

TESIS

**PENGARUH MUSIK TERHADAP KADAR
*CORTICOSTERONE, BRAIN DERIVED NEUTROPHIC
FACTOR (BDNF), INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1
(IGF-1), DAN KETEBALAN LAPISAN KORTEKS
OTAK TIKUS PUTIH WISTAR (*Rattus norvegicus*)***



Oleh

**Anak Agung Ngurah Krisna Putra
NIM. 012015653080**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**PENGARUH MUSIK TERHADAP KADAR
*CORTICOSTERONE, BRAIN DERIVED NEUTROPHIC
FACTOR (BDNF), INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1
(IGF-1), DAN KETEBALAN LAPISAN KORTEKS
OTAK TIKUS PUTIH WISTAR (*Rattus norvegicus*)***

Oleh

**Anak Agung Ngurah Krisna Putra
NIM. 012015653080**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**PENGARUH MUSIK TERHADAP KADAR
*CORTICOSTERONE, BRAIN DERIVED NEUTROPHIC
FACTOR (BDNF), INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1
(IGF-1), DAN KETEBALAN LAPISAN KORTEKS
OTAK TIKUS PUTIH WISTAR (*Rattus norvegicus*)***

Untuk memperoleh Gelar Magister Kedokteran Klinik
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik pada Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh

**Anak Agung Ngurah Krisna Putra
NIM. 012015653080**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

HALAMAN PERSETUJUAN

PENGARUH MUSIK TERHADAP KADAR *CORTICOSTERONE*, *BRAIN DERIVED NEUTROPHIC FACTOR* (BDNF), *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1* (IGF-1), DAN KETEBALAN LAPISAN KORTEKS OTAK TIKUS PUTIH WISTAR (*Rattus norvegicus*)

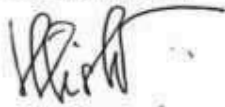
TESIS INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 1 NOVEMBER 2022

Oleh
Pembimbing Utama



Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A (K)
NIP. 19650227 199003 1 010

Pembimbing Kedua



Dr. Reny T'tishom, M.Si
NIP. 19711023 200212 1 001

Mengetahui
Koordinator Program Studi Magister
Ilmu Kedokteran Klinik



Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A (K)
NIP. 19650227 199003 1 010

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada Program Studi Ilmu
Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
pada tanggal 1 November 2022

Panitia penguji:

1. Prof. Dr.Irwanto, dr., Sp.A (K)
2. Dr. Reny I'tishom, M.Si
3. Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., Sp.A(K)
4. Dr. Nur Aisiyah Widjaja, dr., Sp.A(K)
5. Mahardian Rahmadi, S.Si., M.Sc., Ph.D., Apt

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Tesis

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Dengan ini saya menyatakan bahwa

Laporan hasil penelitian Tesis dengan judul

PENGARUH MUSIK TERHADAP KADAR *CORTICOSTERONE*, *BRAIN DERIVED NEUTROPHIC FACTOR* (BDNF), *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1* (IGF-1), DAN KETEBALAN LAPISAN KORTEKS OTAK TIKUS PUTIH WISTAR (*Rattus norvegicus*)

Beserta seluruh isi adalah benar-benar karya saya sendiri, dan tidak melakukan penjiplakan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika yang berlaku dalam masyarakat keilmuan

Atas pernyataan ini, saya siap menanggung risiko/sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila kemudian adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya saya ini atau ada klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya

Surabaya, 1 November 2022

Yang membuat pernyataan,



Anak Agung Ngurah Krisna Putra, dr.
NIM. 012015653080

KATA PENGANTAR

Perkembangan yang baik merupakan syarat untuk mencapai derajat kesehatan yang optimal. Proses yang mendasari perkembangan otak melibatkan interaksi berkelanjutan antara faktor internal (genetik) dan eksternal/lingkungan (seperti nutrisi dan stimulasi). Stimulasi diperlukan untuk mencapai perkembangan otak yang optimal, dimana salah satu bentuk stimulasi yang bisa diberikan yaitu stimulasi musik.

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membuktikan dampak stimulasi musik terhadap perkembangan otak, dimana hasilnya masih menunjukkan pro dan kontra. Efek positif stimulasi musik terhadap perkembangan otak diperkirakan dengan cara menurunkan kadar hormon kortikosteron, meningkatkan protein dan faktor pertumbuhan yang berperan pada proses neurogenesis seperti *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) dan *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1), dan menambah ketebalan korteks otak.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Magister Ilmu Kedokteran Klinik di Universitas Airlangga Surabaya. Hasil penelitian yang dicapai diharapkan dapat memberikan informasi tentang pengaruh musik pada kadar hormon kortikosteron, kadar BDNF, IGF-1, dan ketebalan korteks otak. Peneliti sudah seoptimal mungkin untuk membuat tesis dengan baik, namun masih banyak kekurangan sehingga saran dan kritikan yang bersifat konstruktif akan kami terima guna perbaikan.

Penulis

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga tesis ini dapat diselesaikan, sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Studi Kedokteran Klinik Jenjang Magister di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Terimakasih tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya ucapkan kepada guru-guru saya, **Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)** dan **Dr. Reny I'tishom, M.Si** yang telah membimbing saya dengan penuh perhatian, dorongan dan saran pada pembuatan naskah usulan penelitian hingga penyelesaian tesis ini.

Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., M.T., Ak., CMA** selaku Rektor Universitas Airlangga saat ini dan **Prof. Dr. H. Fasichul Lisan, Apt.** selaku Rektor Universitas Airlangga sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan penulis menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I.
2. **Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan **Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan penulis menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD Dr. Soetomo.
3. **Dr. Joni Wahyudhadi, dr., Sp.BS(K)**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan serta memberikan kemudahan dalam melakukan penelitian.

4. **Dr. Muhammad Faizi, dr., Sp.A(K)**, selaku Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak serta atas bimbingan dan arahnya selama saya mengikuti pendidikan keahlian saya.
5. **Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister, dan **Dr. Aditiawarman, dr., SpOG(K)** selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister yang sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di jenjang magister bidang Ilmu Kesehatan Anak.
6. **Dr. Retno Asih Setyoningrum, dr., Sp.A(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak dan **Dr. Mahrus A. Rahman, dr., Sp.A(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
7. **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugarsena, dr., Sp.A(K)** selaku Kepala Instalasi Rawat Inap (IRNA) Anak RSUD dr. Soetomo, yang telah memberikan kesempatan untuk merawat pasien di IRNA Anak RSUD Dr Soetomo serta membimbing saya dalam memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.

8. **Dr. Tarmono, dr., Sp.U(K)**, selaku Ketua Komite Koordinasi Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa menempuh Pendidikan keahlian kami.
9. **Taufiq Hidayat, dr., Sp.At(K)**, selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, dan **Dr. Dwiyanti Puspitasari, dr., DTM&H, MCTM(TP) Sp.A(K)** selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak yang sebelumnya, atas segala bimbingan selama penulis mengikuti pendidikan keahlian.
10. **Dr. Bagus Setyoboedi, dr., Sp.A(K)** selaku koordinator Penelitian dan Pengembangan, dan **Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)** selaku koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak yang sebelumnya, yang telah mendukung konsep penelitian ini sehingga tesis ini dapat terwujud serta saran dan kritik untuk perbaikan.
11. **Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A (K)**, **Dr. Reny I'tishom, M.Si**, **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., Sp.A(K)**, **Dr. Nur Aisiyah Widjaja, dr., Sp.A(K)**, **Mahardian Rahmadi, S.Si., M.Sc., Ph.D., Apt** selaku tim penguji, atas masukan, saran dan kritik yang sangat berharga dalam penyusunan tesis ini.
12. **Dr. Mia Ratwita Andarsini, dr., Sp.A(K)** selaku dosen wali yang telah banyak membantu, membimbing dan mengarahkan selama menjalani pendidikan dokter spesialis anak.
13. **Seluruh staf pengajar** di Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo yang tidak dapat saya

sebutkan satu persatu, yang telah membimbing dan membantu dalam menyelesaikan studi di bagian Ilmu Kesehatan Anak.

14. Teristimewa kepada orang tua penulis yang sangat penulis cintai dan hormati, Ayah **Anak Agung Mayun** dan Ibu **Putu Eka Candrawati** yang senantiasa tidak henti-hentinya memberikan dukungan dan doa agar penulis diberikan kelancaran dan kemudahan dalam menyelesaikan pendidikan ini, kiranya kepada ayahanda dan ibundalah, tesis ini penulis persembahkan sebagai pertanggung jawaban studi yang penulis jalani selama pendidikan dokter spesialis.
15. Untuk saudara penulis yang tercinta dan tersayang, kakak penulis **Anak Agung Ayu Anggreni**, serta seluruh keluarga besar yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu. Penulis bersyukur memiliki keluarga yang senantiasa memberikan dukungan dan doa agar diberikan kelancaran dan kemudahan sehingga dapat menyelesaikan pendidikan ini.
16. **Seluruh rekan sejawat PPDS Ilmu Kesehatan Anak** Fakultas kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, terlebih utama, rekan PPDS 7 **CM** sahabat seperjuangan: **Nurul Ima Suciwiati, Aldila Pratiwi, Rivans Jackson, Rabiatul Adawiyah, Muqiemuddin Salim, Dedy Setyawan** yang telah bersama-sama dalam suka dan duka selama menempuh pendidikan spesialis anak, atas semua dukungan, bantuan dan semangat kebersamaan yang membuat kita kuat dan mampu menjalani semua rintangan.
17. **Seluruh paramedis** di Instalasi Rawat Jalan, Instalasi Rawat Inap dan Instalasi Rawat Darurat yang telah membantu saya selama menempuh pendidikan spesialis anak.

18. **Seluruh staf karyawan/ti dan sekretaris divisi serta bagian Pendidikan** di lingkungan Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, atas segala bantuan dan kerjasama selama masa pendidikan.
19. Semua pihak yang telah membantu saya sampai lulus pendidikan dokter spesialis anak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Semoga penelitian ini bermanfaat bagi penulis, pembaca maupun rekan rekan yang akan melakukan pengabdian di daerah dengan fasilitas terbatas dapat mengaplikasikan hasil penelitian ini. Peneliti juga berharap semoga hasil yang didapat bermanfaat bagi perkembangan Ilmu kedokteran dan pada akhirnya bermanfaat bagi kesehatan anak-anak Indonesia. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada kita semua.

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Anak Agung Ngurah Krisna Putra, dr.
NIM : 012015653080
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak
Departemen : Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

“Pengaruh Musik Terhadap Kadar *Corticosterone*, *Brain Derived Neutrophic Factor* (Bdnf), *Insulin-Like Growth Factor 1* (Igf-1), Dan Ketebalan Lapisan Korteks Otak Tikus Putih Wistar (*Rattus Norvegicus*)”

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Airlangga 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 Surabaya
Pada 1 November 2022
Yang menyatakan



Anak Agung Ngurah Krisna Putra, dr.

RINGKASAN

Pertumbuhan dan perkembangan merupakan proses yang berkesinambungan mulai dari fase embrio dan berlanjut sampai setelah lahir. Proses yang mendasari dan memandu perkembangan otak melibatkan interaksi berkelanjutan antara faktor genetik dan lingkungan, seperti nutrisi dan stimulasi. Faktor genetik terus memainkan peran penting dalam perkembangan selama periode janin dan pascanatal, tetapi selama periode pascanatal, faktor lingkungan mempengaruhi perkembangan otak dengan cara yang semakin menonjol. Salah satu faktor lingkungan yang mempengaruhi perkembangan otak adalah melalui stimulasi dan stimulasi musik adalah salah satu stimulasi tersebut.

Mendengarkan musik klasik seperti musik Mozart dilaporkan dapat meningkatkan neurogenesis pada otak dan meningkatkan kecerdasan anak. Beberapa penelitian dengan menggunakan model hewan percobaan telah dilakukan mengenai stimulasi musik pada perkembangan otak dengan hasil yang masih pro dan kontra. Pengaruh stimulasi musik terhadap perkembangan otak diperkirakan dengan menurunkan kadar hormon kortikosteron yang dikenal sebagai hormon stres, meningkatkan protein dan faktor pertumbuhan yang berperan dalam proses neurogenesis seperti *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1) dan *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), yang telah terbukti mengatur neurogenesis secara positif, yang pada gilirannya dapat meningkatkan ketebalan korteks otak.

Penelitian eksperimental dengan *Post Test Only Design* dilakukan dengan sampel tikus putih wistar jantan umur tiga puluh hari, berat badan 80-100 gram, dibagi secara acak pada kelompok eksperimen dan kontrol, masing-masing 15 ekor. Tikus diadaptasi dengan lingkungan baru selama tujuh hari, kemudian tikus kelompok eksperimen kami paparkan musik Mozart (Mozart Sonata untuk dua piano K. 448), 90 menit, dua kali sehari; intensitas suara antara 60 dan 80 dB selama 30 hari berturut-turut. Kandang ditempatkan pada jarak 30 cm dari speaker. Musik dimainkan pada pukul 08.00 hingga 09.30, dan mulai pukul 15.00 sampai 16.30 Tikus kelompok kontrol ditempatkan di ruangan terpisah dengan kondisi kandang yang sama kecuali untuk paparan musik.

Semua tikus dikorbankan setelah 30 hari, kemudian kadar kortikosteron plasma, kadar BDNF dan IGF-1 hipokampus, dan ketebalan korteks otak diukur. Kami menggunakan uji ELISA untuk pengukuran kadar kortikosteron plasma dan kadar hipokampus BDNF dan IGF-1 hipokampus. Ketebalan korteks serebral diukur melalui pemeriksaan histologis, menggunakan pewarnaan Hematoxylin Eosin. Pemeriksaan menggunakan mikrometer pada mikroskop dan hasilnya direkam secara fotografis oleh komputer yang dihubungkan dengan mikroskop. Shapiro-Wilk Test digunakan untuk mengetahui apakah data berdistribusi normal atau tidak. Mann-Whitney Test dilakukan untuk data yang tidak berdistribusi normal, dan Independen T Test dilakukan untuk menganalisis perbandingan

antara kelompok musik dan kelompok kontrol dalam data yang berdistribusi normal. Analisis data dilakukan dengan IBM SPSS Statistic Versi 23. Nilai $p < 0.05$ dianggap signifikan secara statistik.

Hasil penelitian menunjukkan tikus yang terpajan musik Mozart memiliki plasma kortikosteron yang lebih rendah ($p = 0.049$), dan memiliki konsentrasi BDNF yang lebih tinggi di hipokampus ($p = 0.040$) dibandingkan dengan tikus kontrol, tetapi tidak ada pengaruh yang signifikan terhadap konsentrasi IGF-1 ($p = 0.148$) dan ketebalan korteks otak ($p = 0.094$). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa musik Mozart dapat menurunkan plasma kortikosteron dan meningkatkan konsentrasi BDNF hipokampus pada tikus, namun tidak berpengaruh signifikan terhadap konsentrasi IGF-1 dan ketebalan korteks otak. Stimulasi diperlukan pada proses perkembangan otak dan musik Mozart dapat menjadi pilihan dalam memberikan stimulasi untuk perkembangan otak. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar ilmu dan informasi mengenai manfaat musik Mozart terhadap perkembangan otak.

SUMMARY

Growth and development is a continuous process starting from the embryonic phase and continuing until after birth. The processes that underlie and guide brain development involve an ongoing interaction between genetic and environmental factors, such as nutrition and stimulation. Genetic factors continue to play important role in development during the fetal and postnatal period, but during postnatal period, environmental factors influence brain development in increasingly prominent ways. One of the environmental factors that influence brain development is musical stimulation

Listening to classical music like Mozart music was reported can increase neurogenesis in the brain and increase children's intelligence. Several studies using experimental animal models have been carried out regarding musical stimulation on brain development with results that are still pros and cons. The effect of music stimulation on brain development is estimated by reducing levels of the hormone corticosterone, known as the stress hormone, increasing proteins and growth factors that play a role in the neurogenesis process such as Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), which have been shown to positively regulate neurogenesis, which in turn can increase the thickness of the cerebral cortex

Experimental study with the Post Test Only Design was conducted. Thirty days old male wistar rats, body weight 80-100 grams, divided randomly in experimental and control groups, 15 in each group. Rats were being adapted to the new environment for seven days, then we exposed rats of experimental group to Mozart music (Mozart Sonata for two pianos K. 448), 90 minutes, twice per day; sound pressure levels between 60 and 80 dB for 30 days in a row. Cages were placed at 30 cm distance from the speaker. The music was played at 08.00 a.m to 09.30 a.m, and from 15.00 p.m. to 16.30 p.m. Control group rats were placed in a separate room with the same housing conditions except for exposure to music.

All rats were euthanized after 30 days, then plasma corticosterone level, hippocampal concentration of BDNF and IGF-1, and cerebral cortex thickness were measured. We use ELISA assay for plasma corticosterone level, hippocampal concentration of BDNF and IGF-1. Cerebral cortex thickness was measured through histological examination, using Hematoxylin Eosin staining. Examination using a micrometer on a microscope and the results were recorded photographically by a computer connected to the microscope. Shapiro-Wilk test was used to find out whether the data is normally distributed or not. Mann-Whitney tests was performed for the data that are not normally distribute, and an Independent T-test was performed to analyze the comparison between the music group and the control group in normally distribute data. The analysis of the data was done with IBM SPSS Statistic Version 23. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

The Result showed rats exposed to Mozart music had significantly lower corticosterone plasma, and had significantly higher BDNF concentration in the hippocampus as compared to control rats (p-value 0.049, and 0.040 respectively), but there's no significant effect on IGF-1 concentration and cerebral cortex thickness (p-value 0.148, and 0.094 respectively). This results show that Mozart music can decrease corticosterone plasma and increase BDNF concentration of hippocampus in rats, but there's no significant effect on IGF-1 concentration and cerebral cortex thickness. Stimulation is needed on the process of brain development and Mozart music can be an option in providing stimulation for brain development.. This research is expected to be used as a basis for knowledge and information regarding the benefits of Mozart music for barain development.

ABSTRAK

PENGARUH MUSIK TERHADAP KADAR *CORTICOSTERONE*, *BRAIN DERIVED NEUTROPHIC FACTOR* (BDNF), *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1* (IGF-1), DAN KETEBALAN LAPISAN KORTEKS OTAK TIKUS PUTIH WISTAR (*Rattus norvegicus*)

Anak Agung Ngurah Krisna Putra*, Irwanto*, Reny I'tishom**

*Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

**Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Latar belakang: Perkembangan otak yang optimal merupakan syarat dalam mencapai kesehatan yang optimal. Stimulasi diperlukan untuk mencapai perkembangan otak yang optimal dan salah satu stimulasi yang dapat diberikan adalah stimulasi musik. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membuktikan dampak stimulasi musik terhadap perkembangan otak, dimana hasilnya masih menunjukkan pro dan kontra. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh stimulasi musik terhadap neurogenesis.

Metode: Tiga puluh ekor tikus putih wistar jantan umur 30 hari dibagi secara acak dalam dua kelompok, eksperimen dan kontrol, masing-masing 15 ekor. Kelompok eksperimen dipaparkan musik Mozart (Mozart Sonata untuk dua piano K. 448), 90 menit, dua kali sehari, intensitas suara antara 60 dan 80 desibel (dB), selama 30 hari berturut-turut. Setelah 30 hari tikus dikorbankan, selanjutnya dilakukan pengukuran parameter neurogenesis seperti kadar kortikosteron plasma, konsentrasi Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) dan Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1), dan ketebalan korteks otak.

Hasil: Tikus yang terpapar musik Mozart memiliki kadar kortikosteron plasma yang lebih rendah ($p = 0.049$), dan memiliki kadar BDNF hipokampus yang lebih tinggi dibandingkan dengan tikus kontrol ($p = 0.040$), tetapi tidak ada efek signifikan pada kadar IGF-1 hipokampus ($p = 0.148$) dan ketebalan korteks otak ($p = 0.094$).

Kesimpulan: Musik mozart dapat menurunkan kadar kortikosteron plasma dan meningkatkan kadar BDNF hipokampus pada tikus, namun tidak berpengaruh signifikan terhadap kadar IGF-1 hipokampus dan ketebalan korteks otak.

Kata kunci: Musik Mozart, Kortikosteron, BDNF, IGF-1, Korteks otak

ABSTRACT

The Effect of Music on Level of Corticosterone, Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1), and Cerebral Cortex Thickness of Wistar Rats (*Rattus norvegicus*)

Anak Agung Ngurah Krisna Putra*, Irwanto*, Reny I'tishom**

*Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga

**Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya

BACKGROUND: Optimal brain development is required for achieving optimal health. Stimulation is needed to achieve optimal brain development and one of the stimulations that can be given is music stimulation. Several studies have been conducted to prove the impact of music stimulation on brain development, where the results still showed pros and cons. The aim of this study is to determine the effect of musical stimulation on neurogenesis.

METHODS: Thirty male 30 days old wistar rats divided randomly in two experimental and control groups, 15 in each group. Experimental group exposed to Mozart music (Mozart Sonata for two pianos K. 448), 90 minutes, twice per day, sound pressure levels between 60 and 80 decibel (dB), for 30 successive days. After 30 days the rats were euthanized, then parameters of neurogenesis such as plasma corticosterone level, concentration of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1), and cerebral cortex thickness was measured.

RESULTS: Rats exposed to Mozart music had significantly lower corticosterone plasma, and had significantly higher BDNF concentration in the hippocampus as compared to control rats (p-value 0.049, and 0.040 respectively), but there's no significant effect on IGF-1 concentration and cerebral cortex thickness (p-value 0.148, and 0.094 respectively).

CONCLUSION: Mozart music can decrease corticosterone plasma and increase BDNF concentration of hippocampus in rats, but there's no significant effect on IGF-1 concentration and cerebral cortex thickness.

KEYWORDS: Mozart Music, Corticosterone, BDNF, IGF-1, Cerebral Cortex

DAFTAR ISI

Cover luar.....	i
Cover dalam	ii
Cover untuk memperoleh gelar Magister.....	iii
Halaman Persetujuan.....	iv
Halaman Pengesahan	v
Halaman Pernyataan Orisinalitas	vi
Kata Pengantar	vii
Ucapan Terimakasih.....	viii
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi	xiii
Ringkasan.....	xiv
Summary	xvi
Abstrak	xviii
Abstract	xix
Daftar Isi	xx
Daftar Tabel	xxiii
Daftar Gambar.....	xxiv
Daftar Lampiran	xxv
Daftar Singkatan.....	xxvi

BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	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 Perkembangan Otak	5
2.1.1 Perkembangan otak pada periode embrio dan awal janin	9
2.1.2 Perkembangan otak di periode janin	12
2.1.3 Perkembangan otak di periode post kelahiran	21
2.2 Kortikosteron	25
2.3 <i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i> (BDNF)	27
2.4 <i>Insulin-Like Growth Factor 1</i> (IGF-1).....	28
2.5 Korteks Otak	30
2.6 Musik	33
2.6.1 Definisi musik	33

2.6.2 Mekanisme musik mempengaruhi kesehatan.....	35
2.7 Hubungan Stimulasi Musik dan Perkembangan Otak	38
2.8 Hewan Coba Tikus Putih Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	44
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	46
3.1 Kerangka Konseptual	46
3.2 Keterangan Kerangka Konseptual	47
3.2 Hipotesis Penelitian.....	49
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	50
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	50
4.2 Sampel Penelitian.....	50
4.2.1 Teknik sampling.....	50
4.2.2 Kriteria inklusi dan eksklusi.....	52
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Variabel	52
4.3.1 Klasifikasi variabel.....	52
4.3.2 Definisi operasional	53
4.4 Alat dan Bahan Penelitian.....	54
4.4.1 Alat penelitian	54
4.4.2 Bahan penelitian.....	54
4.5 Instrumen Penelitian.....	54
4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian	55
4.7 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data	55
4.7.1 Persiapan hewan coba	55
4.7.2 Pembagian kelompok dan perlakuan pada sampel.....	56
4.7.3 Pengambilan preparat histologi otak pada hewan coba	56
4.7.4 Pemeriksaan ELISA	57
4.8 Pengolahan dan Analisis Data.....	58
4.8.1 Pengolahan data	58
4.8.2 Analisis Data	59
4.9 <i>Ethical Clearance</i>	59
4.9.1 <i>Replacement</i>	59
4.9.2 <i>Reduction</i>	60
4.9.3 <i>Refinement</i>	60
4.10 Kerangka Operasional Penelitian.....	61
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN.....	62
5.1 Berat Badan	62
5.2 Kadar Kortikosteron Plasma	63
5.3 Kadar <i>Brain Derived Neurotropic Factor</i> (BDNF) Hippocampus	64
5.4 Kadar <i>Insulin-like Growth Factor 1</i> (IGF-1) Hippocampus	64
5.5 Ketebalan Lapisan Korteks Otak	65

BAB 6 PEMBAHASAN	68
6.1 Paparan Musik dan Berat Badan Tikus	68
6.2 Paparan Musik dan Kadar Kortikosteron Plasma	69
6.3 Paparan Musik dan Kadar <i>Brain Derived Neurotropic Factor</i> (BDNF) Hipokampus	71
6.4 Paparan Musik dan Kadar <i>Insulin-like Growth Factor 1</i> (IGF-1) Hipokampus	73
6.5 Paparan Musik dan Ketebalan Korteks Otak	74
6.6 Keterbatasan Penelitian	76
 BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	 77
7.1 Kesimpulan	77
7.2 Saran.....	77
 DAFTAR PUSTAKA	 79
Lampiran	87

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Faktor yang mempengaruhi perkembangan otak	9
Tabel 2.2	Konversi antara usia tikus dengan usia manusia	45
Tabel 2.3	Berat badan dan panjang badan tikus putih wistar berdasarkan usia	45
Tabel 4.1	Definisi operasional variabel.....	53
Tabel 4.2	Jadwal kegiatan Tahun 2021-2022.....	55
Tabel 5.1	Berat badan tikus pada awal dan akhir penelitian	63
Tabel 5.2	Kadar kortikosteron plasma	63
Tabel 5.3	Kadar BDNF hippocampus.....	64
Tabel 5.4	Kadar IGF-1 hippocampus	65
Tabel 5.5	Ketebalan korteks otak.....	67

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Gambar skematis neuron.....	5
Gambar 2.2	Otak manusia	6
Gambar 2.3	Tahap perkembangan otak	8
Gambar 2.4	Migrasi neuron	16
Gambar 2.5	Model empat tingkat mekanisme respons musik	35
Gambar 3.1	Kerangka konseptual penelitian	46
Gambar 4.1	Kerangka operasional penelitian.....	61
Gambar 5.1	Pengukuran tebal lapisan korteks otak <i>Rattus norvegicus</i> potongan coronal pada kelompok kontrol	66
Gambar 5.2	Pengukuran tebal lapisan korteks otak <i>Rattus norvegicus</i> potongan coronal pada kelompok musik	66

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Lembar keterangan kelaikan etik	87
Lampiran 2	Statistik penelitian	88

DAFTAR SINGKATAN

BAX	: <i>Bcl-2-associated X protein</i>
BCL-2	: <i>B Cell Lymphoma 2</i>
BDNF	: <i>Brain Derived Neutrophic Factor</i>
BrdU	: <i>Bromodeoxyuridine</i>
COS	: <i>Corticosterone</i>
CR	: <i>Cajal-Retzius</i>
CT	: <i>Corticotalamic</i>
DCX	: <i>Doublecortin</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
GluR2	: <i>Glutamat Receptor 2</i>
GW	: <i>Gestational Week</i>
HPA	: <i>Hipotalamus-Hipofisis-Adrenal</i>
HPN	: <i>Hypothalamic Paraventricular Nucleus</i>
IGF-1	: <i>Insulin-like Growth Factor 1</i>
IZ	: <i>Intermediate Zone</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MZ	: <i>Marginal Zone</i>
NGF	: <i>Nerve Growth Factor</i>
NMDA	: <i>N-metil-D-aspartat</i>
NRB2	: <i>N-metil reseptor 2B</i>
OPC	: <i>Oligodendrocyt Progenitor Cell</i>
PI3-K	: <i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
PP	: <i>Preplate</i>
RAS	: <i>Rhytmic Auditory Stimulation</i>
RSS	: <i>Rhythmic Sensory Simulation</i>
SP	: <i>Subplate</i>
SSP	: <i>Sistem Saraf Pusat</i>
TC	: <i>Talamocortikal</i>
TrkB	: <i>Tyrosine receptor kinase B</i>
VZ	: <i>Ventricular Zone</i>
WM	: <i>White Matter</i>