibandingkan jenis terapi yang digunakan. Namun berbeda dengan dua hasil tersebut, Ryu dkk.⁶⁶ menunjukkan bahwa pasien dengan idiopathic SSNHL yang menggunakan insulin memiliki tingkat pemulihan pendengaran yang lebih buruk. Variasi hasil ini kemungkinan dipengaruhi oleh perbedaan populasi, jenis diabetes, tingkat keparahan penyakit, dan konteks klinis penggunaan insulin. Pada pasien dengan diabetes yang lebih berat, insulin sering kali digunakan sebagai terapi lanjutan, sehingga efek yang tampak mungkin lebih mencerminkan indikator keparahan penyakit daripada efek obat itu sendiri.

Sebaliknya, keempat studi metformin menunjukkan hasil yang konsisten terhadap efek protektif. Penggunaan metformin terbukti berhubungan dengan penurunan risiko hearing loss dan SSNHL melalui beberapa mekanisme biologis, termasuk efek antiinflamasi, peningkatan sensitivitas insulin, serta modulasi stres oksidatif yang diketahui menjadi salah satu penyebab kerusakan koklea pada pasien diabetes. Konsistensi ini mengindikasikan bahwa metformin memiliki peran yang lebih stabil dalam perlindungan fungsi pendengaran dibanding insulin.

Hasil *systematic literature review* ini menunjukkan kesesuaian dengan sejumlah penelitian sebelumnya yang melaporkan adanya perbedaan efek antara insulin dan metformin terhadap gangguan pendengaran pada pasien diabetes mellitus. Beberapa studi kohort besar, seperti Kim dkk, Lin dkk, dan Huang dkk, secara konsisten

menunjukkan bahwa penggunaan metformin berhubungan dengan penurunan risiko gangguan pendengaran sensorineural dan *sudden sensorineural hearing loss*, yang diduga berkaitan dengan mekanisme protektif metformin melalui aktivasi jalur AMPK, penurunan stres oksidatif, perbaikan fungsi endotel, serta penghambatan pembentukan *advanced glycation end-products*.

Selain itu, temuan Asma dkk.⁶⁴ dan Haneef dkk.⁶⁵ yang menyatakan bahwa insulin tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap ambang pendengaran, di mana faktor seperti durasi diabetes, kontrol glikemik jangka panjang, dan komplikasi kronis dinilai memiliki peran yang lebih dominan dibandingkan jenis terapi antidiabetik. Namun demikian, hasil penelitian oleh Ryu dkk.⁶⁶ menunjukkan temuan yang tidak sejalan, karena penggunaan insulin dikaitkan dengan pemulihan pendengaran yang lebih buruk pada pasien diabetes dengan *idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. Perbedaan hasil tersebut dipengaruhi oleh perbedaan karakteristik populasi penelitian, konteks klinis penggunaan insulin pada pasien dengan derajat keparahan penyakit yang lebih tinggi, serta variasi desain studi dan metode penilaian pendengaran. Dalam hal ini, insulin lebih berperan sebagai indikator keparahan penyakit daripada faktor kausal langsung terhadap gangguan pendengaran, sehingga variasi temuan antarpemeriksaan mencerminkan kompleksitas hubungan antara diabetes melitus, terapi antidiabetik, dan fungsi pendengaran.

Penelitian ini memiliki keunggulan pada pemilihan topik yang relevan dan aktual, yaitu hubungan terapi diabetes melitus dengan risiko gangguan pendengaran sensorineural yang masih relatif jarang dibahas. Metode Systematic Literature Review disusun secara sistematis dan mengikuti pedoman PRISMA 2020, disertai pendaftaran protokol di PROSPERO, sehingga meningkatkan transparansi dan validitas metodologi. Pencarian literatur dilakukan pada beberapa basis data bereputasi internasional, serta kualitas artikel dinilai menggunakan Joanna Briggs Institute *Critical Appraisal Checklist*. Selain itu, pembahasan mengaitkan temuan klinis dengan mekanisme patofisiologis secara komprehensif, sehingga memberikan nilai ilmiah dan implikasi klinis yang jelas.

Keterbatasan penelitian ini terletak pada jumlah artikel yang relatif sedikit sehingga kekuatan kesimpulan masih terbatas. Variasi desain penelitian, karakteristik subjek, serta metode penilaian pendengaran antar studi menimbulkan

heterogenitas yang tinggi dan tidak memungkinkan dilakukan meta-analisis. Selain itu, beberapa faktor pembaur seperti durasi diabetes, kontrol glikemik jangka panjang, dan komorbiditas tidak dapat dianalisis secara mendalam karena keterbatasan data sekunder. Oleh karena itu, hasil penelitian ini masih memerlukan konfirmasi melalui studi prospektif dan uji klinis dengan desain yang homogen agar dalam dilanjutkan untuk dilakukan *meta analisis*.

Secara keseluruhan, kesimpulan yang dihasilkan dari pembahasan ini memiliki kekuatan sedang (*moderate strength of evidence*). Hal ini didukung oleh sintesis literatur yang komprehensif dan konsisten secara internal, di mana hasil penelitian tidak hanya dirangkum secara deskriptif tetapi juga dianalisis secara komparatif dengan mempertimbangkan konteks klinis, desain studi, serta mekanisme patofisiologis yang mendasari gangguan pendengaran pada pasien diabetes melitus. Pembahasan ini berhasil menunjukkan bahwa efek insulin terhadap gangguan pendengaran bersifat tidak konsisten dan lebih merefleksikan tingkat keparahan penyakit serta kontrol glikemik dibandingkan efek farmakologis langsung, sementara metformin menunjukkan pola asosiasi yang lebih konsisten terhadap penurunan risiko gangguan pendengaran dan sudden sensorineural hearing loss. Namun demikian, kekuatan kesimpulan masih dibatasi oleh dominasi desain observasional, adanya variasi metodologi antar studi, serta inkonsistensi signifikansi statistik pada sebagian temuan, sehingga hubungan kausal belum dapat ditegakkan secara definitif. Ketiadaan *meta-analisis* kuantitatif dan potensi faktor pembaur yang tidak sepenuhnya terkontrol turut membatasi generalisasi hasil, sehingga temuan ini lebih tepat diinterpretasikan sebagai bukti asosiasi yang menjanjikan namun masih memerlukan konfirmasi melalui studi prospektif dengan desain yang lebih homogen dan uji klinis terkontrol.

BAB 5

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan kajian *evidence* melalui *Systematic Literature Review* mengenai pengaruh penggunaan insulin atau metformin terhadap risiko gangguan pendengaran sensorineural pada pasien diabetes mellitus, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Penggunaan insulin tidak menunjukkan bukti konsisten dalam menurunkan risiko gangguan pendengaran sensorineural (SNHL) pada pasien diabetes mellitus. Pada beberapa studi, insulin tidak memengaruhi ambang pendengaran secara signifikan, serta pada kondisi diabetes yang berat, penggunaannya justru sering menggambarkan tingkat keparahan penyakit sehingga berpotensi berhubungan dengan pemulihan pendengaran yang lebih buruk.
2. Penggunaan metformin secara konsisten menunjukkan efek protektif terhadap sistem pendengaran, dengan bukti penurunan risiko kejadian SNHL maupun *sudden sensorineural hearing loss (SSNHL)* pada pasien diabetes mellitus. Hal ini berkaitan dengan mekanisme metformin yang bersifat antiinflamasi, antioksidan, serta mampu mengurangi stres oksidatif dan mikroangiopati yang sering menjadi penyebab kerusakan koklea pada diabetes.
3. Terdapat perbedaan pengaruh antara insulin dan metformin terhadap risiko gangguan pendengaran, di mana metformin memiliki manfaat protektif yang lebih stabil dan bermakna dibandingkan insulin yang tidak menunjukkan efek signifikan terhadap penurunan risiko SNHL. Oleh karena itu, pengelolaan diabetes berbasis terapi metformin berpotensi memiliki manfaat tambahan terhadap pencegahan komplikasi sensorik pada telinga.

5.2 Saran

1. Bagi Peneliti Selanjutnya

- a. Diperlukan penelitian *meta analisis* dengan sampel lebih besar dan standar pemeriksaan audiometri yang seragam untuk memastikan hubungan kausal antara terapi antidiabetik dan gangguan pendengaran.
- b. Diperlukan analisis lanjutan terhadap faktor pembaur, seperti durasi diabetes, kontrol glikemik jangka panjang (HbA1c), adanya komplikasi vaskular, serta penggunaan obat lain.

2. Bagi Klinisi

- a. Pasien diabetes yang menggunakan insulin perlu mendapatkan pemantauan audiologis secara berkala, mengingat penggunaan insulin sering menjadi tanda keparahan penyakit.
- b. Metformin dapat dipertimbangkan sebagai terapi prioritas tidak hanya untuk kontrol glikemik, tetapi juga sebagai upaya proteksi multisistem terhadap risiko gangguan pendengaran.
- c. Edukasi mengenai pentingnya kontrol gula darah sebagai bagian dari pencegahan komplikasi pendengaran perlu ditingkatkan.

3. Bagi Pasien dan Masyarakat

- a. Kontrol glukosa darah yang baik, pemeriksaan pendengaran rutin, gaya hidup sehat, serta konsumsi obat antidiabetik sesuai anjuran merupakan langkah penting untuk mencegah gangguan pendengaran.
- b. Penggunaan obat diabetes tanpa pemantauan medis dapat meningkatkan risiko komplikasi, termasuk gangguan pendengaran.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shen Y, Zhou T, Zou W, et al. Global, regional, and national burden of hearing loss from 1990 to 2021: findings from the 2021 global burden of diseases study. *Ann Med*. 2025;57(1):2527367. doi:10.1080/07853890.2025.2527367.
2. Pratama AR, Dewi AP, Santoso F. Correlation between sensorineural hearing loss and quality of life using HHIE-S in elderly patients with diabetes in Pontianak, Indonesia. *CDK J*. 2022;49(3):178-183.
3. Ciorba A, Bianchini C, Pelucchi S, Pastore A. Hearing loss and cognitive decline: a review of recent evidence. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2020;40(6):419-425.
4. Samocha-Bonet D, Chisholm DJ. Diabetes (type 2) and sensorineural hearing loss: a review. *Ageing Res Rev*. 2021;68:101423. doi:10.1016/j.arr.2021.101423.
5. World Health Organization. *World Report on Hearing*. Geneva: WHO; 2021.
6. Borre ED, Kaalund K, Frisco N, et al. The Impact of Hearing Loss and Its Treatment on Health-Related Quality of Life Utility: a Systematic Review with Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2023;38(2):456-479. doi:10.1007/s11606-022-07795-9
7. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels: IDF; 2021
8. Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. *IDF DIABETES ATLAS*. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
9. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Survei Kesehatan Indonesia (IHS) 2023*; 2023.
10. Kalyani RR, Neumiller JJ, Maruthur NM, Wexler DJ. Diagnosis and Treatment of Type 2 Diabetes in Adults: A Review. *JAMA*. 2025;334(11):984-1002. doi:10.1001/jama.2025.5956
11. Kim CH, Lauritsen KL, Nguyen SA, et al. Characteristics of Hearing Loss in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-

- Analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Published online August 4, 2025. doi:10.1002/ohn.1378
12. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. *Endocr Pract*. 2023;29(5):305-340. doi:10.1016/j.eprac.2023.02.001
 13. Setu K Patolia, MD, MPH; Sridevi Devaraj, PhD, DABCC, FAACC, FRSC, CCRP, eds. Glucose: Reference Range, Interpretation, Collection and Panels. Medscape; updated May 23, 2023.
 14. Wang J, Yadav V, Smart AL, Tajiri S, Basit AW. Toward Oral Delivery of Biopharmaceuticals: An Assessment of the Gastrointestinal Stability of 17 Peptide Drugs. *Molecular Pharmaceutics*. 2015;12(3):966-973. doi:10.1021/mp500809f.
 15. Fonte P, Araújo F, Reis S, Sarmento B. Oral insulin delivery: how far are we?. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(2):520-531. Published 2013 Mar 1. doi:10.1177/193229681300700228
 16. Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, et al. Can metformin exert as an active drug on endothelial dysfunction in diabetic subjects? *Biomedicines*. 2020;9(1):3. doi:10.3390/biomedicines9010003
 17. Gedik Ö, Doğan R, Babademez MA, et al. Therapeutic effects of metformin for noise induced hearing loss. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(1):102328. doi:10.1016/j.amjoto.2019.102328
 18. Wang Y, Liu H, Nie X, et al. L-shaped association of triglyceride glucose index and sensorineural hearing loss: results from a cross-sectional study and Mendelian randomization analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1339731. Published 2024 Feb 23. doi:10.3389/fendo.2024.1339731
 19. Wu L, Zhou J, Zhang T, et al. Association between hearing loss and insulin resistance as measured by metabolic score for insulin resistance in NHANES 1999–2018. *Sci Rep*. 2025;15:15059.
 20. *Diabetes and Vascular Disease Research* 16(4):p 324-327, July 2019. | DOI: 10.1177/1479164119826292.

21. Kim M, Shin JY, Rhee TM, et al. A multicenter cohort study on the association between metformin use and hearing loss in patients with type 2 diabetes mellitus using a common data model. *J Clin Med*. 2023;12(9):3145.
22. Tseng CH. Metformin reduces the risk of hearing loss: a retrospective cohort study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;168(6):1141-1150.
23. Deng Y, Chen S, Hu J. Diabetes mellitus and hearing loss: from molecular mechanisms to clinical perspectives. *Mol Med*. 2023;29:141.
24. Miwa T, et al. Metformin reduces the incidence of sensorineural hearing loss in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective chart review. *Cureus*. 2022;14(5):e24891.
25. Lee S, Kim JH, Choi HG, et al. Association between metformin use and hearing loss: a multicenter cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:118765. doi:10.3389/fendo.2025.118765
26. World Health Organization. *Deafness and Hearing Loss*. Fact Sheet. World Health Organization; 2025. Accessed November 4, 2025.
27. Shen Y, Zhou T, Zou W, et al. Global, regional, and national burden of hearing loss from 1990 to 2021: findings from the 2021 global burden of diseases study. *AnnMed*. 2025;57(1):2527367. doi:10.1080/07853890.2025.2527367
28. Xu M, Zhong S, Zhu N, et al. Oxidative and endoplasmic reticulum stress in diabetes-related hearing loss: Protective effects of thioredoxin. *Life Sci*. 2024;359:123223. doi:10.1016/j.lfs.2024.123223
29. Gioacchini FM, Pisani D, Viola P, et al. Diabetes Mellitus and Hearing Loss: A Complex Relationship. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(2):269. Published 2023 Jan 30. doi:10.3390/medicina59020269
30. Deng Y, Chen S, Hu J. Diabetes mellitus and hearing loss. *Mol Med*. 2023;29(1):141. Published 2023 Oct 24. doi:10.1186/s10020-023-00737-z
31. Guo Q, Liu P, Zhao X, et al. The causal relationship between diabetes mellitus and the risk of sensorineural hearing loss: a Mendelian randomization study. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(45):e38806.
32. Smith RJH, Jones SM, Hunter LL. Sensorineural Hearing Loss. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023

33. Williams ED, Rubio ME. Associations between diabetes mellitus and sensorineural hearing loss from humans and animal studies. *Hear Res.* 2024;450:109072. doi:10.1016/j.heares.2024.109072
34. Wang J, Wang Y, Tang J, et al. Correlation between hearing impairment and the triglyceride glucose index. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1260741. doi:10.3389/fendo.2023.1260741.
35. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S19-S40.
36. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-281.
37. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 10th edn. Brussels: IDF; 2023.
38. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Nasional Riskesdas 2018. Jakarta: Badan Litbangkes; 2019.
39. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010;107(9):1058-1070.
40. Bainbridge KE, Hoffman HJ, Cowie CC. Diabetes and hearing impairment in the United States: audiometric evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *Ann Intern Med.* 2008;149(1):1-10.
41. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(1):a009191.
42. Johnson E. Insulin therapy and diabetes management. *J Diabetes Res.* 2018;2018:1-7.
43. Saltiel AR. Insulin signaling in health and disease. *J Clin Invest.* 2021;131(1):e142241. doi:10.1172/JCI142241
44. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017;60(9):1577-1585. doi:10.1007/s00125-017-4342-z

45. Jansen T, Kvandová M, Daiber A, et al. AMP-activated protein kinase in antioxidant defense and vascular inflammation regulation. *Antioxidants* (Basel). 2020;9(6):525. doi:10.3390/antiox9060525
46. Dutta S, Shah RB, Singhal S, et al. Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:1907-1932. Published 2023 Jun 26. doi:10.2147/DDDT.S409373
47. Tseng CH, Lee YT, Hsu CC, et al. Metformin reduces the risk of hearing loss: a retrospective cohort study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;169(5):1159-1166. doi:10.1002/ohn.232
48. Huang CC, Chien CY, Lin HC, et al. Metformin lowers risk of hearing loss and mortality in type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Diabet Med.* 2024;41(5):e16128. doi:10.1111/dom.16128
49. Associations between diabetes mellitus and sensorineural hearing loss: a review. *Clinics (Sao Paulo).* 2024;79:e202010109.
50. Xu M, Zhong S, Zhu N, et al. *Oxidative and endoplasmic reticulum stress in diabetes-related hearing loss: Protective effects of thioredoxin.* *Life Sci.* 2024;359:123223. doi:10.1016/j.lfs.2024.123223.
51. Gedawy A, et al. Diabetes-induced cellular changes in the inner ear. *Front Cell Neurosci.* 2024;18:1410802. doi:10.3389/fncel.2024.1410802
52. Kennedy CL, Campbell M, et al. Metformin protects against noise-induced hearing loss in male mice. *Otol Neurotol.* 2023;44(10):e1000-e1008.
53. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372:n71.
54. Zhao L, Wei H, Yin J, et al. *Association between metabolic syndrome components and hearing loss: a cross-sectional analysis.* *Front Public Health.* 2024;12:1182031. doi:10.3389/fpubh.2024.1182031.
55. Ko SH, Hur KY, Rhee SY, et al. Antihyperglycemic agent therapy for adult patients with type 2 diabetes mellitus 2017: a position statement of the Korean Diabetes Association. *Korean J Intern Med.* 2017;32(6):947-958. doi:10.3904/kjim.2017.298

56. Al-Rubeaan K, AlMomani M, AlGethami AK, et al. Hearing loss among patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Ann Saudi Med.* 2021;41(3):171-178. doi:10.5144/0256-4947.2021.171
57. Lee S, Kim JH, Choi HG, et al. *Characteristics of hearing loss in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.* *Otolaryngol Head Neck Surg.* Published online August 4, 2025. doi:10.1002/ohn.1378
58. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia.* Jakarta: PB PERKENI; 2021.
59. Muka T, Glisic M. (2022). How to perform a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, 37(8): 753–776.
60. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. Published 2021 Mar 29. doi:10.1136/bmj.n71
61. Joanna Briggs Institute. Critical Appraisal Tools. JBI Global. Published 2020. Accessed September 22, 2025.
62. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, et al. (2019). Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (2nd ed.). Wiley.
63. Falagas ME, Paliogianni PM, Kontogiannis DS, Ragias D, Johnson E. Google Scholar as a Resource for Systematic Reviews in Clinical Medicine. *J Eval Clin Pract.* 2025;31(5):e70206. doi:10.1111/jep.70206
64. Asma A, Nor Azmi M, Mazita A, Marina MB, Salina H, Norlaila M. A single blinded randomized controlled study of the effect of conventional oral hypoglycemic agents versus intensive short-term insulin therapy on pure tone audiometry in type II diabetes mellitus. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;63(2):114-118. doi:10.1007/s12070-011-0132-y.
65. Schade DS, Lorenzi GM, Braffett BH, et al. Hearing impairment and type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort. *Diabetes Care.* 2018;41(12):2495-2501. doi:10.2337/dc18-0625.

66. Ryu SR, Kim J, Park MK, et al. Association between sudden sensorineural hearing loss and diabetes mellitus. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(5):1023-1028. doi:10.1111/coa.12845.
67. Chen HC, Chung CH, Lu CH, Chien WC. Metformin decreases the risk of sudden sensorineural hearing loss in patients with diabetes mellitus: A 14-year follow-up study. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2019;16(4):324-327. doi:10.1177/1479164119826292.
68. Kim M, Park DH, Choi H, et al. A multicenter cohort study on the association between metformin use and hearing loss in patients with type 2 diabetes mellitus using a common data model. *J Clin Med.* 2023;12(9):3145. doi:10.3390/jcm12093145.
69. Huang CC, Hsu RF, Chen WM, Shia BC, Wu SY, Huang CC. Metformin lowers risk of hearing loss and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27(3):1327-1336. doi:10.1111/dom.16128
70. Lin et al. (2012) Lin, S.-W., Lin, Y.-S., Weng, S.-F., & Chou, C.-W. (2012). Risk of developing sudden sensorineural hearing loss in diabetic patients: A population-based cohort study. *Otology & Neurotology*, 33(9), 1482-1488.

LAMPIRAN

Lampiran 1 : *ETHICAL CLEARANCE*



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE AND HEALTH SCIENCES UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
 No : 31/KEPK/FKUMSU/2025

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Hartadi Indra Wardana Manurung
Principal in investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Institution *Faculty of Medicine and Health Sciences University of Muhammadiyah Sumatera Utara*

Dengan Judul
Title

"PENGARUH PENGGUNAAN INSULIN ATAU METFORMIN TERHADAP RISIKO GANGGUAN PENDENGARAN SENSORINEURAL PADA PASIEN DIABETES MELITUS: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW"
"THE EFFECT OF INSULIN OR METFORMIN USE ON THE RISK OF SENSORINEURAL HEARING LOSS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 25 November 2025 sampai dengan tanggal 25 November 2026
The declaration of ethics applies during the periode November 25, 2025 until November 25, 2026



Medan, 25 November 2025
 Ketua
 Asst. Prof. Dr. dr. Nurfadly, MKT

Lampiran 2 : Registrasi *systematic literature review* pada PROSPERO

The effect of insulin and metformin use on the risk of sensorineural hearing loss in patients with diabetes mellitus: A systematic literature review

HARTADI INDRA INDRA, Dr. M. Edy Syahputra Nst, M. Ked (ORL- HNS), Sp.T.H.T.B.K.L

Citation

HARTADI INDRA INDRA, Dr. M. Edy Syahputra Nst, M. Ked (ORL- HNS), Sp.T.H.T.B.K.L. The effect of insulin and metformin use on the risk of sensorineural hearing loss in patients with diabetes mellitus: A systematic literature review. PROSPERO 2025 CRD420251150922. Available from <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420251150922>.

REVIEW TITLE AND BASIC DETAILS

Review title

The effect of insulin and metformin use on the risk of sensorineural hearing loss in patients with diabetes mellitus: A systematic literature review

Condition or domain being studied

1. Population (P):

Patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus reported in national or international articles relevant to the effect of diabetes therapy on hearing loss.

2. Intervention (I):

Insulin use

3. Comparison (C):

Oral antidiabetic drug Metformin

4. Outcome (HA):

Risk or incidence of hearing loss (sensorineural or other types) in patients with diabetes.

Rationale for the review

It is important to conduct a systematic review through a Systematic Literature Review (SLR) to directly compare the

Lampiran 3 : pencarian artikel database scopus , pubmed dan google scholar

Brought to you by Liberty University

Scopus

Advanced query

Search within: Article title, Abstract, Keywords

Search documents: "diabetes mellitus" AND ("insulin" OR "metformin") AND (risk of sensorineural hearing loss)

168 documents found

Refine search

Filters

Year: 2020 - 2025

Author name

Document title

Authors

Year

Citations

1 The significance of ophthalmological evaluation in the correct diagnosis of pediatric insulin-dependent diabetes mellitus: lessons from novel WFS1 variants

2 Case series of wolfram syndrome in Uzbekistan

National Library of Medicine

PubMed

diabetes mellitus AND insulin OR metformin AND hearing loss OR auditory c

Search

240 results

MY CUSTOM FILTERS

RESULTS BY YEAR

PUBLICATION DATE

TEXT AVAILABILITY

1 The efficacy and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in patients with mild cognitive impairment: A double blinded randomized clinical trial

2 Volcanic acid in infants with Hearing Loss and Clinically Inapparent Congenital Cytomegalovirus Infection: A Nonrandomized Controlled Trial

Google Cendekia

"diabetes mellitus" AND "insulin" OR "metformin" AND risk of "sensorineural h

Sektor 2.470 hasil (0,06 db)

Kapan saja

Saja 2025

Saja 2024

Saja 2023

Barang khusus...

Uraian manual

Uraian manual

Sama jenis

Artikel kajian

Dua modifikasi

1 Diabetes mellitus and hearing loss: a complex relationship

2 A systematic review of the association of Type 1 diabetes with sensorineural hearing loss

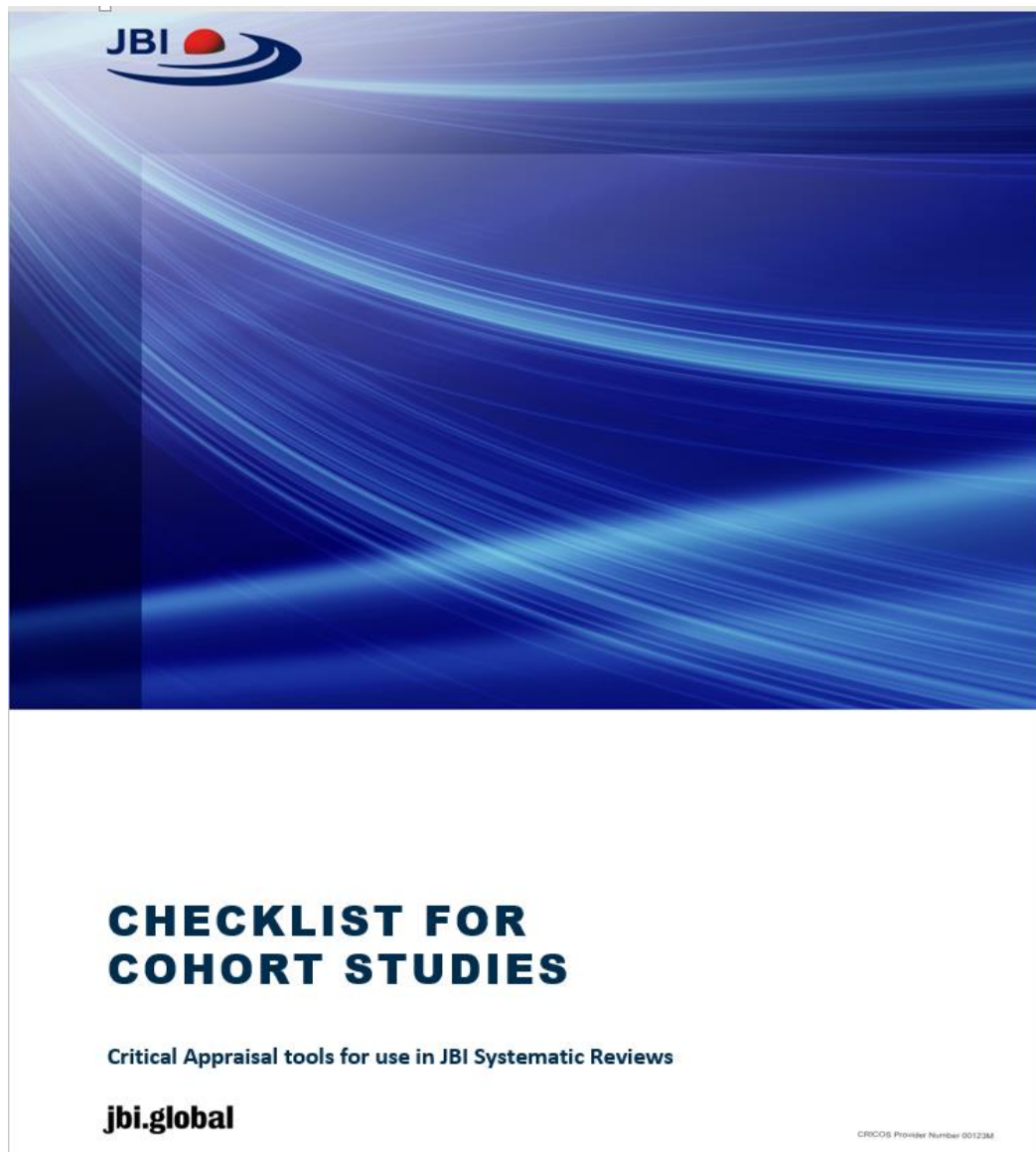
3 Diabetes mellitus and hearing loss

4 Associations between diabetes mellitus and sensorineural hearing loss from humans and animal studies

5 Diabetes-induced auditory complications: are they preventable? a comprehensive review of interventions

6 Biochemical changes to the inner ear contributing to diabetes-induced hearing loss: possible pharmacological targets for therapy

Lampiran 4: Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist cohort



Lampiran 5: Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist RCT



**JBI CRITICAL APPRAISAL TOOL
FOR ASSESSMENT OF RISK OF
BIAS FOR RANDOMIZED
CONTROLLED TRIALS**

2023

jbi.global

©RCCOG Provider Number 0012384

Lampiran 6 Artikel

Literature Review

The Effect of Insulin or Metformin Use on the Risk of Sensorineural Hearing Impairment in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Literature Review

Hartadi Indra Wardana Manurung¹, Muhammad Edy Syahputra Nasution², Ratih Anindita², Siti Masliana Siregar², Ismatul Fauziah Rambe³.

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

²Bagian Ilmu Penyakit Telinga Hidung dan Tenggorokan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Jalan Gedung Arca No.53 Medan, Sumatera Utara, 20217, Indonesia

³Bagian Biokimia Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Abstract

Pendahuluan: Gangguan pendengaran sensorineural (*Sensorineural hearing loss*/SNHL) merupakan komplikasi yang semakin sering dilaporkan pada pasien diabetes melitus (DM), terutama akibat mikroangiopati, neuropati, dan stres oksidatif pada koklea. **Tujuan:** Membandingkan pengaruh terapi insulin atau metformin terhadap risiko SNHL pada pasien DM. **Metodologi:** Penelitian dilakukan dengan systematic literature review sesuai pedoman PRISMA 2020 menggunakan basis data PubMed, Scopus, dan Google Scholar (2016–2025). dari 1.588 artikel yang teridentifikasi, Tujuh artikel yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis secara naratif setelah penilaian kualitas menggunakan *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist*. Hasil sintesis menunjukkan bahwa temuan terkait insulin bersifat tidak konsisten dan sebagian besar tidak menunjukkan pengaruh signifikan terhadap ambang pendengaran, sementara metformin secara konsisten dikaitkan dengan penurunan risiko SNHL (Hazard Ratio 0,63–0,79). **Kesimpulan:** Metformin memiliki efek protektif terhadap SNHL pada pasien DM, sedangkan pengaruh insulin masih belum dapat disimpulkan secara pasti dan kemungkinan mencerminkan tingkat keparahan penyakit dasar.

Kata kunci: diabetes melitus, insulin, metformin, *sensorineural hearing loss*

Email: mhd.edysyahputra@umsu.ac.id¹

PENDAHULUAN

Gangguan pendengaran sensorineural (*Sensori-Neural Hearing Loss/SNHL*) merupakan beban kesehatan masyarakat yang signifikan, berkorelasi erat dengan isolasi sosial, penurunan kognitif, dan kualitas hidup yang lebih rendah pada pasien Diabetes Melitus (DM). Secara global, lebih dari 537 juta orang hidup dengan DM, dan komplikasi penyakit ini meluas hingga mempengaruhi sistem pendengaran. Hiperglikemia kronis pada DM memicu kerusakan mikrovaskular koklea, neuropati auditorik, dan stres oksidatif, yang semuanya berkontribusi pada penurunan fungsi pendengaran. Hubungan antara DM dan SNHL telah lama menjadi perhatian dalam penelitian klinis dan eksperimental. Hiperglikemia kronis pada DM diketahui dapat memicu berbagai mekanisme patologis, termasuk kerusakan mikrovaskular koklea, neuropati saraf auditorius, serta peningkatan stres oksidatif, yang secara kumulatif berkontribusi terhadap penurunan fungsi pendengaran. Sejumlah bukti menunjukkan bahwa pasien dengan DM memiliki risiko lebih tinggi mengalami SNHL dibandingkan dengan populasi non-diabetik.

Analisis berbasis data populasi terbaru menunjukkan bahwa peningkatan indeks triglyceride–glucose (TyG), yang merefleksikan derajat resistensi insulin, berhubungan signifikan dengan peningkatan risiko SNHL (OR 2,10; 95% CI 1,80–2,44; $p < 0,0001$), sehingga memperkuat hipotesis bahwa gangguan metabolik pada DM berperan langsung dalam patogenesis gangguan pendengaran. Temuan ini sejalan dengan penelitian berbasis populasi lainnya yang melaporkan bahwa resistensi insulin, kondisi yang umum pada Diabetes Melitus tipe 2, berkorelasi dengan meningkatnya risiko kehilangan pendengaran, khususnya pada frekuensi yang berperan penting dalam komunikasi sehari-hari.

Selain faktor metabolik, perhatian juga tertuju pada pengaruh terapi antidiabetes terhadap risiko terjadinya SNHL. Sejumlah studi terkini mengindikasikan adanya perbedaan efek antar agen antidiabetes. Metformin, sebagai terapi lini pertama pada DM tipe 2, dilaporkan memiliki efek protektif terhadap gangguan pendengaran. Penelitian retrospektif menunjukkan bahwa pasien DM tipe 2 yang menggunakan metformin mengalami penurunan risiko insiden SNHL secara signifikan (OR 0,26; $p = 0,03$). Hasil ini diperkuat oleh studi kohort multicenter yang melaporkan *Hazard Ratio* terkalibrasi sebesar 0,79, dengan probabilitas bebas kehilangan pendengaran yang lebih tinggi pada kelompok pengguna metformin dibandingkan kelompok non-metformin. Bahkan, analisis populasi berskala besar menunjukkan hubungan dose-dependent, di mana peningkatan dosis kumulatif metformin berasosiasi dengan penurunan risiko kehilangan pendengaran, terutama pada tipe sensorineural. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana pengaruh antara penggunaan insulin atau Metformin terhadap risiko gangguan pendengaran sensorineural pada pasien diabetes melitus.

TINJAUAN LITERATUR SISTEMATIS

METODE

Penelitian ini adalah *Systematic Literature Review* (SLR) yang disusun berdasarkan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020). Protokol penelitian telah didaftarkan pada PROSPERO dengan nomor registrasi (CRD420251150922). Pertanyaan penelitian dirumuskan menggunakan kerangka PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*), yaitu: Pasien DM (P), Penggunaan Insulin (I), dibandingkan Metformin (C), dengan *outcome* Risiko/Kejadian SNHL (O). Pencarian artikel dilakukan pada basis data elektronik internasional bereputasi, yaitu *PubMed*, *Scopus*, dan *Google Scholar*. Kata kunci yang digunakan adalah ("Diabetes Mellitus"[MeSH] OR "diabetes mellitus" AND ("Insulin"[MeSH] OR insulin) OR ("Metformin"[MeSH] OR metformin) AND ("Hearing Loss, Sensorineural"[MeSH] OR "sensorineural hearing loss" OR "hearing impairment" OR "auditory dysfunction"). Batasan publikasi adalah 10 tahun terakhir (2016–2025) untuk menjaga relevansi data, dan artikel berbahasa Inggris.

Tahapan seleksi artikel meliputi identifikasi pada tanggal 8 september 2025 sampai selesai pada 8 november 2025, penyaringan duplikasi, *screening* judul dan abstrak, hingga penilaian kelayakan *full-text*. Kriteria inklusi utama adalah studi kohort, *Randomized Controlled Trials* (RCT), dan uji klinik yang mengevaluasi pengaruh insulin atau metformin terhadap SNHL pada pasien DM tipe 1 atau tipe 2. Kualitas metodologi setiap artikel yang terpilih dinilai menggunakan *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist*. Data yang diekstraksi meliputi desain penelitian, jumlah sampel, jenis intervensi, *outcome*, dan hasil statistik (OR, HR, CI). Hasil kemudian disintesis secara naratif. Seleksi artikel dan penilaian kualitas metodologis dilakukan secara independen oleh dua reviewer, MESN dan RA, yang merupakan dokter spesialis Telinga, Hidung, dan Tenggorok (THT). Ketidaksesuaian hasil penilaian antara kedua reviewer diselesaikan melalui diskusi. Apabila belum tercapai konsensus, maka dilakukan review ulang oleh pihak lain, yaitu SMS, sebagai reviewer ketiga.

Kriteria inklusi:

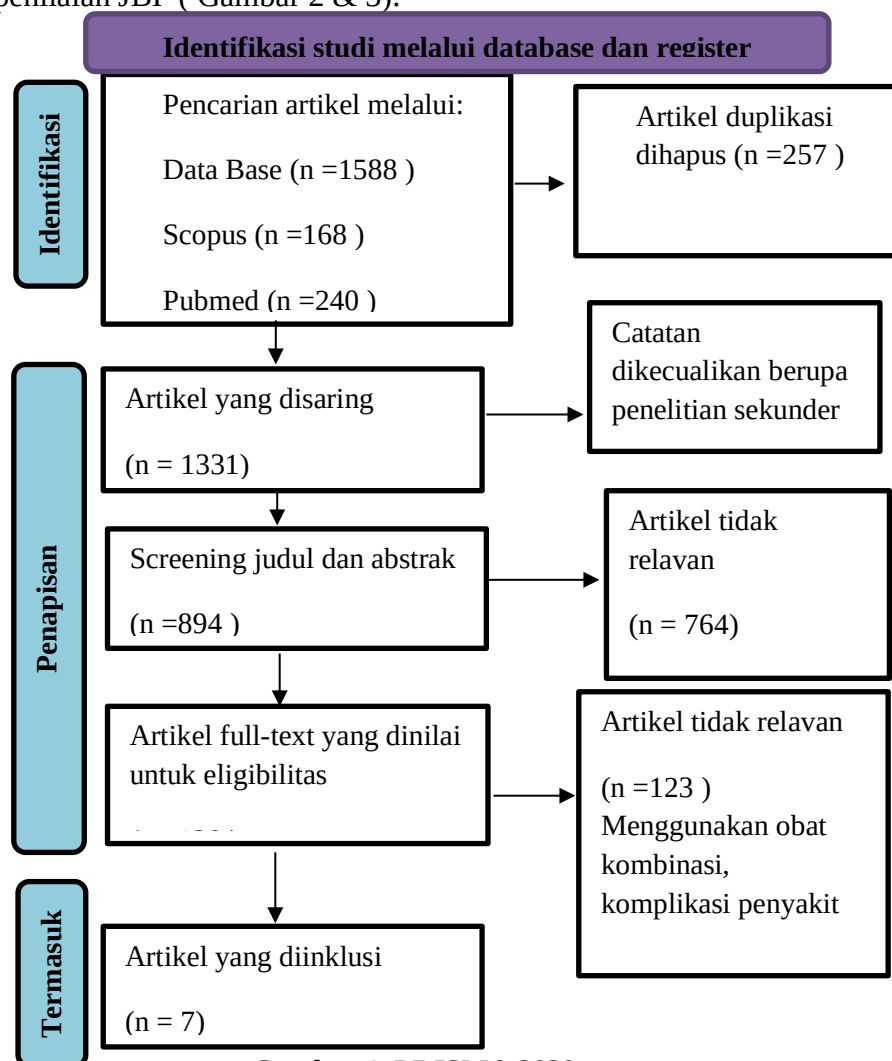
Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi pasien dengan diabetes melitus tipe 1 atau tipe 2 berusia 18–79 tahun. Studi yang dimasukkan adalah penelitian yang mengevaluasi penggunaan insulin atau metformin serta melaporkan risiko atau kejadian gangguan pendengaran sensorineural. Desain studi yang diterima mencakup kohort, *randomized controlled trial*, atau uji klinik. Artikel yang dipilih dibatasi pada publikasi berbahasa Inggris yang diterbitkan pada rentang tahun 2016 hingga 2025 serta tersedia dalam bentuk teks lengkap (*full text*).

Kriteria eksklusi:

Kriteria eksklusi meliputi pasien diabetes dengan komplikasi ginjal, hipertensi, atau komorbid lain, artikel duplikat, penelitian sekunder (*review*, *systematic review*, dan *meta-analysis*), serta studi yang menggunakan terapi kombinasi obat.

HASIL

Pencarian awal pada tiga basis data mengidentifikasi total 1.588 artikel. Setelah eliminasi duplikasi ($n=257$) dan penyaringan penelitian sekunder ($n=437$), tersisa 894 artikel untuk *screening* judul dan abstrak. Dari proses ini, 764 artikel dieksklusi karena tidak relevan (seperti *case report*, *cross-sectional*, *case-control*), sehingga 130 artikel dilanjutkan ke penilaian *full-text*. Pada tahap akhir, 7 artikel dinyatakan relevan dan memenuhi kriteria inklusi untuk dianalisis (Gambar1). Secara keseluruhan, artikel yang direview memiliki risiko bias sedang menuju rendah berdasarkan penilaian JBI (Gambar 2 & 3).



Gambar 1. PRISMA 2020

Studi/Penulis	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	Overall
Haneef et al. (2017)												
Ryu et al. (2017)												
Kim M, et al (2023)												
Huang et al.(2025)												
Lin et al.(2022)												
Chen et al. (2019)												
D1 Were the two groups similar and recruited from the same population?											Judgement	
D2 Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?											low 	
D3 Was the exposure measured in a valid and reliable way?												
D4 Were confounding factors identified?												
D5 Were strategies to deal with confounding factors stated?											high 	
D6 Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?												
D7 Were the outcomes measured in a valid and reliable way?												
D8 Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?											unclear 	
D9 Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?												
D10 Were strategies to address incomplete follow up utilized?												
D11 Was appropriate statistical analysis used?												

Gambar 2. JBI checklist studi cohort

Study	Asma A, et al. (2021).	Penilaian
D1	Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	
D2	Was allocation to treatment groups concealed?	
D3	Were treatment groups similar at the baseline?	
D4	Were participants blind to treatment assignment?	
D5	Were those delivering the treatment blind to treatment assignment?	
D6	Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	
D7	Were outcome assessors blind to treatment assignment?	
D8	Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	
D9	Were outcomes measured in a reliable way	
D10	Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analysed?	
D11	Were participants analysed in the groups to which they were randomized?	
D12	Was appropriate statistical analysis used?	
D13	Was the trial design appropriate and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	
Overall		

Gambar 3. JBI checklist studi RCT

Tabel 4. 1 Tabel Sintesis Temuan Artikel

No	Judul Artikel	Desain	Populasi	Jumlah Sampel (N)	Paparan	Perbandingan	Hasil (Naratif & Statistik)
1	A Single Blinded Randomized Controlled Study of the Effect of Conventional Oral Hypoglycemic Agents Versus Intensive Short-Term Insulin Therapy on Pure Tone Audiometry in Type II Diabetes Mellitus	RCT	Pasien DM Tipe 2 dengan durasi kurang 10 tahun dan HbA1c antara 8–11%	28 pasien (11 OHA, 17 Insulin)	Terapi Insulin Intensif (Suntikan Insulin subkutan selama 3 bulan)	Agen Hipoglikemik Oral (OHA) Konvensional	Ambang pendengaran tidak dipengaruhi oleh pengobatan insulin, OHA, atau tingkat kontrol glikemik (HbA1c atau Fructosamine) dalam jangka pendek (3 bulan)
2	Hearing Impairment and Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC cohort	Cohort	Peserta dengan Type 1 Diabetes	N: 1.150 peserta T1D	terapi intensif insulin	Tanpa terapi insulin	terapi intensif insulin tidak menunjukkan perlindungan jelas terhadap prevalensi hearing impairment, tetapi kontrol glikemik jangka panjang setiap kenaikan 10%(HbA1c) berhubungan dengan outcome pendengaran 32%
3	insulin effect on hearing recovery in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: retrospective study of 145 patients	Kohort Retrospektif	Pasien dewasa dengan idiopathic SSNHL	N: 145 pasien	penggunaan insulin	pasien non-insulin	Penggunaan insulin secara signifikan dikaitkan dengan pemulihan pendengaran yang lebih buruk (poor hearing recovery) pada pasien ISSNHL dengan DM. Hal ini mengindikasikan bahwa penggunaan insulin adalah penanda dari keparahan DM yang sudah ada, yang kemudian menghambat proses pemulihan pendengaran setelah SSNHL.

Tabel 4. 1 Tabel Sintesis Temuan Artikel

No	Judul Artikel	Desain	Populasi	Jumlah Sampel (N)	Paparan	Perbandingan	Hasil (Naratif & Statistik)
4	Metformin Use and Hearing Loss in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	Studi Kohort	Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) berusia $\geq$ 40 tahun	N=80.596 46.152 metformin dan 34.444 non-metformin	Penggunaan Metformin	Penggunaan Agen Oral Non-Metformin	Penggunaan Metformin dikaitkan dengan risiko kejadian Gangguan Pendengaran yang lebih rendah pada pasien DMT2 dibandingkan non-penggunaan Metformin. HR 0.79 95% Confidence Interval (CI): 0.57 – 1.12
5	Metformin lowers risk of hearing loss and mortality in type 2 diabetes	Kohort Retrospektif	Pasien DM Tipe 2	80.700 Metformin vs. 80.700 non-penggunaan Metformin	Penggunaan Metformin	Non-penggunaan Metformin	Risiko SSNHL pada pengguna Metformin 27% lebih rendah dari non-penggunaan. aHR: 0.73 (95% CI: 0.66–0.82; P<0.0001).
6	Risk of Developing Sudden Sensorineural Hearing Loss in Diabetic Patients: A Population-Based Cohort Study	Studi Kohort Retrospektif	Pasien T2D $\geq$ 18 tahun	N=26.556	Penggunaan Metformin	Penggunaan Agen Oral Non-Metformin	Insidensi SSNHL 1.29 vs 0.78 per 1.000 person-years. HR teradjust 1.592 (CI 95%: 1.295–1.957); Risiko SSNHL meningkat hingga HR 2.045 (CI 95%: 1.043–4.008) pada pasien yang membutuhkan 3 jenis obat antidiabetik.
7	Metformin decreases the risk of sudden sensorineural hearing loss in patients with diabetes mellitus: A 14-year follow-up study	Studi Kohort Retrospektif	Pasien T2D $\geq$ 18 tahun	N=56.436	Penggunaan Metformin	Non-penggunaan Metformin	Risiko SSNHL secara signifikan lebih rendah pada penggunaan Metformin. aHR: 0.63 (95% CI: 0.42-0.94).

Hasil sintesis (Tabel 4.1) dari 7 artikel menunjukkan perbedaan yang kontras antara efek metformin dan insulin terhadap risiko SNHL: Pengaruh Metformin: Empat penelitian (studi kohort besar) secara konsisten melaporkan efek protektif dari penggunaan metformin. Metformin terbukti berhubungan dengan penurunan risiko insiden SNHL (HR 0,63–0,79) dan mengurangi risiko sudden SNHL hingga 27%. Pengaruh Insulin: Tiga penelitian mengenai insulin menunjukkan hasil yang tidak konsisten. Dua studi tidak menemukan pengaruh signifikan insulin terhadap ambang pendengaran. Namun, satu studi melaporkan bahwa penggunaan insulin berhubungan dengan pemulihan pendengaran yang lebih buruk pada pasien diabetes dengan sudden SNHL.

DISKUSI

Perbandingan langsung antara insulin dan metformin menunjukkan perbedaan yang tegas dalam hubungannya dengan luaran pendengaran. Temuan terkait insulin bersifat tidak konsisten dan sangat bergantung pada konteks klinis, sementara metformin menunjukkan pola protektif yang lebih stabil dan dapat direproduksi. Perbedaan ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan mendasar dalam mekanisme kerja kedua obat tersebut. Insulin terutama berfungsi mengoreksi hiperglikemia, sedangkan metformin secara langsung memodulasi stres oksidatif, inflamasi, disfungsi endotel, dan gangguan metabolik—jalur utama yang terlibat dalam kerusakan koklea akibat diabetes.

Selain itu, terapi insulin umumnya diberikan pada pasien dengan diabetes yang lebih berat atau tidak terkontrol, sehingga menimbulkan bias indikasi (*confounding by indication*). Dengan demikian, penggunaan insulin lebih mencerminkan akumulasi kerusakan metabolik dibandingkan efek independen terhadap struktur pendengaran. Sebaliknya, metformin sering digunakan pada tahap awal penyakit dan tampaknya lebih efektif dalam memodifikasi jalur patogenetik yang berperan dalam preservasi fungsi pendengaran. studi-studi yang mengevaluasi terapi insulin menunjukkan hasil yang heterogen, yang mencerminkan perbedaan populasi penelitian, konteks klinis, serta durasi paparan terapi. Ryu dkk. melaporkan bahwa pemberian insulin intensif untuk mengontrol hiperglikemia akut akibat penggunaan steroid secara signifikan meningkatkan pemulihan pendengaran pada pasien dengan idiopathic SSNHL. Temuan ini mendukung hipotesis bahwa stabilisasi glikemik jangka pendek dapat mengurangi iskemia koklea akut dan disfungsi saraf pendengaran. Sebaliknya, Asma dkk. tidak menemukan perbedaan bermakna pada ambang pendengaran setelah peralihan jangka pendek dari obat antidiabetik oral ke terapi insulin intensif pada pasien DM tipe 2, yang menunjukkan bahwa insulin tidak memberikan efek otoprotektif langsung.

Bukti jangka panjang dari kohort DCCT/EDIC semakin memperumit interpretasi efek insulin terhadap pendengaran. Haneef dkk. menunjukkan bahwa prevalensi gangguan pendengaran pada pasien DM tipe 1 relatif serupa dengan

populasi non-diabetes, namun risiko gangguan pendengaran meningkat seiring dengan buruknya kontrol glikemik jangka panjang yang ditunjukkan oleh kadar HbA1c yang tinggi. Secara keseluruhan, temuan ini menegaskan bahwa penggunaan insulin lebih berperan sebagai indikator tingkat keparahan penyakit dibandingkan sebagai faktor kausal langsung yang memengaruhi fungsi auditori. secara patofisiologis, hiperglikemia kronik yang sering ditemukan pada pasien yang memerlukan terapi insulin—dapat memicu mikroangiopati koklea, peningkatan stres oksidatif, disfungsi sel rambut, serta neuropati auditorik. Oleh karena itu, luaran pendengaran yang lebih buruk pada pasien pengguna insulin kemungkinan besar mencerminkan durasi dan keparahan diabetes, bukan akibat langsung dari efek farmakologis insulin.

Berbeda dengan insulin, metformin menunjukkan hubungan protektif yang konsisten terhadap fungsi pendengaran dalam berbagai studi kohort berskala besar. Temuan dari Kim, Lin, Chen, dan Huang dkk. menunjukkan bahwa penggunaan metformin berhubungan dengan penurunan insidensi SNHL dan SSNHL, dengan nilai hazard ratio berkisar antara 0,63 hingga 0,79. efek otoprotektif metformin didukung oleh mekanisme kerjanya yang multifaktorial. Metformin mengaktifasi jalur *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK), yang berperan dalam menurunkan produksi *reactive oxygen species* (ROS), menekan inflamasi sistemik, memperbaiki fungsi endotel vaskular, serta mengoptimalkan metabolisme seluler di koklea. Selain itu, metformin juga menghambat pembentukan *advanced glycation end-products* (AGE), yang diketahui berkontribusi terhadap kerusakan mikrovaskular dan degenerasi koklea pada pasien diabetes. meskipun secara umum hasil penelitian menunjukkan konsistensi, terdapat variasi dalam kekuatan signifikansi statistik. Chen dan Huang dkk. melaporkan penurunan risiko SSNHL yang signifikan secara statistik, sedangkan Kim dkk. hanya menemukan tren protektif yang tidak signifikan dalam analisis multicenter berbasis *Common Data Model* (CDM). Perbedaan ini kemungkinan dipengaruhi oleh variasi karakteristik populasi, metode harmonisasi data, durasi paparan metformin, serta definisi luaran yang digunakan.

Tinjauan ini memiliki kekuatan berupa kepatuhan terhadap pedoman PRISMA 2020, pendaftaran protokol di PROSPERO, pencarian literatur yang komprehensif, serta penilaian kualitas studi menggunakan *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist*. Integrasi antara temuan klinis dan mekanisme patofisiologis juga meningkatkan relevansi klinis hasil penelitian. Terdapat perbedaan fokus yang signifikan antara penelitian ini dengan penelitian yang dilakukan oleh Mittal dkk. (2024). Penelitian ini secara khusus menganalisis populasi manusia untuk membandingkan efektivitas klinis antara penggunaan insulin dan metformin terhadap risiko *Sensorineural Hearing Loss* (SNHL), di mana hasil sintesis menunjukkan bahwa metformin memiliki efek protektif yang lebih konsisten dibandingkan insulin. Sebaliknya, penelitian Mittal dkk. merupakan studi tinjauan

sistematis pada model hewan praklinis yang lebih menekankan pada eksplorasi mekanisme molekuler, seperti stres oksidatif dan apoptosis, serta pengujian agen terapeutik eksperimental seperti bahan herbal. Dari sisi metodologi, meskipun kedua studi sama-sama menggunakan pedoman PRISMA dan terdaftar di PROSPERO, penelitian ini menggunakan instrumen *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist* yang relevan untuk studi klinis manusia, sedangkan Mittal dkk. menggunakan alat *SYRCLE* untuk menilai risiko bias pada penelitian hewan. Dengan demikian, sementara penelitian Mittal dkk. memberikan pemahaman mendalam mengenai patofisiologi kerusakan pendengaran akibat diabetes, penelitian ini memberikan kontribusi praktis berbasis bukti klinis yang langsung dapat diterapkan dalam manajemen terapi pasien diabetes melitus untuk mencegah komplikasi pendengaran.

Namun, beberapa keterbatasan perlu diperhatikan, antara lain jumlah studi yang terbatas serta heterogenitas desain penelitian, populasi, dan metode penilaian pendengaran yang menghambat dilakukannya meta-analisis kuantitatif. Selain itu, faktor pembaur seperti durasi diabetes, variabilitas glikemik, komorbiditas, dan penggunaan obat lain tidak dapat sepenuhnya dikendalikan. Dominasi desain observasional juga membatasi penarikan kesimpulan kausal. Temuan dalam tinjauan ini menunjukkan bahwa metformin berpotensi memberikan manfaat tambahan di luar kontrol glikemik, yaitu menurunkan risiko SNHL pada pasien DM. Sebaliknya, hubungan antara insulin dan gangguan pendengaran perlu ditafsirkan secara hati-hati karena lebih mencerminkan tingkat keparahan penyakit dibandingkan efek ototoksik atau otoprotektif secara langsung.

Penelitian selanjutnya perlu berupa studi prospektif dan uji klinis terkontrol dengan penilaian audiologis terstandar untuk memperjelas hubungan kausal dan menentukan strategi dosis optimal sebagai dasar rekomendasi berbasis bukti.

KESIMPULAN

Berdasarkan tinjauan sistematis terhadap tujuh studi yang memenuhi kriteria inklusi, dapat disimpulkan bahwa penggunaan insulin dan metformin menunjukkan perbedaan pengaruh terhadap kejadian gangguan pendengaran sensorineural pada pasien diabetes melitus. Penggunaan insulin memperlihatkan hasil yang bervariasi terhadap risiko gangguan pendengaran sensorineural dan secara umum tidak menunjukkan efek perlindungan langsung terhadap fungsi pendengaran. Temuan ini mengindikasikan bahwa hubungan antara terapi insulin dan gangguan pendengaran lebih merefleksikan tingkat keparahan penyakit, durasi diabetes, serta buruknya kontrol glikemik jangka panjang dibandingkan efek farmakologis insulin itu sendiri. Sebaliknya, penggunaan metformin secara konsisten dikaitkan dengan penurunan risiko gangguan pendengaran sensorineural dan sudden sensorineural hearing loss, yang didukung oleh mekanisme biologis berupa penurunan stres

oksidatif, perbaikan fungsi endotel, penghambatan pembentukan *advanced glycation end-products*, serta aktivasi jalur *adenosine monophosphate-activated protein kinase*. Dengan demikian, metformin menunjukkan potensi yang lebih besar dalam perlindungan fungsi pendengaran pada pasien diabetes melitus dibandingkan insulin.

Bagi peneliti selanjutnya, diperlukan penelitian lanjutan yang lebih komprehensif, khususnya dalam bentuk meta-analisis dengan jumlah sampel yang lebih besar dan representatif, guna meningkatkan kekuatan statistik serta generalisasi temuan. Penggunaan standar pemeriksaan audiometri yang seragam dan terstandarisasi sangat penting untuk meminimalkan heterogenitas hasil antar studi, sehingga hubungan kausal antara terapi antidiabetik, baik insulin maupun metformin, dengan kejadian gangguan pendengaran sensorineural dapat dievaluasi secara lebih valid dan konsisten. Selain itu, penelitian di masa mendatang diharapkan dapat melakukan analisis multivariat yang lebih mendalam terhadap berbagai faktor pembaur potensial, seperti durasi diabetes melitus, tingkat kontrol glikemik jangka panjang yang diukur melalui kadar HbA1c, keberadaan komplikasi mikroangiopati dan makroangiopati, serta penggunaan obat-obatan lain yang berpotensi bersifat ototoksik atau memengaruhi fungsi pendengaran. Dengan mempertimbangkan faktor-faktor tersebut secara sistematis, hasil penelitian diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih akurat dan komprehensif mengenai mekanisme patofisiologis yang mendasari gangguan pendengaran pada pasien diabetes melitus.

Bagi klinisi, pasien diabetes melitus, khususnya yang menggunakan terapi insulin, disarankan untuk mendapatkan pemantauan audiologis secara berkala sebagai bagian dari penilaian komplikasi kronis. Penggunaan insulin sering kali mencerminkan tingkat keparahan penyakit serta durasi diabetes yang lebih panjang, sehingga berpotensi meningkatkan risiko terjadinya gangguan pendengaran sensorineural. Oleh karena itu, integrasi pemeriksaan pendengaran dalam praktik klinis rutin dapat mendukung deteksi dini dan intervensi yang lebih tepat. Selain itu, metformin dapat dipertimbangkan sebagai terapi pilihan utama tidak hanya untuk mencapai kontrol glikemik yang optimal, tetapi juga sebagai bagian dari strategi proteksi multisistem, mengingat potensi efeknya dalam menurunkan risiko komplikasi vaskular dan neurodegeneratif, termasuk gangguan pendengaran. Edukasi kepada pasien mengenai pentingnya pengendalian kadar gula darah jangka panjang perlu terus ditingkatkan, agar pasien memahami peran kontrol glikemik dalam pencegahan komplikasi pendengaran serta mendukung upaya deteksi dini dan penatalaksanaan yang optimal secara berkelanjutan.

REFERENSI

1. Shen Y, Zhou T, Zou W, et al. Global, regional, and national burden of hearing loss from 1990 to 2021: findings from the 2021 global burden of diseases study. *AnnMed*. 2025;57(1):2527367. doi:10.1080/07853890.2025.2527367.
2. Pratama AR, Dewi AP, Santoso F. Correlation between sensorineural hearing loss and quality of life using HHIE-S in elderly patients with diabetes in Pontianak, Indonesia. *CDK J*. 2022;49(3):178-183.
3. Ciorba A, Bianchini C, Pelucchi S, Pastore A. Hearing loss and cognitive decline: a review of recent evidence. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2020;40(6):419-425.
4. Samocha-Bonet D, Chisholm DJ. Diabetes (type 2) and sensorineural hearing loss: a review. *Ageing Res Rev*. 2021;68:101423. doi:10.1016/j.arr.2021.101423.
5. World Health Organization. *World Report on Hearing*. Geneva: WHO; 2021.
6. Borre ED, Kaalund K, Frisco N, et al. The Impact of Hearing Loss and Its Treatment on Health-Related Quality of Life Utility: a Systematic Review with Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2023;38(2):456-479. doi:10.1007/s11606-022-07795-9
7. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels: IDF; 2021
8. Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. *IDF DIABETES ATLAS*. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
9. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Survei Kesehatan Indonesia (IHS) 2023*; 2023.
10. Kalyani RR, Neumiller JJ, Maruthur NM, Wexler DJ. Diagnosis and Treatment of Type 2 Diabetes in Adults: A Review. *JAMA*. 2025;334(11):984-1002. doi:10.1001/jama.2025.5956
11. Kim CH, Lauritsen KL, Nguyen SA, et al. Characteristics of Hearing Loss in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Published online August 4, 2025. doi:10.1002/ohn.1378
12. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. *Endocr Pract*. 2023;29(5):305-340. doi:10.1016/j.eprac.2023.02.001
13. Setu K Patolia, MD, MPH; Sridevi Devaraj, PhD, DABCC, FAACC, FRSC, CCRP, eds. *Glucose: Reference Range, Interpretation, Collection and Panels*. Medscape; updated May 23, 2023.
14. Wang J, Yadav V, Smart AL, Tajiri S, Basit AW. Toward Oral Delivery of Biopharmaceuticals: An Assessment of the Gastrointestinal Stability of 17

- Peptide Drugs. *Molecular Pharmaceutics*. 2015;12(3):966-973. doi:10.1021/mp500809f.
15. Fonte P, Araújo F, Reis S, Sarmiento B. Oral insulin delivery: how far are we?. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(2):520-531. Published 2013 Mar 1. doi:10.1177/193229681300700228
 16. Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, et al. Can metformin exert as an active drug on endothelial dysfunction in diabetic subjects? *Biomedicines*. 2020;9(1):3. doi:10.3390/biomedicines9010003
 17. Gedik Ö, Doğan R, Babademez MA, et al. Therapeutic effects of metformin for noise induced hearing loss. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(1):102328. doi:10.1016/j.amjoto.2019.102328
 18. Wang Y, Liu H, Nie X, et al. L-shaped association of triglyceride glucose index and sensorineural hearing loss: results from a cross-sectional study and Mendelian randomization analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1339731. Published 2024 Feb 23. doi:10.3389/fendo.2024.1339731
 19. Wu L, Zhou J, Zhang T, et al. Association between hearing loss and insulin resistance as measured by metabolic score for insulin resistance in NHANES 1999–2018. *Sci Rep*. 2025;15:15059.
 20. *Diabetes and Vascular Disease Research* 16(4):p 324-327, July 2019. | DOI: 10.1177/1479164119826292.
 21. Kim M, Shin JY, Rhee TM, et al. A multicenter cohort study on the association between metformin use and hearing loss in patients with type 2 diabetes mellitus using a common data model. *J Clin Med*. 2023;12(9):3145.
 22. Tseng CH. Metformin reduces the risk of hearing loss: a retrospective cohort study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;168(6):1141-1150.
 23. Deng Y, Chen S, Hu J. Diabetes mellitus and hearing loss: from molecular mechanisms to clinical perspectives. *Mol Med*. 2023;29:141.
 24. Lee S, Kim JH, Choi HG, et al. Association between metformin use and hearing loss: a multicenter cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:118765. doi:10.3389/fendo.2025.118765
 25. World Health Organization. *Deafness and Hearing Loss*. Fact Sheet. World Health Organization; 2025. Accessed November 4, 2025.
 26. Joanna Briggs Institute. Critical Appraisal Tools. JBI Global. Published 2020. Accessed September 22, 2025.
 27. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, et al. (2019). Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (2nd ed.). Wiley.
 28. Falagas ME, Paliogianni PM, Kontogiannis DS, Ragias D, Johnson E. Google Scholar as a Resource for Systematic Reviews in Clinical Medicine. *J Eval Clin Pract*. 2025;31(5):e70206. doi:10.1111/jep.70206

29. Asma A, Nor Azmi M, Mazita A, Marina MB, Salina H, Norlaila M. A single blinded randomized controlled study of the effect of conventional oral hypoglycemic agents versus intensive short-term insulin therapy on pure tone audiometry in type II diabetes mellitus. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;63(2):114-118. doi:10.1007/s12070-011-0132-y.
30. Schade DS, Lorenzi GM, Braffett BH, et al. Hearing impairment and type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort. *Diabetes Care.* 2018;41(12):2495-2501. doi:10.2337/dc18-0625.
31. Ryu SR, Kim J, Park MK, et al. Association between sudden sensorineural hearing loss and diabetes mellitus. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(5):1023-1028. doi:10.1111/coa.12845.
32. Chen HC, Lu CH, Chien WC. Metformin decreases the risk of sudden sensorineural hearing loss in patients with diabetes mellitus: A 14-year follow-up study. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2019;16(4):324-327. doi:10.1177/1479164119826292.
33. Kim M, Park DH, Choi H, et al. A multicenter cohort study on the association between metformin use and hearing loss in patients with type 2 diabetes mellitus using a common data model. *J Clin Med.* 2023;12(9):3145. doi:10.3390/jcm12093145.
34. Huang CC, Hsu RF, Chen WM, Shia BC, Wu SY, Huang CC. Metformin lowers risk of hearing loss and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27(3):1327-1336. doi:10.1111/dom.16128
35. Lin et al. (2012) Lin, S.-W., Lin, Y.-S., Weng, S.-F., & Chou, C.-W. (2012). Risk of developing sudden sensorineural hearing loss in diabetic patients: A population-based cohort study. *Otology & Neurotology*, 33(9), 1482-1488.