

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 I'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 Ugrasena, 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 mengikutit 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 Neutrophic 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	Gamberskematiskanuron.....	5
Gambar 2.2	Otak manusia	6
Gambar 2.3	Tahapperkembangan 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 Neurotrophic 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>Glutamate 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-methyl-D-aspartate</i>
NRB2	: <i>N-methyl receptor 2B</i>
OPC	: <i>Oligodendrocyte Progenitor Cell</i>
PI3-K	: <i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
PP	: <i>Preplate</i>
RAS	: <i>Rhythmic Auditory Stimulation</i>
RSS	: <i>Rhythmic Sensory Stimulation</i>
SP	: <i>Subplate</i>
SSP	: <i>Sistem Saraf Pusat</i>
TC	: <i>Talamocortical</i>
TrkB	: <i>Tyrosine receptor kinase B</i>
VZ	: <i>Ventricular Zone</i>
WM	: <i>White Matter</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Perkembangan otak manusia merupakan proses yang berkelanjutan dimulai dari fase embrio dengan diferensiasi sel saraf progenitor dan berlanjut sampai setelah lahir. Proses yang mendasari dan memandu perkembangan otak melibatkan interaksi yang berkelanjutan antara faktor genetik dan lingkungan. Gen menyediakan pola untuk membuat protein tertentu yang penting untuk proses perkembangan, lingkungan memberikan masukan penting yang membentuk dan memengaruhi arah jaringan saraf yang muncul (Stiles *et al*, 2010). Baik ekspresi gen maupun masukan lingkungan sangat penting untuk perkembangan otak normal, dan gangguan pada keduanya secara fundamental dapat mengubah hasil perkembangan saraf. Faktor intrinsik dan lingkungan berinteraksi untuk mendukung struktur dan fungsi otak yang semakin kompleks dan rumit (Kolb, 2018). Selama periode embriologi, proses interaktif paling menonjol terjadi pada tingkat interaksi sel-sel di mana ekspresi gen dalam satu populasi sel menghasilkan sinyal molekuler yang mengubah jalannya perkembangan populasi sel lain. Namun, bahkan selama periode paling awal ini, interaksi yang melibatkan faktor-faktor di lingkungan luar juga memainkan peran penting dalam perkembangan otak embrio. Selama periode janin dan pascakelahiran, faktor intrinsik organisme terus memainkan peran penting dalam perkembangan, tetapi selama periode ini, beragam faktor di dunia luar memengaruhi jalannya

perkembangan otak dengan cara yang semakin menonjol (Stiles, 2008). Salah satu faktor lingkungan yang mempengaruhi perkembangan otak yaitu stimulasi musik.

Terdapat peningkatan minat terkait pengaruh intervensi musik dengan efeknya pada kesehatan. Intervensi musik memiliki penerapan yang luas, biaya rendah, kurangnya efek samping dan kemudahan penggunaan membuatnya menjadi intervensi yang menarik. Musik mungkin memiliki efek menguntungkan pada kecemasan, tekanan darah sistolik, detak jantung, laju pernapasan, kualitas tidur, dan nyeri, dan mungkin mengurangi tekanan darah pada hipertensi kronis. Intervensi musik tampaknya juga meningkatkan fungsi kekebalan tubuh dan memengaruhi respons neuro-endokrin, seperti penurunan kortisol (Kühlmann *et al*, 2018).

Mendengarkan musik dilaporkan dapat meningkatkan neurogenesis pada otak dan meningkatkan kecerdasan anak. Beberapa penelitian dengan menggunakan model hewan coba telah dilakukan terkait stimulasi musik terhadap perkembangan otak dengan hasil yang masih pro dan kontra (Kühlmann *et al*, 2018). Hubungan antara musik pada neuro-anatomi otak dilakukan dengan mengamati neurogenesis dan neuroplastisitas yang diukur dengan proliferasi sel prekursor oleh sel berlabel *bromodeoxyuridine* (BrdU), ekspresi *brain derived neutrophic factor* (BDNF), *nerve growth factor* (NGF), *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), tingkat dopamin dan serotonin. Musik secara statistik signifikan meningkatkan kadar BDNF dibandingkan dengan situasi pembandingan dilaporkan di beberapa penelitian (Angelucci *et al.*, 2007; Li *et al.*, 2010; Marzban, 2012; Lee *et al.*, 2016; Xing *et al.*, 2016). Namun, hasil yang berbeda ditemukan yaitu penurunan BDNF di korteks dan tidak ada perubahan pada hippocampus dan otak

kecil dibandingkan dengan kondisi pembanding (Chikahisa *et al.*, 2006). Efek positif stimulasi musik terhadap perkembangan otak diperkirakan dengan cara menurunkan kadar hormon kortikosteron, yang dikenal dengan hormon stres, meningkatkan protein dan faktor pertumbuhan yang berperan pada proses neurogenesis seperti *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1) dan *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). Tujuan penelitian ini mengetahui pengaruh stimulasi musik terhadap perkembangan otak tikus putih wistar (*Rattus norvegicus*).

Berdasarkan uraian tersebut, maka pada penelitian ini hendak melihat pengaruh pemberian stimulasi musik klasik terhadap perkembangan otak pada hewan coba. Pengaruh pemberian musik klasik akan diteliti dengan pengukuran kadar konsentrasi kortikosteron plasma, BDNF, IGF1, dan ketebalan korteks otak tikus putih wistar di akhir studi.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh musik terhadap perkembangan otak tikus putih wistar (*Rattus norvegicus*) ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menjelaskan pengaruh musik terhadap perkembangan otak tikus putih wistar (*Rattus norvegicus*).

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis kadar kortikosteron plasma sebagai respon stimulasi musik terhadap perkembangan otak.

- 2 Menganalisis pengaruh musik terhadap perkembangan otak tikus putih wistar (*Rattus norvegicus*) dengan pengukuran kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF)
- 3 Menganalisis pengaruh musik terhadap perkembangan otak tikus putih wistar (*Rattus norvegicus*) dengan pengukuran kadar *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1).
- 4 Menganalisis pengaruh musik terhadap perkembangan otak tikus putih wistar (*Rattus norvegicus*) dengan pengukuran ketebalan lapisan korteks otak.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memperoleh data temuan pengaruh musik terhadap perkembangan otak tikus putih wistar (*Rattus norvegicus*).

1.4.2 Manfaat praktis

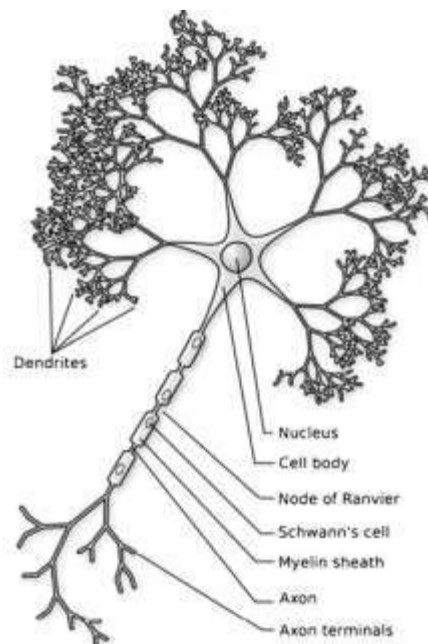
Hasil penelitian dapat menjadi dasar pengembangan lebih lanjut mengenai pengaruh musik terhadap perkembangan otak.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Perkembangan Otak

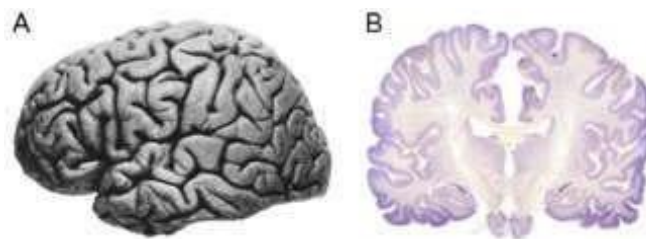
Otak manusia dapat dikatakan merupakan yang paling kompleks dari semua sistem biologis. Otak yang matang terdiri atas lebih dari 100 miliar neuron. Neuron adalah sel pemroses informasi di otak (Gambar 2.1). Ada banyak jenis neuron yang berbeda dalam ukuran, bentuk, serta fungsinya. Neuron berhubungan dengan neuron lain untuk membentuk jaringan pemrosesan informasi yang bertanggung jawab atas semua pikiran, sensasi, perasaan, dan tindakan. Karena setiap neuron dapat membuat koneksi dengan lebih dari 1.000 neuron lain, otak orang dewasa diperkirakan memiliki lebih dari 60 triliun koneksi neuron. Titik hubungan antara dua neuron disebut sinaps (Stiles, 2008).



Gambar 2.1 Gambar skematis neuron

Sumber : Stiles *et al*, 2010. The Basics of Brain Development. *Neuropsychol Rev.* 20:327–348. doi: 10.1007/s11065-010-9148-4

Karakteristik otak manusia dewasa adalah memiliki lipatan (sulcus) dan tonjolan (gyrus). Penyelubungan otak yang matang merupakan adaptasi dari pertumbuhan dramatis ukuran otak selama evolusi. Lipatan jaringan otak memungkinkan jaringan otak yang besar untuk masuk ke dalam kranium yang relative masih kecil terutama untuk mengakomodasi proses kelahiran (Gambar 2.2 A). Jaringan pemrosesan informasi otak yang terbesar dan terpenting melibatkan neokorteks dan inti subkortikal yang menyalurkan informasi ke dan dari neokorteks. Neokorteks adalah lapisan setebal 2–5 mm yang terletak pada permukaan otak. Tampilan *cross-section* otak yang ditunjukkan pada Gambar 2.2 B, menunjukkan neokorteks adalah garis tipis abu-abu gelap yang melingkupi permukaan otak. Inti subkortikal adalah kelompok neuron yang berfungsi sebagai pusat relai sinyal yang berkomunikasi antara neokorteks dan seluruh tubuh, dan di antara berbagai area korteks yang terletak di inti "subkortikal". Karena neokorteks dan inti subkortikal mengandung badan sel neuron, berwarna abu-abu, sehingga dijuluki "*gray matter*" (Stiles *et al*, 2010).



Gambar 2.2 Otak manusia. a) Tampak lateral (ujung rostral di kiri, kaudal di kanan) menunjukkan permukaan yang tampak seragam, ditandai dengan gyrus dan sulcus (Hemisfer kanan otak). b) Coronal cross-section (dipotong kira-kira setinggi garis putus-putus di A) diwarnai untuk badan sel sebagai penanda neuron.

Sumber : Stiles *et al*, 2010. The Basics of Brain Development. *Neuropsychol Rev.* 20:327–348. doi: 10.1007/s11065-010-9148-4

Populasi neuron terhubung satu sama lain oleh serat yang memanjang dari badan sel neuron. Ada dua jenis serat penghubung, dendrit dan akson (Gambar

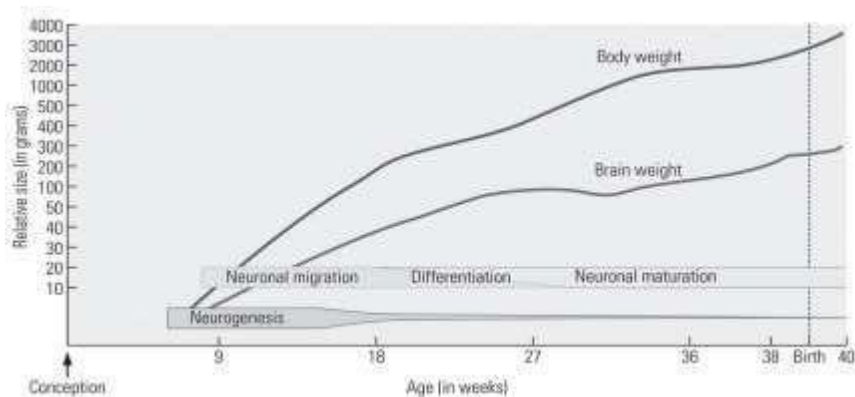
2.1). Dendrit adalah susunan serat pendek seperti cabang pohon; Koleksi dendrit sering disebut sebagai *dendritic arbors*. Yang meluas dalam jarak pendek dari badan sel neuron. Fungsi utamanya adalah menerima sinyal input elektrokimia dari neuron lain. Akson adalah serat penghubung panjang yang memanjang jauh dan berkoneksi dengan neuron lain, seringkali di dendrit. Akson berfungsi seperti kabel telepon yang bertanggung jawab untuk mengirimkan sinyal elektrokimia ke neuron yang terletak di lokasi yang jauh. Kumpulan akson individu dari banyak neuron yang berbeda dalam satu wilayah otak membentuk saluran serat yang meluas dan membuat koneksi dengan kelompok neuron di area lain di otak yang membentuk jaringan pemrosesan informasi. Akson terbungkus zat lemak yang disebut mielin yang membuat transmisi sinyal elektrokimia antar area menjadi efisien. Myelin berwarna putih, sehingga jalur serat otak sering disebut sebagai "*white matter*", atau "*jalur white matter*".

Di bagian paling tengah otak terdapat serangkaian rongga yang saling berhubungan yang membentuk sistem ventrikel otak. Sistem ventrikel diisi dengan cairan yang disebut cairan serebrospinal yang didaur ulang beberapa kali per hari. Sistem ventrikel berfungsi penting termasuk sebagai bantalan dan perlindungan otak, pembuangan limbah, dan pengangkut hormon dan zat lain. Selama perkembangan otak, dinding ventrikel adalah tempat sebagian besar produksi neuron (Brodal, 2010).

Meskipun struktur neokorteks otak tampak relatif seragam (tampilan lateral), sebenarnya terbagi menjadi area yang berbeda secara struktural dan fungsional, didasarkan pada jenis neuron yang dikandungnya, jenis input yang diterima, dan jenis koneksi yang dibuat dengan area otak lain. Perbedaan struktural ini

menghasilkan perbedaan fungsional yang menciptakan area otak yang dikhususkan untuk melakukan berbagai jenis proses.

Perkembangan berbagai komponen sistem saraf dapat dikategorikan ke dalam fase yang berbeda, diilustrasikan pada Gambar 2.3. Ini termasuk terbentuknya neuron (neurogenesis), migrasi neuron ke lokasi yang sesuai, diferensiasi neuron menjadi tipe yang berbeda dan pematangan koneksi berikutnya, dan eliminasi kembali koneksi dan sel itu sendiri. Masing-masing tahapan ini bergantung pada produksi molekul spesifik yang bertindak untuk memfasilitasi proses masing-masing. Molekul-molekul ini mencakup berbagai faktor pertumbuhan, hormon, dan protein spesifik yang bertindak sebagai semacam sinyal lalu lintas untuk diikuti oleh sel atau prosesnya (Kolb *et al*, 2008)



Gambar 2.3 Tahap Perkembangan Otak.

Sumber : Kolb *et al*, 2008. Development of the Child's Brain. In: Reynolds CR, and Janzen EF (Ed). Handbook of Clinical Child Neuropsychology (Critical Issues in Neuropsychology) (pp.19-46). 3rd Ed. Springer. DOI:10.1007/978-0-387-78867-8_2

Faktor-faktor yang mempengaruhi perkembangan otak dapat dibagi menjadi faktor internal dan eksternal. Perkembangan otak tidak hanya dipandu oleh cetak biru genetik dasar tetapi juga dibentuk oleh berbagai pengalaman, mulai dari rangsangan sensorik hingga hubungan sosial hingga stres, sepanjang hidup, seperti yang disajikan dalam tabel 2.1

Tabel 2.1 Faktor yang mempengaruhi Perkembangan Otak

Faktor Eksternal	Pengalaman sensorik dan motorik Stimulasi bahasa dan kognitif Musik Stress Bahan-bahan Psikoaktif Hubungan orang tua - anak Nutrisi Kemiskinan Trauma pada Otak
Faktor Internal	<i>Microbiome</i> Sistem Imun

Sumber: Kolb B. 2018. Overview of Factors Influencing Brain Development. In : The Neurobiology of Brain and Behavioral Development. Elsevier Inc. 51-79. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-804036-2.00003-0>

2.1.1 Perkembangan otak pada periode embrio dan awal janin

Pada manusia, periode embrio dimulai saat pembuahan hingga *Gestational Week* (GW) 8. Pada akhir periode embrio, diperoleh struktur dasar otak dan sistem saraf pusat, dan terbentuk kompartemen utama sistem saraf pusat dan perifer. Masa awal janin, hingga kira-kira pertengahan kehamilan, merupakan masa kritis dalam perkembangan neokorteks. Sebagian besar neuron kortikal dihasilkan dan telah bermigrasi di neokorteks dan merupakan jaringan otak yang penting untuk pemrosesan informasi.

Pada akhir minggu kedua setelah pembuahan, embrio berbentuk sederhana, oval, berstruktur dua lapis. Masing-masing dari dua lapisan tersebut berisi jenis sel yang berbeda dan sangat primitif. Lapisan atas berisi sel epiblast dan lapisan bawah berisi sel hipoblas. Pada akhir minggu ketiga, embrio mengalami gastrulasi menjadi struktur tiga lapis. Transformasi garis sel yang terjadi selama gastrulasi mengatur tahapan untuk semua perkembangan selanjutnya dalam embrio. Sel epiblas pada lapisan sel atas akan berdiferensiasi menjadi tiga garis *stem cell*

primer yang akan memunculkan semua struktur pada embrio yang sedang berkembang, sedangkan sel hipoblas pada lapisan bawah akan membentuk jaringan ekstraembrionik seperti komponen plasenta dan *connecting stalk* pada janin. Di antara garis *stem cell* primer yang muncul selama gastrulasi adalah *stem cell* saraf. *Stem cell* saraf mampu menghasilkan berbagai jenis sel yang membentuk otak dan sistem saraf pusat, yang disebut sel progenitor saraf. *Stem cell* neuroektodermal merupakan *stem cell* untuk struktur otak dan sistem saraf pusat. *Stem cell* neuroektodermal adalah sel progenitor saraf.

Diferensiasi dari semua *stem cell* embrionik melibatkan aliran sinyal molekuler kompleks. Diferensiasi sel menjadi sel progenitor saraf adalah hasil dari pensinyalan molekuler kompleks yang melibatkan beberapa produk gen (yaitu, protein) yang dihasilkan oleh beberapa populasi sel embrionik yang berbeda. Ekspresi gen dalam sel yang bermigrasi menghasilkan protein yang disekresikan ke dalam ruang antara sel yang bermigrasi dan sel yang tetap berada di garis tengah lapisan epiblas atas. Protein yang disekresikan mengikat reseptor pada permukaan sel di lapisan atas embrio dan menginduksi sel epiblast untuk berdiferensiasi menjadi sel progenitor saraf.

Dengan demikian, pada akhir gastrulasi, terbentuk sel progenitor saraf. Diferensiasi sel progenitor saraf memerlukan sinyal genetik yang kompleks dari minimal tiga populasi sel: sel node, sel yang bermigrasi dan sel yang akan menjadi sel progenitor saraf. Selain menyediakan sinyal molekuler yang mendorong sel yang bermigrasi untuk menghasilkan protein yang akan mengubah sel epidermis di atasnya menjadi sel progenitor saraf, *primitive node* menghasilkan set kedua sinyal yang berubah selama gastrulasi dan berfungsi

untuk membangun pengaturan rostral-caudal dasar dari sistem saraf embrionik. Sel epidermis yang bermigrasi paling awal pindah ke ujung paling rostral embrio dan sel yang bermigrasi kemudian pindah ke lokasi yang kaudal. *Primitive node* memberikan sinyal ke semua sel yang bermigrasi untuk menghasilkan protein yang menandakan nasib sel progenitor saraf, setiap gelombang sel yang bermigrasi secara berurutan juga menerima sinyal kedua dalam penentuan identitas regional dari sel progenitor saraf. *Primitive node* memberi sinyal migrasi awal sel epidermis untuk menghasilkan sinyal molekuler bagi sel di lapisan atasnya untuk berdiferensiasi menjadi sel progenitor saraf yang mampu menghasilkan sel yang sesuai untuk struktur *forebrain*, sementara sel yang bermigrasi kemudian memberi sinyal diferensiasi sel progenitor saraf yang sesuai dengan sel untuk *hindbrain* atau struktur sumsum tulang belakang.

Perkembangan otak dilanjutkan dengan pembentukan struktur saraf pertama, *neural tube*. *Neural tube* terbentuk pada minggu ketiga kehamilan, antara *Embryonic day* (E) 20-27. Area embrio yang mengandung sel progenitor saraf disebut sebagai *neural plate*. Tanda pertama perkembangan *neural tube* adalah munculnya dua tonjolan yang terbentuk di sepanjang kedua sisi *neural plate* pada E21. Ketika *neural tube* selesai, sel progenitor saraf membentuk satu lapisan sel yang melapisi bagian tengah *neural tube* yang berbatasan langsung dengan pusat yang berongga. Dalam embrio, bagian tengah *neural tube* yang berlubang berbentuk silinder. Ketika otak membesar dan lebih kompleks, bentuk berubah menjadi sistem ventrikel otak. Karena progenitor saraf terletak di area yang akan menjadi ventrikel, area tersebut disebut dengan *Ventricular Zone* (VZ). Sel progenitor saraf di area paling rostral dari *neural tube* akan membentuk otak,

sementara sel yang posisinya di kaudal untuk *hindbrain* dan tulang belakang.

Meskipun susunan tiga dimensi embrio terbukti dengan pembentukan *neural tube*, selama bulan berikutnya, embrio mengalami pertumbuhan yang cepat. Pada akhir neurulasi, embrio memiliki panjang 3 - 5 mm, dan di akhir GW8 menjadi 27 - 31 mm, terjadi peningkatan sepuluh kali lipat. Selama periode ini sistem saraf primitif berubah secara dramatis. Tepat sebelum penutupan *neural tube*, ujung anterior tabung mulai membesar membentuk tiga vesikel otak primer, atau kantong. Vesikel otak embrionik paling anterior disebut *-prosencephalon* yang merupakan prekursor embrionik *forebrain*. Vesikel tengah disebut *-mesencephalon* yang merupakan prekursor struktur *midbrain*, dan yang paling posterior adalah *-rhombencephalon* yang akan menjadi *hindbrain*. Ketiga segmen ini membelah dan pada akhir periode embrionik terdapat lima vesikel otak sekunder. *Prosencephalon* terbagi menjadi *-telencephalon* dan *-diencephalon*, dan *rhombencephalon* terbagi menjadi *-metencephalon* dan *-myelencephalon*. *Mesencephalon* tidak membelah (Stiles *et al*, 2010).

2.1.2 Perkembangan otak di periode janin

Morfologi otak yang sedang berkembang mengalami perubahan yang mencolok selama masa ini. Otak manusia dimulai sebagai struktur "*lissencephalic*" yang halus dan secara bertahap menjadi pola matang yang khas dari lipatan gyrus dan sulcus. Pembentukan gyrus dan sulcus mengikuti urutan yang teratur. Sulkus primer pertama kali terlihat sebagai alur yang diposisikan di daerah otak yang ditargetkan secara khusus, cabang kedua kemudian mulai terbentuk dari sulkus primer, kemudian diikuti oleh cabang tersier. Fisura pertama yang terbentuk adalah fisura longitudinal yang memisahkan dua belahan otak.

Perkembangannya dimulai di daerah rostral pada *Gestational Week* (GW) 8 dan berlanjut ke kaudal sampai selesai pada GW22 (Chi *et al*, 1977). Bentuk sulcus primer lainnya antara GW14-26, yaitu *Sylvian*, *Cingulate*, *Parieto- Occipital* dan *Calcarine* (GW14-16); Central dan Superior Temporal (GW20-24); dan Superior Frontal, Precentral, Inferior Frontal, Postcentral, dan Intraparietal (GW25-26). Sulcus sekunder muncul antara GW30-35; pembentukan sulcus tersier dimulai selama GW36 hingga periode post kelahiran.

Perubahan yang terjadi pada anatomi otak janin mencerminkan perubahan dramatis yang terjadi pada tingkat sel. Populasi neuron yang berbeda membentuk struktur materi abu-abu di banyak area otak termasuk otak belakang dan tulang belakang, serebelum, otak tengah, inti subkortikal dalam, dan neokorteks. Segera setelah diproduksi, neuron bermigrasi menjauh dari daerah proliferasi *Ventricular Zone* (VZ). Neuron yang akan membentuk neokorteks bermigrasi membentuk lapisan neokortikal, enam lapis. Setelah berada di korteks, neuron mulai berdiferensiasi dan memproduksi neurotransmitter dan faktor neurotropik, dan memperluas dendritik dan aksonal yang membentuk jalur serat jaringan saraf otak. Jalur serat utama membentuk *white matter* otak. Efisiensi transmisi informasi di jalur sangat dipercepat oleh mielin yang menyelubungi akson. Mielin adalah zat lemak yang tampak putih, oleh karena itu dinamai *white matter*. Sebagian besar perkembangan otak pada periode janin berpusat pada proses produksi, migrasi, dan diferensiasi neuron (Stiles J *et al*, 2010).

- **Produksi Neuron**

Otak manusia mengandung milyaran neuron yang sebagian besar diproduksi pada pertengahan kehamilan (Rakic, 1995). Kumpulan sel progenitor saraf pada

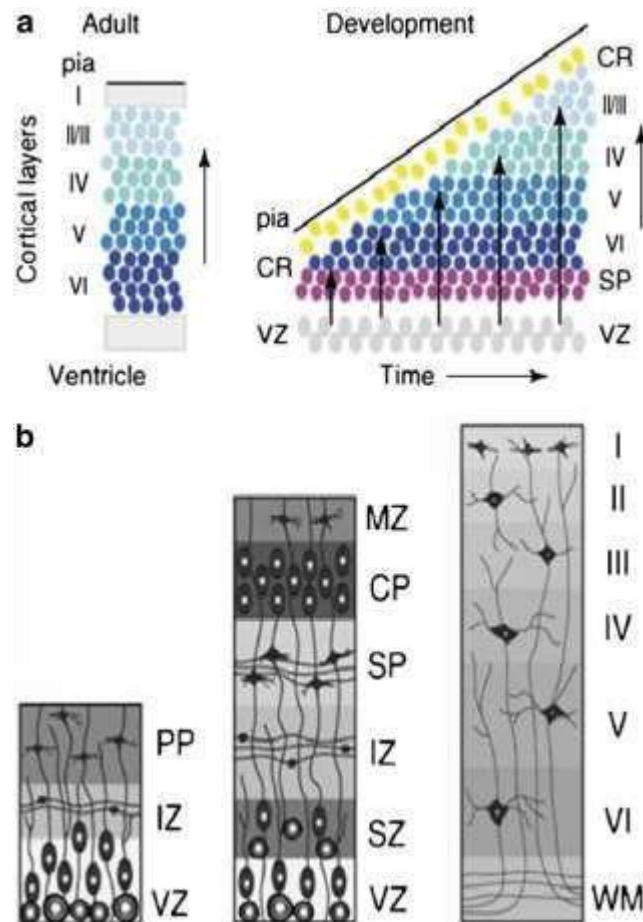
akhir gastrulasi terlalu kecil untuk mengakomodasi produksi neuron pada skala ini. Dengan demikian, langkah pertama dalam produksi neuron melibatkan penambahan jumlah populasi sel progenitor saraf. Sel progenitor saraf adalah populasi sel mitosis, artinya, dapat membelah untuk membentuk sel baru. Neuron adalah sel post-mitosis; sekali terbentuk mereka tidak lagi mampu membelah dan menghasilkan sel-sel baru. Dari akhir gastrulasi hingga sekitar Usia Embrio (E) 42, populasi sel progenitor saraf membelah dengan cara pembelahan sel "simetris". Pembelahan sel simetris menghasilkan dua sel progenitor saraf yang identik. Selama beberapa putaran pembelahan sel antara E25 dan E42, pembelahan sel simetris menambah ukuran kumpulan sel progenitor saraf.

Saat E42, mode pembelahan sel menjadi asimetris. Selama pembelahan sel asimetris, dua jenis sel yang berbeda diproduksi. Pada sel progenitor saraf, pembelahan sel asimetris menghasilkan satu sel progenitor saraf dan satu neuron. Sel progenitor baru tetap berada di zona proliferasi dan terus membelah, sedangkan neuron post-mitotik meninggalkan zona proliferasi menuju neokorteks yang sedang berkembang. Pergeseran ke pembelahan sel asimetris di antara populasi sel progenitor terjadi secara bertahap dan awalnya hanya mencakup sebagian kecil dari sel progenitor, tetapi jumlah tersebut meningkat secara dramatis pada akhir neurogenesis kortikal. Pada manusia neurogenesis kortikal selesai sekitar E108 (Clancy *et al*, 2001).

- **Migrasi Neuron**

Sebagian besar neuron diproduksi di *Ventricular Zone* (VZ) dan bermigrasi secara radial dari VZ di tengah otak ke arah luar ke neokorteks yang sedang berkembang. Migrasi neuron ke neokorteks yang berkembang menghasilkan

struktur enam lapis yang teratur (Cooper, 2008). Dengan satu pengecualian, neuron yang bermigrasi sebelumnya membentuk lapisan korteks yang paling dalam dan kemudian neuron yang bermigrasi membentuk lapisan yang lebih dangkal secara berturut-turut (Gambar 2.4 a) sehingga urutan migrasi digambarkan dari bagian dalam ke luar. Pengecualian adalah kumpulan neuron yang bermigrasi paling awal. Neuron pertama yang meninggalkan zona proliferasi membentuk struktur primitif yang disebut *preplate* (PP; Gambar 2.4 b, panel pertama). Setelah *preplate* selesai, gelombang berikutnya dari neuron yang bermigrasi membagi *preplate* menjadi dua wilayah terpisah, *Marginal Zone* (MZ) dan *subplate* (SP). Neuron mulai membentuk wilayah baru antara MZ dan SP yang merupakan *cortical plate* (CP; Gambar 2.4 b, panel kedua). Neuron pertama yang tiba di CP adalah sel yang akan membentuk enam lapisan korteks, lapisan korteks terdalam, selanjutnya sel yang bermigrasi akan membentuk lapisan korteks yang semakin dangkal.



Gambar 2.4 Migrasi Neuron. a) Neuron yang paling awal diproduksi bermigrasi ke lapisan kortikal terdalam (biru tua). Neuron yang bermigrasi selanjutnya bermigrasi ke lapisan yang lebih dangkal secara berturut-turut (biru terang) menyebabkan urutan migrasi dari dalam ke luar. b) Neuron pertama bermigrasi dari *Ventrikel Zone* (VZ) untuk membentuk *preplate* (PP). Neuron berikutnya membagi PP menjadi *Marginal Zone* (MZ) dan *subplate* (SP), keduanya merupakan struktur otak sementara. Otak yang matang, memiliki enam lapisan kortikal yang berkembang dengan baik (I-VI), tetapi tidak ada struktur embrio (MZ, SP, VZ). *Intermediate Zone* (IZ) menjadi lapisan *white matter* matang (WM)

Sumber : Stiles *et al*, 2010. The Basics of Brain Development. *Neuropsychol Rev.* 20:327–348. doi: 10.1007/s11065-010-9148-4

Baik MZ maupun SP adalah lapisan otak sementara yang berperan penting dalam perkembangan korteks, tetapi keduanya menghilang pada akhir periode janin (lihat Gambar 9b, panel ketiga). MZ berisi golongan sel yang penting, sel *Cajal-Retzius* (CR), yang mengontrol posisi neuron ke dalam lapisan korteks. Sel CR menghasilkan sinyal molekuler, yang disebut *Reelin*, yang merupakan bagian

dari jalur yang memberi sinyal neuron waktu untuk berhenti bermigrasi dan kembali di korteks (Valiente *et al*, 2010). Setiap gelombang baru neuron yang bermigrasi melewati gelombang neuron sebelumnya sehingga setiap gelombang baru sel yang bermigrasi mengambil posisi paling dangkal dalam korteks yang sedang berkembang. Saat setiap gelombang baru neuron mencapai bagian atas lempeng kortikal, ia bergerak ke zona pensinyalan *Reelin* dan menerima isyarat untuk berhenti. Korteks hewan yang cacat pada pensinyalan *Reelin* kekurangan struktur laminar; *preplate* gagal membelah, dan neuron hanya menggumpal di bawah *preplate* abnormal (Rice *et al*, 2001).

- **Diferensiasi Neuron**

Lapisan korteks yang berbeda mengandung berbagai jenis neuron yang berbeda pula. Pada awal kortikogenesis, sel progenitor saraf mampu menghasilkan tipe neuron apapun, tetapi seiring perkembangan semakin terbatas pula tipe neuron yang dapat diproduksi. McConnell dan rekannya mengambil sel progenitor yang membelah dari janin inang pada usia tertentu, dan mentransplantasikan sel tersebut ke hewan donor pada usia yang berbeda. Pada percobaan pertama, sel progenitor diambil dari hewan donor muda (jika dibiarkan pada donor, progenitor ini akan menghasilkan neuron untuk lapisan 6 dari korteks), dan ditransplantasikan ke inang yang lebih tua (yang sel progenitornya akan memproduksi neuron lapis 2-3). Sel progenitor yang ditransplantasikan kemudian hanya menghasilkan neuron 2-3 lapis menunjukkan sinyal dari inang menyebabkan perubahan jenis neuron yang diproduksi oleh sel progenitor yang ditransplantasikan. Namun, ketika dibalik dan sel progenitor dari inang yang lebih tua ditransplantasikan ke hewan yang lebih muda, sel progenitor terus

memproduksi sel yang sesuai untuk hewan donor. Hal ini menunjukkan pada awal kortikogenesis, sel progenitor menerima sinyal untuk menghasilkan garis sel saraf, tetapi seiring perkembangan berlangsung dan jenis sel awal ini tidak lagi diperlukan, sel progenitor tidak dapat menghasilkan sel tersebut (McConnell *et al*, 1991). Hal ini disebut -restriksi takdir. Meskipun terbukti bahwa restriksi takdir sebagian dikendalikan oleh sinyal intrinsik sel, jalur sinyal tertentu yang menyebabkan pergeseran dalam populasi sel progenitor tetap kurang jelas (Leone *et al*, 2008).

Setelah mencapai target korteks, neuron muda menjadi bagian dari jaringan pemrosesan informasi. Untuk terintegrasi ke dalam jaringan saraf, neuron perlu mengembangkan proses persarafan (akson dan dendrit) yang memungkinkan mereka untuk berkomunikasi dengan neuron lain. Akson adalah alat utama untuk mengirimkan sinyal dari neuron, sedangkan dendrit adalah tempat utama untuk menerima input dari neuron lain. Setiap sel memiliki banyak dendrit yang membentuk "tiang" padat di sekitar sel, dan satu akson yang memanjang agak jauh dari sel. Di ujung setiap akson adalah struktur yang disebut *growth cone*. *Growth cone* adalah tempat pemanjangan dan ekstensi akson. Saat akson diperpanjang, *growth cone* menjadikan lingkungan lokal sebagai pemandu akson menuju target. Beberapa petunjuk atraktif dan memberi sinyal gerakan ke arah sumber, yang menjauh. Setelah akson mencapai targetnya, sinapsis dibentuk dengan sel target. Sinapsis memungkinkan transmisi informasi elektrokimia yang merupakan sarana komunikasi penting di otak.

Dua jalur terpenting di otak adalah jalur yang mengirimkan informasi sensorimotorik, jalur Talamocortikal (TC) dan Cortikotalamik (CT). TC

menyampaikan informasi sensorik dan motorik dari reseptor di retina, koklea, otot, atau kulit ke daerah sensorimotor neokorteks melalui relai sensorik motorik subkortikal mayor, yaitu talamus. Jalur CT melengkapi umpan balik dengan mentransmisikan informasi dari korteks kembali ke talamus. Jalur penting ini mulai terbentuk di akhir trimester kedua pada manusia, dan diselesaikan pada GW 26 (Kostovic *et al*, 2006). Sel lapisan *subplate* sementara dari otak yang sedang berkembang berperan penting dalam membangun jalur ini. Ketika akson TC tiba di korteks yang berkembang pada GW22, mereka tidak segera membuat koneksi dengan neuron di input lapisan mayor korteks (lapisan 4). Sebaliknya, mereka membuat koneksi dengan neuron dari lapisan *subplate*. Koneksi TC-*subplate* berlangsung selama kurang lebih 4 minggu, selama itu neuron *subplate* membuat koneksi dengan neuron di lapisan kortikal 4. Neuron *subplate* memberikan input instruktif ke neuron TC selama periode ini. Dengan tidak adanya pensinyalan neuron *subplate*, pola normal konektivitas antara akson TC dan neuron kortikal lapisan 4 tidak berkembang. Pola konektivitas instruktif yang serupa terlihat dalam pengembangan jalur CT. Sebelum pembentukan koneksi antara neuron dari lapisan dalam korteks (lapisan 5 dan 6) dan talamus, neuron *subplate* memperluas dan membangun hubungan dengan neuron talamus. Diperkirakan bahwa sambungan *subplate* dapat berfungsi untuk memandu akson CT ke posisinya di talamus. Setelah jalur TC dan CT selesai, neuron *subplate* menarik kembali koneksinya dan sel secara bertahap mati.

- **Regresif dalam Perkembangan Otak Sebelum Kelahiran**

Sebagian besar perkembangan saraf melibatkan proliferasi elemen saraf, dan terdapat dua proses melibatkan hilangnya elemen saraf secara substansial. Kedua

proses ini adalah kematian sel yang terjadi secara alami, yang melibatkan hilangnya 50% atau lebih neuron di dalam otak; dan produksi sinaptik dan pemangkasan di mana terdapat produksi koneksi berlebih diikuti dengan penghapusan sistematis hingga 50% dari koneksi tersebut. Kedua proses ini mencerminkan peristiwa non-patologis yang berperan penting dalam membangun jaringan kompleks otak yang sedang berkembang. Skala waktu dari kedua rangkaian peristiwa ini berbeda. Kematian sel paling banyak terjadi secara alami pada populasi neuron sebelum lahir, sementara kematian sel pada populasi glia dan kejadian yang melibatkan produksi yang berlebihan dan pemangkasan koneksi sebagian besar merupakan kejadian post-kelahiran (Stiles *et al*, 2010)

Ada dua kategori besar kematian sel. Kematian sel nekrotik adalah proses patologis yang mengikuti cedera sel dan merupakan mekanisme untuk menghilangkan jaringan yang rusak. Apoptosis adalah proses intrinsik sel yang melibatkan serangkaian ekspresi gen yang pada akhirnya menghasilkan pemecahan kromatin inti (DNA dan protein pendukung) dan fragmentasi sel. Semua neuron dan sel progenitor saraf (serta banyak jenis sel lainnya) memiliki program "bunuh diri" intrinsik. Kumpulan gen yang terlibat dalam kaskade apoptosis sangat banyak, tetapi sangat spesifik, dengan setiap sinyal molekuler memicu langkah kaskade berikutnya. Berbagai macam faktor intrinsik dan lingkungan sel dapat mempengaruhi proses apoptosis. Beberapa memicu kematian sel, sementara yang lain melindungi sel. Apoptosis didokumentasikan dalam semua kompartemen sel saraf dan progenitor saraf di otak manusia. Di seluruh korteks, tingkat apoptosis di semua lapisan meningkat, mencapai 70% di beberapa area (Rakic *et al*, 2000).

Salah satu faktor yang melindungi terhadap kaskade apoptosis adalah penyerapan zat neurotropik. Faktor neurotropik diproduksi oleh neuron target di sinaptik, dan diambil oleh neuron aferen yang berhubungan efektif dengan target. Selama perkembangannya, neuron bersaing untuk sumber neurotropik. Menurut hipotesis neurotropik, neuron yang membangun koneksi efektif memperoleh lebih banyak faktor neurotropik dan lebih mungkin untuk bertahan hidup. Jadi salah satu fungsi penting kematian sel dalam perkembangan otak adalah mengatur pembentukan sirkuit saraf yang efektif dan fungsional (Buss *et al*, 2006). Meskipun buktinya agak terbatas, kematian sel dapat berfungsi sebagai mekanisme untuk mengoreksi kesalahan dalam produksi atau migrasi saraf. Terdapat bukti substansial kematian sel berperan penting dalam menghilangkan populasi sel yang berfungsi sementara dalam perkembangan otak, seperti sel MZ atau SP. Terdapat bukti kuat mengenai kematian sel yang tinggi pada populasi progenitor saraf. Tingkat apoptosis pada VZ meningkat selama periode kortikogenesis menunjukkan eliminasi bertahap dari populasi sel yang penting. Mekanisme pemicu kematian sel di MZ, SP atau populasi sel progenitor berbeda dari neuron karena tidak satupun yang mengandung sel yang memasuki jaringan saraf, sehingga efek ketersediaan neurotropin tidak berhubungan dengan jalur apoptosis dalam kelompok sel ini.

2.1.3 Perkembangan otak di periode post kelahiran

Meskipun produksi dan migrasi neuron sebagian besar terjadi sebelum kelahiran, proliferasi dan migrasi sel progenitor glial berlanjut hingga setelah lahir, dan diferensiasi serta pematangan sel ini berlanjut sepanjang masa kanak-kanak. Interaksi neuron-glial masih belum jelas, tetapi interaksi ini berperan

penting dalam organisasi fungsional sirkuit saraf selama post kelahiran. Perkiraan waktu perkembangan pada manusia dari proses post kelahiran diperoleh dengan ekstrapolasi dari data yang diperoleh pada spesies lain, seringkali hewan pengerat, dan dari postmortem manusia. Sayangnya, masih banyak ketidakpastian tentang proliferasi, migrasi, diferensiasi, dan regresi selama periode post kelahiran pada manusia, dan mengenai waktu relatif satu sama lain. Pencitraan otak anak-anak secara *in vivo* menunjukkan perjalanan waktu perubahan biologis terkait usia di otak, dan memberikan kesempatan untuk menghubungkannya dengan perkembangan perilaku.

- **Proliferasi dan migrasi post kelahiran**

Pada periode post kelahiran, neurogenesis berlanjut; Namun, di zona subventrikular, neuron baru terus muncul dan bermigrasi ke bulbus olfaktorius, dan neuron juga diproduksi di girus dentatus hipokampus, di mana neuron bermigrasi dari lapisan subgranular. Neurogenesis berlanjut sepanjang kehidupan orang dewasa tetapi menghasilkan sebagian kecil neuron. Sebaliknya, proliferasi dan migrasi sel progenitor glial, berlanjut saat oligodendrosit dan astrosit berdiferensiasi; sel progenitor glial (terutama *Oligodendrocyt Progenitor Cell*, atau OPC) menetap tanpa batas waktu di otak orang dewasa dalam jumlah banyak, dan dapat berdiferensiasi sebagai respons terhadap cedera. Sel progenitor glial berkembang di zona subventrikular *forebrain* dan bermigrasi ke luar ke *white matter* dan korteks, striatum, dan hipokampus, di mana mereka berdiferensiasi menjadi oligodendrosit dan astrosit. Sel progenitor glial terus berkembang biak saat mereka bermigrasi (Cayre *et al*, 2009).

- **Myelinasi**

Setelah mencapai tujuannya, OPC mulai memperpanjang proses dan meningkatkan ekspresi protein mielin. Proses membentuk membran yang membungkus akson di dekatnya. Akhirnya oligodendrosit membentuk selubung berlapis-lapis yang dibungkus rapat dimana sebagian besar sitoplasma diekstrusi. Peningkatan kecepatan konduksi aksonal berhubungan dengan mielinisasi sudah diketahui. Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa interaksi fungsional antara oligodendrosit dan neuron jauh melampaui efek selubung isolasi elektrik. Oligodendrosit mensintesis sejumlah faktor trofik yang berkontribusi pada pemeliharaan integritas aksonal dan kelangsungan hidup saraf, dan interaksi neuron-oligodendrosit terbukti mempengaruhi ukuran saraf dan diameter akson. Bukti baru menunjukkan bahwa subset dari OPC yang tersebar di seluruh otak membentuk hubungan pencetus dan penghambatan neuron, dan berkontribusi secara aktif dan langsung untuk sinyal saraf (McTigue *et al*, 2008).

Singkatnya, proliferasi dan migrasi prekursor glial serta diferensiasi astrosit dan oligodendrosit sebagian besar merupakan proses post-kelahiran. Meskipun proses ini sedikit meragukan dalam pematangan fungsional sirkuit saraf yang berkembang, cakupan penuh dari dampaknya pada dinamika saraf jauh lebih besar daripada yang sebelumnya. Penelitian yang sedang berlangsung terus mengungkap interaksi molekuler antara neuron, oligodendrosit, dan astrosit. Adanya interaksi menunjukkan bahwa pematangan akhir glial berimplikasi fungsional luas.

- **Regresi di Periode Post Kelahiran**

- a) Kematian sel Glial

Seperti dijelaskan di atas, perkembangan otak melibatkan produksi neuron dan sel glial yang berlebihan, proses saraf, dan sinapsis. Meskipun apoptosis saraf mencapai puncaknya selama sebelum kelahiran, apoptosis pada sel glial mengikuti post kelahiran terutama dalam diferensiasi dari prekursor glial. Selama periode mielinisasi awal, banyak oligodendrosit berlebih yang mengalami apoptosis beberapa hari setelah berdiferensiasi, dan proses ini bergantung pada sinyal dari akson di dekatnya, sehingga jumlah oligodendrosit yang bertahan sama dengan luas permukaan aksonal lokal (McTigue *et al*, 2008).

- b) Produksi Sinaptik dan Pemangkasan

Meskipun perkembangan jaringan saraf memerlukan pembentukan koneksi yang tepat antara neuron yang sedang berkembang dan targetnya, pola awal konektivitas di otak yang sedang berkembang, jumlah koneksi yang terbentuk dan topografi, sangat baik. Produksi ini dapat diamati pada dua skala waktu yang sangat berbeda yang mendukung aspek berbeda dari proses konektivitas yang muncul di otak yang sedang berkembang. Pada tingkat makroskopis, produksi dan pemangkasan diamati di dalam area otak utama dan jalur selama berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun. Tetapi pada tingkat mikroskopis produksi dan retraksi koneksi yang sangat cepat diamati pada tingkat neuron selama beberapa menit atau jam.

Pada tingkat makroskopik, penelitian terhadap monyet dan manusia menunjukkan produksi koneksi yang sangat luas di seluruh area otak pada periode awal post kelahiran. Di seluruh area otak, jumlah sinapsis mencapai dua kali lipat

lebih banyak dari otak orang dewasa, dan perlahan-lahan menurun menjadi normal selama masa kanak-kanak dan remaja. Pada awal perkembangan, koneksi sementara terbentuk di seluruh otak, yang tidak terdapat pada orang dewasa. Konektivitas yang luar biasa telah didokumentasikan dalam jalur yang beragam seperti corpus callosum, jalur thalamocortical, saluran kortiko-spinalis dan jalur yang menghubungkan lobus temporal dan sistem limbik. Banyak faktor yang mempengaruhi retensi atau penghapusan jalur. Persaingan faktor neurotropik berperan penting dalam pemilihan jalur sedangkan input aferen berperan penting dalam memodulasi stabilisasi atau penghapusan jalur (Innocenti *et al*, 2005).

2.2 Kortikosteron

Glukokortikoid (kortisol pada manusia, atau kortikosteron pada hewan pengerat) adalah steroid turunan adrenal. Glukokortikoid memasuki otak melalui sawar darah-otak, dan kadarnya meningkat selama peristiwa stres. Peningkatan kadar glukokortikoid menekan proliferasi sel progenitor di dentate gyrus, sementara penghilangan glukokortikoid oleh adrenalectomi merangsang proses proliferasi ini (Gould *et al.*, 1992; Cameron dan Gould, 1994).

Regulasi oleh kortikosteron dapat secara langsung (melalui reseptor) dan secara tidak langsung, dan kandidat yang memediasi efek kortikosteron termasuk Insulin Like Growth Factor 1 (IGF-1), Brain Derived Neurotrophin Factor (BDNF), dan Epidermal Growth Factor (EGF), yang semuanya telah terbukti secara positif mengatur neurogenesis dan diferensiasi sel-sel progenitor (Kuhn *et al.*, 1997; Aberg *et al.*, 2000). Glukokortikoid dapat mengubah diferensiasi neuron melalui penekanan jalur ini karena glukokortikoid secara negatif memodulasi

ekspresi molekul pensinyalan ini dan reseptornya (Islam *et al.*, 1998; Schaaf *et al.*, 2000; Gubba *et al.*, 2004).

Glukokortikoid adalah kelompok steroid penting yang memiliki banyak fungsi pada mamalia, termasuk dalam metabolisme glukosa dan respons anti-inflamasi (Ralph dan Tilbrook, 2016; Spiga *et al.*, 2011). Dalam ilmu hewan, glukokortikoid, kortikosteron dan kortisol telah lama diukur sebagai indikator stres (Jones *et al.*, 1998; Palme, 2019; Ralph dan Tilbrook, 2016), dengan kortikosteron menjadi glukokortikoid utama pada hewan pengerat. Sekresi kortikosteron adalah bagian dari aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA), yang terdiri dari hypothalamic paraventricular nucleus (HPN), kelenjar pituitari, dan korteks adrenal, yang melepaskan kortikosteron ke dalam aliran darah di bawah pengaruh hormon adrenokortikotropik (ACTH) dari kelenjar hipofisis. Kortikosteron memiliki efek penghambatan pada HPN, menciptakan umpan balik negatif dalam sumbu HPA (Spiga *et al.*, 2011).

Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi konsentrasi kortikosteron termasuk jenis kelamin, usia, latar belakang genetik, ritme sirkadian, dan ritme ultradian (Spiga *et al.*, 2011; Spencer dan Deak, 2017). Ritme sirkadian adalah siklus sekitar 24 jam dalam proses fisiologis (Spencer dan Deak, 2017). Konsentrasi kortikosteron mengikuti ritme sirkadian dengan konsentrasi puncak terjadi pada awal fase aktif (misalnya pada pagi hari untuk manusia dan malam hari untuk hewan nokturnal seperti tikus) (Spiga *et al.*, 2011). Ritme ultradian adalah siklus biologis yang lebih pendek yang berulang dalam 24 jam. Pada manusia dan tikus, ritme ultradian kortikosteroid memiliki siklus sekitar satu jam (Spiga *et al.*, 2011).

Konsentrasi kortikosteron juga dipengaruhi oleh faktor eksternal seperti paparan stresor seperti stres pengekangan atau kondisi perumahan, serta oleh beberapa jenis anestesi (Spencer dan Deak, 2017; Valentine *et al.*, 2012; Jacobsen *et al.*, 2012). Kortikosteron digunakan sebagai indikator stres dalam penelitian hewan karena relatif mudah diukur dan umumnya dapat diprediksi terhadap berbagai jenis dan intensitas stresor (Anisman *et al.*, 2001). Namun, respon kortikosteron terhadap stresor tertentu dapat bervariasi tergantung pada, misalnya, jenis kelamin (Jones *et al.*, 1998), ketegangan (Anisman *et al.*, 2001), usia (Foillb *et al.*, 2011), dan apakah stressor terjadi selama fase naik atau turun dari siklus ultradian (Windle *et al.*, 1998).

2.3 Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

Protein *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) termasuk dalam famili neurotrofin yang disekresikan sebagai faktor neurotropik ke dalam ruang ekstraseluler. BDNF mengatur sejumlah proses biologis seperti neurogenesis selama perkembangan sistem saraf pusat, diferensiasi dan kelangsungan hidup neuron, dan regulasi plastisitas sinaptik di otak mamalia dewasa (Lewin dan Barde, 1996; Park dan Poo, 2013).

BDNF dan reseptornya TrkB diketahui memainkan peran penting dalam plastisitas sinaptik yang mendasari akuisisi dan/atau konsolidasi bentuk memori tertentu pada sistem saraf pusat mamalia yang sedang berkembang dan dewasa (Tyler *et al.*, 2002; Heldt *et al.*, 2007). Studi korelasional menunjukkan bahwa ekspresi BDNF meningkat pada aktivitas atau tugas yang bergantung pada hipokampus (Hall *et al.*, 2000). Pembelajaran spasial menginduksi ekspresi BDNF

dan TrkB di area otak yang diaktifkan (Mizuno *et al.*, 2000).

BDNF dan TrkB memainkan peran mendasar dalam memediasi perubahan yang bertahan lama dalam struktur dan fungsi sinaptik pusat (Poo, 2001; Tyler *et al.*, 2002) dan struktur dendritik neuron (Tolwani *et al.*, 2002; Yacoubian dan Lo, 2000). Ekspresi BDNF dan TrkB diubah oleh berbagai pengalaman sensorik. Misalnya, pengurangan pengalaman sensorik penciuman pada bayi tikus menurunkan kadar BDNF pada bulbus olfaktorius pada tikus (McLean *et al.*, 2001). Rangsangan lingkungan juga mengatur tingkat TrkB, kekurangan cahaya pada tikus dewasa telah terbukti menurunkan aktivitas pengiriman pesan TrkB pada korteks visual (Castren *et al.*, 1992).

Pengikatan BDNF ke TrkB diikuti oleh dimerisasi reseptor dan aktivasi kinase. Selanjutnya, tirosin sitoplasma terfosforilasi menyediakan situs docking untuk protein adaptor yang memulai dua jalur sinyal intraseluler, termasuk Ras/MAPK dan phosphoinositide 3-kinase (PI3-K)/Akt, yang merupakan efektor utama neurotropin (Kaplan *et al.*, 2000; Tolwani *et al.*, 2002; Yamada dan Nabeshima, 2003). Baik jalur TrkB/PI3-K dan TrkB/MAPK berpartisipasi dalam plastisitas neuron.

2.4 *Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1)*

Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1), salah satu anggota keluarga *Insulin-Like Peptides (ILPs)*, merupakan faktor pertumbuhan yang poten di sistem saraf pusat (SSP) dengan aksi pleiotrofik pada semua jenis sel utama (Llorens-Martin *et al.*, 2009). SSP menerima masukan endokrin dan parakrin dari IGF-1. IGF-1 diproduksi oleh semua jenis sel SSP utama terutama di korteks, hipokampus, otak

kecil dan hipotalamus (Bach *et al.*, 1991; Bondy dan Lee, 1993). Meskipun ekspresi IGF-1 di area ini memuncak pada perinatal dan menurun sepanjang umur, ekspresinya berlanjut di area seperti zona subventrikular dan dentate gyrus (Perez-Martin *et al.*, 2003; Zhang *et al.*, 2007; O'Kusky dan Ye, 2012).

Reseptor IGF-1 (IGF1R), suatu glikoprotein heterotetramerik, diekspresikan dalam sel punca saraf dan semua sel saraf sepanjang masa hidup (Baron-Van Evercooren *et al.*, 1991; Popken *et al.*, 2005). Aktivasi IGF1R menghasilkan aktivitas tirosin kinase pada subunit β -nya, autofosforilasi, perekrutan protein docking (termasuk Insulin Receptor Substrate 1-4) dan aktivasi kaskade pensinyalan (LeRoith *et al.*, 1995). Dua jalur yang diaktifkan oleh pensinyalan IGF-1-IGF1R adalah (i) jalur kinase PI3K-Akt dan (ii) jalur Ras-Raf-MAP (Sun dan D'Ercole, 2006; Ye *et al.*, 2010). Efek penting dari pensinyalan PI3K-Akt termasuk glikogen sintase kinase 3b (GSK3b) dan β -catenin (Ryves dan Harwood, 2003; Bibollet-Bahena dan Almazan, 2009). Dalam jalur Ras-Raf-MAP, IGF-1 menunjukkan fosforilasi cepat dan aktivasi Erk1/2 dan p38 MAPK, penting dalam pematangan dan kelangsungan hidup seluler (Cui dan Almazan, 2007; Ye *et al.*, 2010).

IGF-1 memiliki tindakan pleiotrofik pada semua jenis sel saraf utama termasuk sel punca saraf, sel yang dibatasi garis keturunan, sel saraf dan sel glial (O'Kusky dan Ye, 2012). Dalam bentuknya yang paling jelas, efek IGF-1 pada perkembangan saraf ditunjukkan dalam penelitian baik yang mengekspresikan IGF-1 yang berlebihan maupun yang kurang (Ye dan D'Ercole, 2006). Dalam penelitian ini, ekspresi berlebih IGF-1 menghasilkan peningkatan ukuran otak, dengan kebalikannya terlihat pada penelitian yang menggunakan ekspresi rendah

dari IGF-1. Misalnya dalam ekspresi berlebih IGF-1, ditemukan peningkatan 10-20% dalam berat otak dari akhir kehamilan dan seterusnya (Popken *et al.*, 2004). Pada tikus mutan dengan nol IGF-1, berat otak berkurang 29-38% (Ye *et al.*, 2002).

Di otak yang sedang berkembang, ekspresi berlebih IGF-1 menghasilkan peningkatan jumlah total neuron di korteks serebral. Lebih lanjut, IGF-1 memiliki aksi poten pada perkembangan aksonal dan pembentukan sinaps, mungkin melalui aksinya pada jalur PI3K-Akt (Fernandez dan Torres-Aleman, 2012). IGF-1 juga memiliki peran penting dalam proliferasi dan migrasi neuron GABAergik dan glutamatergik serta sinaptogenesis neuron di SSP (Oishi *et al.*, 2009; Hurtado-Chong *et al.*, 2009). Overekspresi IGF-1 merangsang peningkatan jumlah sinaps, menyoroti peran pentingnya dalam sinaptogenesis (O'Kusky *et al.*, 2000). IGF-1 juga merupakan suatu anti-apoptosis penting dalam neuron yang berdiferensiasi (Chrysis *et al.*, 2001; Hodge *et al.*, 2007).

2.5 Korteks Otak

Korteks otak adalah lapisan terluar dari otak. Korteks otak memainkan peran kunci dalam memori, perhatian, kesadaran persepsi, pikiran, bahasa, dan kesadaran. Ini dibagi menjadi korteks somatosensori, motorik, dan asosiasi. Korteks somatosensori menerima input sensorik; sementara itu, korteks motorik mengontrol pergerakan otot. Secara umum korteks somatosensori lebih tipis dan korteks motorik lebih tebal. Korteks serebral, termasuk korteks motorik dan somatosensori, terdiri dari enam lapisan. Lapisan I (lapisan molekuler) sebagian besar terdiri dari serat. Lapisan II (lapisan granula eksternal) sangat padat dan

mengandung sel granular kecil dan sel piramidal kecil. Lapisan III (lapisan piramidal eksternal) berisi sel-sel piramidal yang tersusun dalam formasi baris. Lapisan IV (lapisan granula internal) tipis, tetapi struktur selnya sama dengan lapisan granular eksternal. Lapisan V (lapisan piramidal internal) mengandung sel granular kecil, sel piramidal besar, serta badan sel dari beberapa serat asosiasi. Serat asosiasi yang berasal dari sini membentuk dua saluran besar. Lapisan VI juga dikenal sebagai lapisan multiform. Setiap lapisan dari korteks serebral memiliki peran yang berbeda dan ketebalan yang bervariasi (Kim *et al.*, 2013)

Penjelasan secara mikroskopis tentang lapisan korteks serebri, dapat dijelaskan sebagai berikut (Chauhan, 2021):

1. Molekuler (Plexiform) lapisan I: terdiri dari berkas dendritik apikal neuron piramidal, akson yang terorganisir secara horizontal, sel Cajal-Retzius dan sel glial.
2. Lapisan II, lapisan granular eksternal: terutama terdiri dari sel granular dan sel piramidal kecil.
3. Lapisan III, lapisan piramidal eksternal: terdiri dari sel-sel piramidal berukuran kecil dan sedang. Lapisan III dapat dibagi menjadi IIIa yang paling superfisial, lapisan intermediate IIIB dan lapisan terdalam IIIC. Serabut bermielin yang berjalan secara horizontal membuat pita garis Baillarger yang dapat diapresiasi antara lapisan IIIC dan IV di beberapa daerah isokortikal.
4. Lapisan IV, lapisan granular internal : mengandung sel granular bulat kecil (sel stellata berduri, interneuron berduri) dan sel piramidal kecil. Lapisan IV menunjukkan pita Baillarger di sisi luar yang mencolok di korteks

visual

5. Lapisan V, lapisan piramidal internal: berisi sel piramidal terbesar. Akson sel piramidal meninggalkan korteks dan mencapai area subkortikal. Lapisan V dibagi lagi menjadi sublapisan Va, Vb dan Vc. Pita bagian dalam Baillarger teramati pada lapisan V di bagian yang terwarnai oleh mielin.
6. Lapisan VI, lapisan multiform (polimorf): Terdiri dari sel-sel excitatory, seperti sel-sel bintang berduri, sel-sel piramidal, neuron piramidal terbalik, sel-sel bipolar/fusiform, dan sel-sel berbentuk aneh terdapat di lapisan VI. Ini juga mengandung interneuron inhibitory. Lapisan ini juga dibagi menjadi sublapisan VIa dan VIb.

Korteks homotipikal adalah bagian dari korteks serebral di mana keenam lapisan terdefinisi dengan baik. Korteks heterotipik adalah bagian dari korteks serebral di mana keenam lapisan tidak terdefinisi dengan baik. Ini dibagi lagi menjadi korteks granular dan agranular. Di korteks granular, lapisan granular didefinisikan dengan baik sementara lapisan piramida tidak terdefinisi dengan baik. Korteks granular sebagian besar terlihat di daerah sensorik. Di korteks agranular, lapisan granular tidak terdefinisi dengan baik sementara lapisan piramidal terdefinisi dengan baik. Korteks agranular sebagian besar terlihat di area motorik (Chauhan, 2021).

2.6 Musik

2.6.1 Definisi musik

Musik adalah bentuk seni yang terorganisir, dengan medianya berupa suara, dengan elemen inti berupa nada (melodi dan harmoni), ritme (tempo, dan artikulasi), dinamika, dan kualitas timbre. Penggunaan musik untuk kepentingan kesehatan sudah dikenal sejak lama. Intervensi musik dalam kesehatan dapat dibagi menjadi *music medicine* dan terapi musik dilihat dari adanya seorang terapis musik atau tidak (Leubner *et al* , 2017).

Musik *medicine* (musik fungsional, musik *in medicine*), dilakukan secara independen oleh para profesional, yang bukan ahli terapi musik, seperti ahli terapi relaksasi, dokter, atau ilmuwan. Jika seseorang mendengarkan musik favoritnya, ini kadang-kadang juga dianggap sebagai bentuk musik *medicine* (Leubner *et al* , 2017 ; Stegemann *et al*, 2019).

Terapi musik dapat digambarkan sebagai suatu proses intervensi sistematis dimana terapis membantu klien untuk meningkatkan kesehatan, menggunakan pengalaman musik dan hubungan yang berkembang melalui mereka sebagai kekuatan perubahan yang dinamis. Pada terapi musik digunakan proses terapi yang terstruktur dan sistematis yang dibuat oleh terapis musik bersertifikat yang membutuhkan seleksi musik khusus perorangan yang dikembangkan secara unik untuk pasien dan bersama-sama dengan pasien dalam satu sesi terapi atau lebih. Pengaturan terapi tidak terbatas pada mendengarkan, tetapi juga dapat mencakup bermain, menulis, atau berinteraksi dengan musik. Presentasi dapat melalui musik yang direkam atau langsung (*live music*). Dalam beberapa kasus, instrumen (dasar) dibangun bersama. Proses untuk membuat pilihan yang dibuat secara

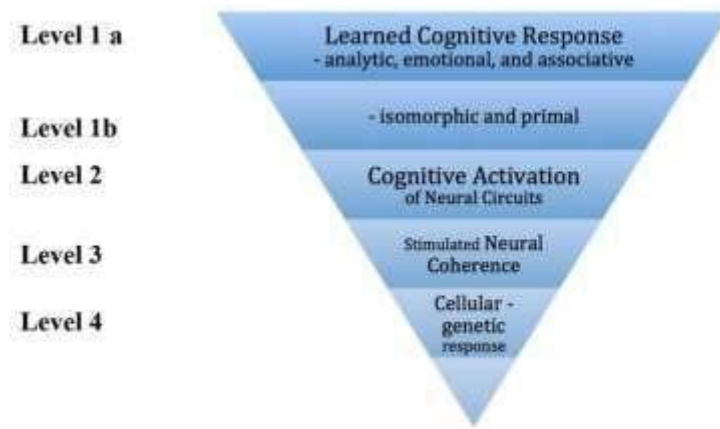
khusus ini, membutuhkan pengetahuan khusus tentang cara memilih, kemudian membangun dan menggabungkan rangsangan atau perangkat yang paling cocok (Leubner et al, 2017 ; Stegemann et al, 2019).

Dalam penggunaan praktisnya, intervensi musik memiliki rentang yang luas dimana mulai dari klien dapat berinteraksi aktif dengan dunia musik seperti diajak bernyanyi, menari, menggunakan alat musik, menirukan nada-nada, menyambung lirik, bahkan membuat lagu singkat hingga klien cukup hanya mendengarkan dan menghayati suatu alunan musik tertentu yang disesuaikan dengan masalahnya (Stegemann et al, 2019).

Untuk jenis musik yang digunakan dari beberapa studi terkait musik dengan kesehatan, musik klasik adalah intervensi yang paling banyak digunakan. Mayoritas studi musik klasik menyelidiki musik Mozart, khususnya Mozart K.448. Sonata untuk dua piano dalam D mayor, K. 448, adalah sebuah karya yang digubah oleh Wolfgang Amadeus Mozart pada tahun 1781. Ditulis dalam bentuk *sonata-allegro*. Sonata ini disusun untuk pertunjukan yang akan dia berikan dengan sesama pianis Josepha Auernhammer. Mozart menggubah ini dalam gaya galant, dengan melodi yang saling terkait dan irama yang simultan. Ini adalah salah satu dari sedikit komposisinya yang ditulis untuk dua piano. Sonata ditulis dalam tiga bagian: *Allegro con spirito*, *Andante di G mayor*, *Molto allegro*. Dibanding gubahan musik klasik lainnya, melodi yang kaya pada karya Mozart mampu merangsang dan memberdayakan daerah kreatif dan motivatif di otak (Kühlmann et al, 2018 ; Bonny, 1986 ; Campbell, 2012).

2.6.2 Mekanisme musik mempengaruhi kesehatan

Clements-Cortes *et al* (2018), menyajikan model empat tingkat mekanisme respons musik terhadap kesehatan yang dapat membantu memahami mekanisme musik terapi bekerja (Clements-Cortes *et al*, 2018). Gambar 2.5 menyajikan model empat tingkat mekanisme respons musik.



Gambar 2.5. Model empat tingkat mekanisme respons musik.

Sumber : Clements-cortes *et al*, 2018. Are We Doing More Than We Know? Possible Mechanisms of Response to Music Therapy. *Front Med.* 5:1–8

Pada Level 1a- Respon *Learned Cognitif*: Analitik, emosional dan asosiatif, keterlibatan dalam musik dipupuk melalui pengalaman emosional kita dengan musik. Dengan memicu ingatan yang diasosiasikan dengan musik tertentu, dapat membangkitkan emosi tertentu; dan kemudian ketika seseorang mendengar musik itu, ia dapat mengaktifkan memori emosional yang terkait dan mendorong emosi yang terkait dengan peristiwa tersebut, dan dapat memberikan perasaan terhubung dengan orang lain dan perasaan aman.

Pada level 1b — *Learned Responses* — Isomorfik dan Primal, dijelaskan bahwa bayi, yang mulai mendengar berbulan-bulan sebelum mereka dilahirkan, belajar dari suara. Suara ibu mereka, irama detak jantung, dll. Karena musik didasarkan pada pola temporal getaran ditambah aspek berurutan dan simultan,

pembelajaran paling awal (*primal*) atau jejak irama jantung membentuk dasar respons, cepat sama dengan kegembiraan, lambat sama dengan tenang. Hubungan pembelajaran isomorfik (serupa dalam bentuk, ukuran, atau struktur) berkembang menjadi lebih keras sama dengan lebih kuat dan tebal, dan lebih tenang menjadi lebih lemah dan lebih lembut.

Pada level 2 — Aktivasi Kognitif dari Rangkaian Neural, disebutkan dalam membuat musik adalah fungsi yang membutuhkan pendengaran, emosional, linguistik, motorik, dan ingatan struktural. Perhatian, persepsi pendengaran, fungsi eksekutif, memori, dan kontrol motorik diaktifkan ketika seseorang membuat musik. Masing-masing melibatkan sirkuit otak. Bagi orang yang mengalami kerusakan pada hippocampus dan daerah parahippocampal otak (area yang berhubungan dengan memori), penelitian Koelsch *et al.*, (2006) telah menunjukkan bahwa area ini diaktifkan ketika seseorang mendengarkan musik yang menyenangkan. Salah satu contoh pada klien dengan gangguan motorik, intervensi musik yang bisa diberikan yaitu Stimulasi Auditori Ritmik (*Rhythmic Auditory Stimulation*, RAS). RAS adalah penerapan rangsangan pendengaran ritmis terkait dengan inisiasi dan fasilitasi gaya berjalan dan kegiatan yang berkaitan dengan gaya berjalan. Terdapat bukti kuat bahwa menerapkan RAS dengan pelatihan gaya berjalan mengarah pada peningkatan panjang langkah dan kecepatan berjalan. Sirkuit yang menghubungkan otak kecil, ganglia basal, dan area motor tambahan adalah apa yang memungkinkan seseorang untuk memulai dan mengendalikan kinerja motor agar sirkuit berfungsi. RAS dianggap bekerja dengan memberikan isyarat eksternal kepada orang itu: ritme mengaktifkan sirkuit saraf dan meningkatkan atau mengganti isyarat internal yang lemah agar sirkuit

berfungsi.

Pada level 3 - Stimulasi Koherensi Neural, dijelaskan pita frekuensi spesifik dari koherensi osilasi saraf, yang biasa disebut gelombang otak, telah lama dianggap terkait dengan keadaan otak tertentu. Misalnya, ketika osilasi dalam pita 0–4 Hz, yang dikenal sebagai gelombang delta, lebih dominan, tidur adalah keadaan otak yang mungkin terjadi. Sekarang diperkirakan bahwa fungsi koherensi osilasi saraf adalah perutean informasi dalam sirkuit dengan osilasi dalam rentang 4-12 Hz terkait dengan interaksi jarak dari satu area ke area lain, dan osilasi pada 20-100 Hz terkait dengan komunikasi lokal. Jelas bahwa stimulasi ritmis eksternal otak dapat mendorong lebih banyak neuron ke dalam sinkronisasi. Stimulasi ritmis ini dapat dicapai dengan cara sensorik (suara, cahaya, sentuhan) dan cara listrik (mis. Stimulasi magnetik transkranial). Pengaruh 5 menit dari vibrotaktil dan RSS (Rhythmic Sensory Simulation) auditori pada 30 Hz pada pengukuran fungsional dan gejala motorik menunjukkan peningkatan untuk semua gejala, fungsional, dan pengukuran kontrol motorik, dengan penurunan tremor dan kekakuan dan peningkatan panjang langkah dan kecepatan.

Pada level 4 – Seluler dan Genetik, dijelaskan sebagai contoh pada penurunan fungsi saraf, sel saraf (PC12m3) diekspose secara in vitro dengan faktor pertumbuhan saraf (*Neurit Growth Factor*, NGF) ke berbagai gelombang suara dari 10 hingga 200 Hz selama 30 menit. Mereka menemukan bahwa suara dari 150 hingga 200 Hz hampir tidak memiliki efek pada pertumbuhan neurit tetapi 10-100 Hz menginduksi pertumbuhan neurit yang signifikan. Paling efektif adalah 40 Hz yang menghasilkan tiga kali lipat jumlah pertumbuhan daripada NGF saja.

Mekanisme di sini tampaknya adalah pengaktifan p38 *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) yang memiliki efek signifikan terhadap pertumbuhan neurit. Contoh lain pada efek denyut amplitudo rendah pada pembuluh darah, ditemukan bahwa getaran mengaktifkan endotelium untuk meningkatkan pelepasan oksida nitrat yang menyebabkan pelebaran pembuluh darah dan dengan demikian meningkatkan aliran darah, stimulasi *vibroacoustic* 50 Hz yang diterapkan dapat menyebabkan membran endotel untuk mengubah suara menjadi energi mekanik pada tingkat sel. Lebih lanjut, bahwa stimulasi 50 Hz meningkatkan relaksasi miokard, meningkatkan keluaran ventrikel kiri, dan menambah aliran koroner. Ditemukan juga mempelajari efek mendengarkan musik klasik selama 20 menit, orang-orang dengan kemampuan dan pengalaman musik tingkat tinggi memiliki 97 gen expressed yang berbeda, dimana 75 *up-regulated* dan 22 *down-regulated*. Di antara gen yang *up-regulated* adalah yang terkait dengan sekresi dopamin.

2.7 Hubungan Stimulasi Musik dan Perkembangan Otak

Studi neuropsikologi menunjukkan bahwa rangsangan sensorik dan motorik yang memasuki sistem saraf pusat dapat menyebabkan perubahan neuroplastisitas pada neuron otak. Bahkan, temuan neuroplastisitas telah menunjukkan bahwa rangsangan tersebut menyebabkan peningkatan kepadatan dendritik spine dan koneksi sinaptik di otak (Srivastava, 2013).

Mempelajari musik sejak dini tampaknya memiliki manfaat yang luas, serupa dengan pembelajaran bahasa secara simultan. Pelatihan musik tampaknya meningkatkan berbagai keterampilan kognitif termasuk membaca, kosakata, matematika, memori kerja, dan keterampilan spasial (Schlaug, 2015). Efek ini

muncul cukup cepat pada 1 tahun pelajaran musik Suzuki menunjukkan bukti peningkatan membaca pada anak-anak prasekolah (Anvari *et al*, 2002). Salah satu hipotesisnya adalah bahwa seperti pembelajaran berbagai bahasa, belajar memainkan musik, membaca not musik dalam partitur dapat meningkatkan fungsi eksekutif, yang mengarah pada peningkatan umum dalam fungsi kognitif. Musisi dewasa dapat meningkatkan kepadatan *grey matters* di daerah korteks termasuk daerah yang terlibat dalam pemrosesan pendengaran serta pemrosesan kognitif, termasuk girus frontal mid-orbital kanan, korteks parietal posterior kiri, korteks cingulate posterior, korteks prefrontal kanan, dan otak kecil. Tingkat kepadatan *grey matters* yang meningkat bervariasi dengan usia permulaan dan tingkat pelatihan musik (Schlaug, 2015).

Telah dilaporkan bahwa mendengarkan musik memiliki efek pada kapasitas belajar dan konsolidasi memori. Sementara beberapa laporan menunjukkan bahwa janin tikus mungkin tidak dapat mendengar pada hari ke-20 kehamilan (Sheikhi dan Saboory, 2015), kemungkinan penerimaan rangsangan musik secara terus menerus akan menyebabkan perubahan plastisitas saraf di otak janin, setidaknya secara tidak langsung. Studi lain menunjukkan bahwa paparan tikus terhadap musik memodulasi perkembangan otak dan neuroplastisitas (Pirulli *et al*, 2013). Musik klasik menyebabkan penurunan kadar prolaktin dan kortikosteron plasma (COS) pada tikus. Selain itu, paparan musik dikaitkan dengan peningkatan yang signifikan dalam kadar dopamin di banyak area otak, terutama di korteks prefrontal dan substansia nigra. Laporan lain menunjukkan bahwa paparan tikus terhadap musik memodulasi perkembangan otak dan neuroplastisitas dengan mekanisme yang melibatkan neurogenesis di hipokampus, sintesis neurotrophin

dan pensinyalan glutamatergic (Amagdei *et al*, 2010).

Mendengarkan musik dapat memengaruhi emosi dan suasana hati seseorang dengan mengaktifkan area kesenangan tertentu dalam sistem limbik, seperti nucleus accumbens, amygdala, dan hipokampus. Aktivasi ini pada gilirannya dapat melepaskan neuropeptida, seperti dopamin, dan opioid endogen, yang kemudian dapat menurunkan stress dan mengaktifasi aksis Hipotalamus-Hipofisis-Adrenal (HPA). Aktivasi aksis HPA diikuti oleh pelepasan messengers, seperti hormon, neuropeptida, neurotransmitter, dan sitokin, yang pada gilirannya mengatur respons neuroendokrin dan imun. Dengan mendengarkan musik dapat menurunkan kadar hormon Kortikosteron (COS), yang dikenal juga sebagai hormone stres, dan penurunan COS dapat menurunkan radikal bebas yang selanjutnya dapat meningkatkan sintesis neurotrophin, pensinyalan glutamatergic, meningkatkan jumlah reseptor di otak dan hormon *Insulin-like growth factor 1* (IGF 1) (Kühlmann *et al*, 2018). Intervensi musik dikaitkan dengan penurunan kadar kortikosteron pada beberapa model hewan (Tasset *et al.*, 2012). Efek musik pada kortisol telah dilaporkan pada manusia (Koelsch *et al*, 2011). Peningkatan ion kalsium meningkatkan sintesis dopamin, dan peningkatan kadar dopamin pada gilirannya dapat menghambat aktivitas simpatis melalui reseptor D2 tertentu dan dengan demikian menurunkan tekanan darah (Tasset *et al*, 2012). Peningkatan masuknya kalsium di otak mungkin disebabkan oleh impuls rangsang, juga diwakili oleh transmisi sinaptik yang ditingkatkan (Xu *et al*, 2007). Transmisi sinaptik yang ditingkatkan dapat menghasilkan fungsi belajar dan memori yang lebih baik, dan meningkatkan pembentukan jaringan saraf selama perkembangan otak.

Dampak rangsangan musik pada neurogenesis mungkin terkait dengan sintesis neurotropin di otak. Paparan musik meningkatkan tingkat brain-derived neurotrophic factor (BDNF) di hipokampus dan hipotalamus tikus. Brain-derived neurotrophic factor dikenal sebagai mediator molekuler dari plastisitas sinaptik, yang memainkan peran penting dalam mengatur struktur dan fungsi saraf baik dalam sistem saraf pusat yang sedang berkembang maupun yang dewasa. BDNF diaktivasi oleh reseptornya, TrkB, reseptor tirosin kinase. BDNF dan TrkB tersebar luas dan serupa di otak, di berbagai area termasuk korteks, hipokampus, otak tengah, dan otak kecil. Pembelajaran spasial menginduksi ekspresi BDNF dan TrkB di area otak yang diaktifkan. Sebaliknya, deplesi BDNF dengan penambahan oligonukleotida BDNF antisense mengganggu pembelajaran spasial pada tikus. BDNF yang terikat pada TrkB diikuti oleh dimerisasi reseptor dan aktivasi kinase. Selanjutnya, tirosin sitoplasma terfosforilasi menyediakan tempat penyatuan untuk protein adaptor yang memulai dua jalur pensinyalan intraseluler, termasuk Ras / MAPK dan fosfoinositida 3-kinase (PI3-K) / Akt, yang merupakan efektor utama neurotrofin (Chikahisa *et al*, 2006). Baik jalur TrkB / PI3-K dan TrkB / MAPK berpartisipasi dalam plastisitas saraf. Tingkat BDNF yang rendah telah dikaitkan dengan kecemasan dan perilaku agresif pada tikus, dan dengan kecemasan dan depresi pada manusia. Protein ini terlibat dalam plastisitas sinaptik, pembelajaran, dan area memori otak, seperti hipotalamus dan hipokampus, dan mengatur struktur dan fungsi saraf (Chikahisa *et al*, 2006; Angelucci *et al*, 2007). Dalam kebanyakan penelitian yang meneliti tingkat BDNF meningkat setelah terpapar musik, dan ini mungkin menjelaskan penurunan kecemasan. Peningkatan kinerja perilaku pada tugas-tugas memori spasial dan tes

kecemasan setelah intervensi musik kemungkinan besar, setidaknya sebagian, merupakan efek dari peningkatan tingkat BDNF. Temuan ini menunjukkan bahwa paparan musik berpotensi meningkatkan neuroplastisitas dan neurogenesis di otak. Overekspresi BDNF dan reseptornya TrkB meningkatkan fungsi memori melalui peningkatan neurogenesis, sedangkan penghambatan BDNF dan TrkB menyebabkan gangguan memori melalui penekanan neurogenesis (Lee *et al*, 2009). Supresi pada sinyal BDNF-TrkB dikaitkan dengan penghambatan proliferasi sel di girus dentate hipokampus (Kim *et al*, 2012). Penerapan musik selama kehamilan mengurangi gangguan memori dengan peningkatan ekspresi BDNF pada anak tikus (Kim *et al*, 2006). Namun, satu studi menemukan penurunan BDNF di korteks dan tidak ada perubahan pada HC dan otak kecil dibandingkan dengan kondisi pembandingan pada tikus yang diberikan stimulasi musik (Chikahisa *et al*, 2006).

Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) adalah hormon neurotropik yang memiliki peran penting dalam pengembangan dan pematangan sistem saraf pusat (SSP). Baru-baru ini, IGF-1 telah terbukti memiliki efek kuat pada neuroplastisitas seluler. Neuroplastisitas mengacu pada perubahan adaptif yang dibuat oleh SSP dalam menghadapi tuntutan fungsional yang berubah dan sangat penting dalam proses seperti pembelajaran dan memori (Dyer *et al*, 2016).

Rangsangan musik memiliki efek pada pensinyalan glutamat dengan meningkatkan kadar N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptor, N-metil reseptor 2B (NRB2) subunit di auditorycortex serta α -Amino-3- hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA), reseptor glutamat reseptor 2 (GluR2) subunit di pendengaran korteks dan cingulate gyrus.

Reseptor glutamat memediasi sebagian besar rangsang neurotransmisi di sistem saraf pusat. Mereka juga berpartisipasi dalam perubahan plastisitas dalam efikasi transmisi sinaptik yang mendasari pembelajaran, memori dan pembentukan jaringan saraf selama perkembangan. Tikus yang terpapar musik menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam ekspresi reseptor NR2B protein NMDA di korteks auditori mereka (Xu *et al*, 2009). Demikian pula, ekspresi subunit reseptor glutamat lain yang dapat terlibat dalam plastisitas sinaptik, GluR2, juga meningkat secara signifikan di korteks pendengaran setelah pemaparan musik, menunjukkan plastisitas yang diinduksi dalam sistem pendengaran (Xu *et al*, 2007). Untuk mendeteksi neuron yang baru terbentuk dapat dengan mengidentifikasi 5-bromo-2'-deoxyridine (BrdU) dan Doublecortin (DCX). DCX adalah mikrotubulus yang terkait dengan diferensiasi dan migrasi neuron. DCX merupakan penanda sel prekursor saraf dan dikaitkan dengan plastisitas struktural di otak mamalia dewasa. DCX memodulasi migrasi dan pematangan neuron, sebagai hasilnya, DCX mengidentifikasi neuron yang baru terbentuk di hipokampus dewasa. DCX banyak digunakan sebagai penanda yang mencerminkan tingkat neurogenesis dan modulasinya (Friocourt *et al*, 2007).

Stimulasi musik dapat mempengaruhi perkembangan otak dengan meningkatkan neurogenesis dan neuroplastisitas yang dapat meningkatkan ketebalan lapisan korteks otak. Korteks serebral adalah lembaran jaringan saraf terluar di cerebrum. Korteks serebral memainkan peran kunci dalam memori, perhatian, kesadaran perseptual, pemikiran, bahasa, dan kesadaran. Ini dibagi menjadi korteks somatosensorik, motorik, dan asosiasi.

2.8 Hewan Coba Tikus Putih Wistar (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih yang memiliki nama ilmiah *Rattus norvegicus* adalah hewan coba yang sering dipakai untuk penelitian. Hal tersebut dikarenakan tikus memiliki keunggulan seperti siklus hidup, mudah diperoleh, jumlah anak per kelahiran banyak, variasi sifat-sifatnya tinggi, mudah ditangani, serta sifat produksi, dan terkait homologi yang tinggi dengan manusia. Kemiripan ciri fisiologi dan biokimia dengan manusia disebabkan tikus dan manusia berada dalam satu kingdom animalia dan kelas mamalia. Hewan pengerat ini termasuk hewan nokturnal dan sosial sehingga tikus lebih aktif saat malam hari. Tabel 2.2 menunjukkan konversi antara usia tikus dengan usia manusia, dan tabel 2.3 menunjukkan berat badan dan panjang badan tikus putih wistar berdasarkan usia. Klasifikasi biologi dari tikus putih sebagai berikut (Kusumawati, 2014):

<i>Kingdom</i>	: <i>Animalia</i>
<i>Filum</i>	: <i>Chordata</i>
<i>Sub Filum</i>	: <i>Vertebrata</i>
<i>Kelas</i>	: <i>Mamalia</i>
<i>Ordo</i>	: <i>Rodentia</i>
<i>Sub Ordo</i>	: <i>Myoimorphia</i>
<i>Famili</i>	: <i>Muridae</i>
<i>Genus</i>	: <i>Rattus</i>
<i>Spesies</i>	: <i>Rattus norvegicus</i>

Tabel 2.2 Konversi antara usia tikus dengan usia manusia.

Usia tikus	Usia Manusia
13.2 hari	1 tahun
6 bulan	18 tahun
12 bulan	30 tahun
18 bulan	45 tahun
24 bulan	60 tahun
30 bulan	75 tahun
36 bulan	90 tahun

Sumber: Sengupta P. 2013. The Laboratory Rat: Relating its age with human's.. Int J Prev Med. 4:624-30.

Tabel 2.3 Berat badan dan panjang badan tikus putih wistar berdasarkan usia

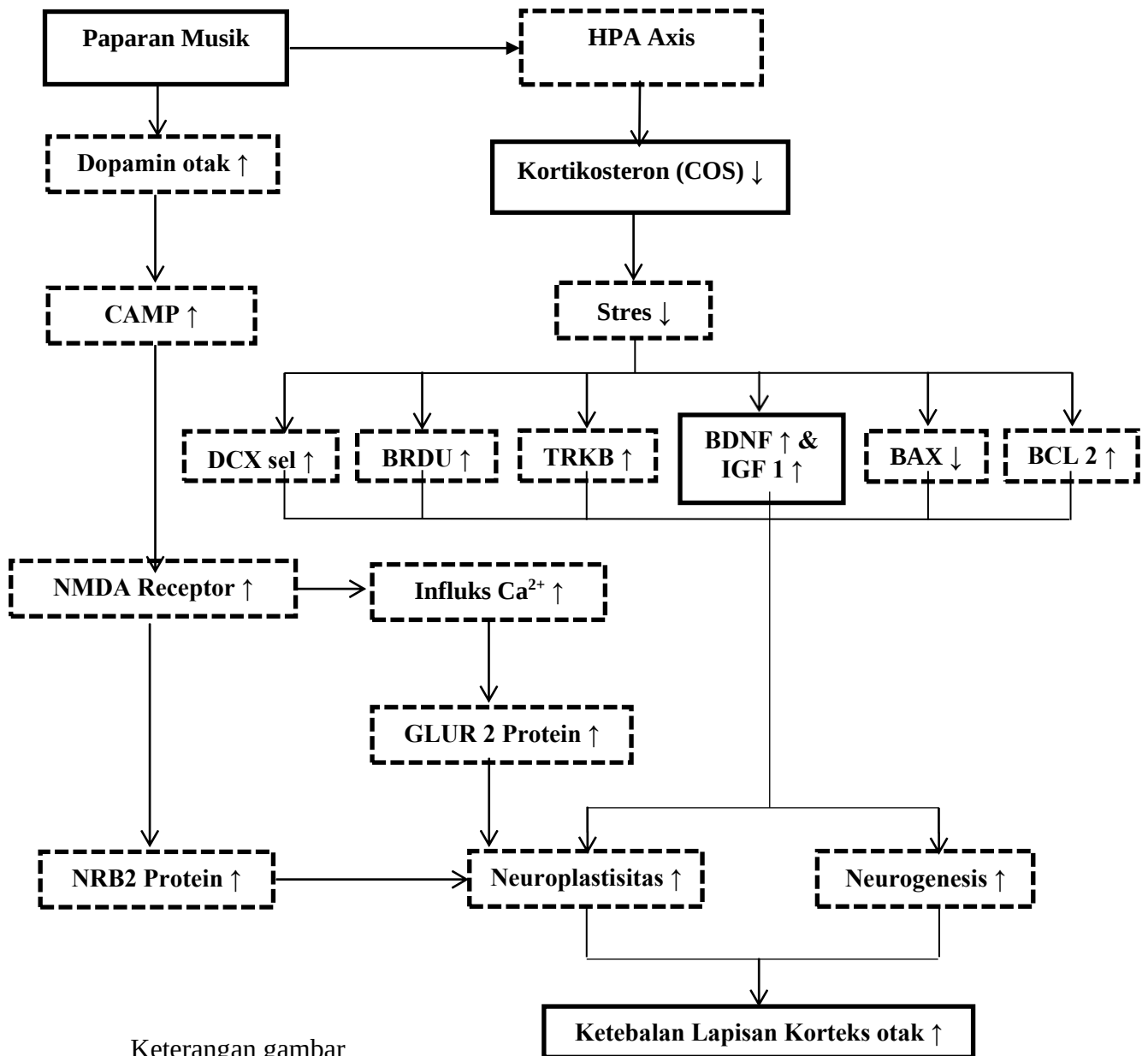
Usia (minggu)	Berat badan (gram)	Panjang badan (mm)
4	88	154
6	132	176
8	217	204
10	275	218
12	314	226
15	352	233
21	399	240
27	438	246
35	471	250
45	509	255

Sumber: Xie *et al.* 2013. Age-Dependent Small-Animal Internal Radiation Dosimetry. Molecular Imaging. 6:364-375

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan gambar

 : Diteliti

-----> : Menyebabkan

 : Tidak diteliti

↑ : Meningkatkan

↓ : Menurunkan

Gambar 3.1 Kerangka konseptual penelitian

3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual

Mendengarkan musik dapat memengaruhi emosi dan suasana hati seseorang dengan mengaktifkan area kesenangan tertentu dalam sistem limbik, seperti nucleus accumbens, amygdala, dan hipokampus. Aktivasi ini pada gilirannya dapat melepaskan neuropeptida, seperti dopamin, dan opioid endogen, yang kemudian dapat menurunkan stress dan mengaktifasi aksis Hipotalamus-Hipofisis-Adrenal (HPA). Tidak dapat dikesampingkan bahwa efek tersebut juga terjadi pada hewan

Aktivasi aksis HPA diikuti oleh pelepasan messengers, seperti hormon, neuropeptida, neurotransmitter, dan sitokin, yang pada gilirannya mengatur respons neuroendokrin dan imun. Dengan mendengarkan musik dapat menurunkan kadar hormon *Corticosterone* (COS), yang dikenal juga sebagai hormone stres, dan penurunan COS dapat menurunkan radikal bebas yang selanjutnya dapat meningkatkan sintesis neurotrophin, pensinyalan glutamatergic, meningkatkan jumlah reseptor di otak dan hormon *Insulin-like growth factor 1* (IGF 1).

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) merupakan bagian dari neurotrophin family dan memainkan peran penting dalam kelangsungan hidup neuron, diferensiasi, dan plastisitas sinaptik. Aksi BDNF terutama dimediasi oleh pengikatan pada reseptor tropomiosin kinase B (TrkB) yang diekspresikan dengan level yang tinggi di sistem saraf pusat. BDNF dan TrkB tersebar luas dan serupa di otak, di berbagai area termasuk korteks, hipokampus, otak tengah, dan otak kecil. Tingkat BDNF yang rendah telah dikaitkan dengan kecemasan dan perilaku agresif pada tikus, dan dengan kecemasan dan depresi pada manusia. Protein ini

terlibat dalam plastisitas sinaptik, pembelajaran, dan area memori otak, seperti hipotalamus dan hipokampus, dan mengatur struktur dan fungsi saraf. *Insulin-Like Growth Factor 1* (IGF-1) adalah hormon neurotropik yang memiliki peran penting dalam pengembangan dan pematangan sistem saraf pusat (SSP). Baru-baru ini, IGF-1 telah terbukti memiliki efek kuat pada neuroplastisitas seluler. Neuroplastisitas mengacu pada perubahan adaptif yang dibuat oleh SSP dalam menghadapi tuntutan fungsional yang berubah dan sangat penting dalam proses seperti pembelajaran dan memori.

Rangsangan musik memiliki efek pada pensinyalan glutamat dengan meningkatkan kadar N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptor, N-metil reseptor 2B (NRB2) subunit di auditorycortex serta α -Amino-3- hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA), reseptor glutamat reseptor 2 (GluR2) subunit di pendengaran korteks dan cingulate gyrus.

Reseptor glutamat memediasi sebagian besar rangsang neurotransmisi di sistem saraf pusat. Mereka juga berpartisipasi dalam perubahan plastisitas dalam efikasi transmisi sinaptik yang mendasari pembelajaran, memori dan pembentukan jaringan saraf selama perkembangan. Untuk mendeteksi neuron yang baru terbentuk dapat dengan mengidentifikasi 5-bromo-2'-deoxyridine (BrdU) dan Doublecortin (DCX). DCX adalah mikrotubulus yang terkait dengan diferensiasi dan migrasi neuron. DCX merupakan penanda sel prekursor saraf dan dikaitkan dengan plastisitas struktural di otak mamalia dewasa. DCX memodulasi migrasi dan pematangan neuron, sebagai hasilnya, DCX mengidentifikasi neuron yang baru terbentuk di hipokampus dewasa.

Pada akhirnya, stimulasi musik dapat mempengaruhi perkembangan otak dengan meningkatkan neurogenesis dan neuroplastisitas yang dapat meningkatkan ketebalan lapisan korteks otak.

3.3 Hipotesis Penelitian

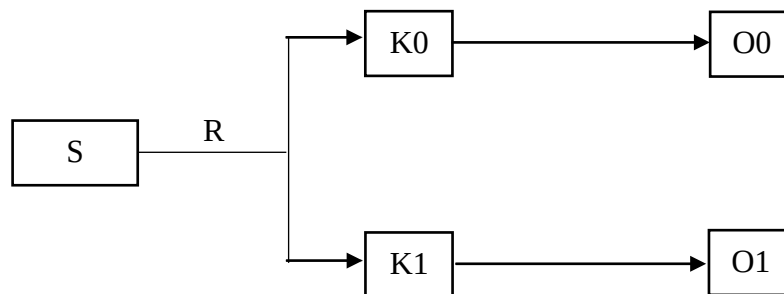
1. Terdapat pengaruh musik terhadap kadar kortikosteron plasma.
2. Terdapat pengaruh musik terhadap kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF).
3. Terdapat pengaruh musik terhadap kadar *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1)
4. Terdapat pengaruh musik terhadap ketebalan lapisan korteks otak.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah eksperimental. Rancangan penelitian menggunakan *true experimental* dengan desain *post test only control group*. Pembagian sampel dilakukan secara random untuk meletakkan anggota sampel dalam kelompok eksperimen maupun kelompok kontrol.



Keterangan :

- | | | |
|----|--|-----------------|
| S | = Sampel | R = Randomisasi |
| K0 | = Kelompok kontrol negatif, tikus tidak diberi perlakuan | |
| K1 | = Kelompok tikus yang diberi stimulasi musik klasik | |
| O0 | = Hasil pengamatan kelompok kontrol negatif | |
| O1 | = Hasil pengamatan kelompok kontrol positif K1 | |

4.2 Sampel Penelitian

4.2.1 Teknik sampling

Penentuan unit sampel dalam penelitian ini dilakukan secara acak sederhana (*Simple Random Sampling*) dan dilakukan randomisasi untuk memasukkan unit sampel ke dalam kelompok. Dalam penelitian ini menggunakan rumus besar sampel analitikal menurut rumus (Dahlan, 2010) sebagai berikut :

$$\begin{aligned}
 N &= \frac{2 \left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta} \right)^2 \sigma^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2} \\
 &= \frac{2(1,96 + 1,28)^2 8,8^2}{(22,4 - 11,1)^2} \\
 &= \frac{2 (10,49) 77,44}{11,3^2} \\
 &= \frac{1624,69}{127,69} = 12,7 \sim 13
 \end{aligned}$$

Keterangan :

N = Besar sampel minimal

$Z_{1-\alpha/2}$ = Nilai distribusi normal baku pada α 0,05 (table Z = 1,96)

$Z_{1-\beta}$ = Nilai distribusi normal baku pada β 0,10 (table Z = 1,28)

σ^2 = Standar Deviasi = 8,8 (Weinstein *et al.*, 1998)

μ_1 = 22,4 (Weinstein *et al.*, 1998)

μ_2 = 11,1 (Weinstein *et al.*, 1998)

Berdasarkan rumus besar sampel diatas diperoleh besar sampel minimal sebanyak 13 ekor tikus pada setiap kelompok. Dalam rangka menghindari kemungkinan hewan coba mati, maka ditambahkan 20%. Setiap kelompok terdiri atas 16 ekor tikus

Untuk jumlah maksimal tikus yang digunakan, menggunakan rumus besar sampel analitikal menurut rumus Federer sebagai berikut (Federer, 1967) :

$$\text{Federer's formula} = (T-1) (N-1) > 15$$

$$= (2-1) (N-1) > 15$$

$$= N < 16$$

Keterangan :

T = Jumlah kelompok

N = Jumlah tikus

Berdasarkan rumus besar sampel diatas diperoleh besar sampel sebanyak 15 ekor tikus putih wistar pada setiap kelompok. Maka setiap kelompok pada penelitian ini terdiri atas 15 ekor tikus putih wistar.

4.2.2 Kriteria inklusi dan eksklusi

Sampel penelitian adalah 30 ekor tikus putih wistar (*Rattus norvegicus*) yang memenuhi kriteria sebagai berikut :

Kriteria Inklusi

- a) Berumur 30 hari
- b) Bobot badan 80 - 100 gram
- c) Belum pernah digunakan sebagai obyek penelitian sebelumnya
- d) Tidak cacat dan dinyatakan sehat oleh dokter hewan

Kriteria Eksklusi

Tikus putih Wistar (*Rattus norvegicus*) yang sakit ataupun mati pada saat pengumpulan data.

4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Variabel

4.3.1 Klasifikasi variabel

Variabel bebas (independent)	: Pemberian stimulasi musik klasik Mozart sonata untuk dua piano, K.448
Variabel tergantung (dependent)	: Kadar IGF-1 dan BDNF, kadar kortikosteron plasma, dan ketebalan lapisan korteks otak tikus putih wistar
Variabel kendali	: Strain hewan coba Umur hewan coba Berat badan hewan coba Makanan dan minuman hewan coba Waktu evaluasi

4.3.2 Definisi operasional

Definisi operasional variabel dapat dilihat pada tabel 4.1

Tabel 4.1 Definisi operasional variabel

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Stimulasi musik	Stimulasi musik klasik dengan menggunakan musik mozart sonata untuk dua piano, K 448 yang dilakukan selama 30 hari	-	• Dilakukan • Tidak dilakukan	Nominal
2.	Berat badan	Pertambahan atau pengurangan masa tubuh tikus putih Wistar	Berat badan kedua kelompok tikus putih Wistar yang dilakukan di awal dan di akhir penelitian diukur dengan timbangan digital	Gram	Rasio
3.	Kadar Kortikosteron	Kadar hormon kortikosteron yang diperoleh dari sirkulasi darah yang diambil di akhir penelitian	3 mL darah intrakardial (serum darah) yang diperiksa dengan metode ELISA	ng/mL	Rasio
4.	Kadar <i>Brain-derived neurotrophic factor</i> (BDNF)	Kadar protein BDNF pada jaringan hipokampus otak tikus putih yang diambil di akhir penelitian	Metode ELISA	ng/mL	Rasio
5.	Kadar <i>Insulin-like Growth Factor 1</i> (IGF-1)	kadar IGF-1 yang dinilai pada jaringan hipokampus otak tikus putih yang diambil di akhir penelitian	Metode ELISA	ng/mL	Rasio
6.	Ketebalan lapisan korteks otak	Pengukuran ketebalan lapisan korteks otak tikus yang dinilai dengan menggunakan mikroskop cahaya.	Pengukuran menggunakan mikroskop mikroskop cahaya binokuler (Olympus CH20) dengan micrometer dan pembesaran 400x	Satuan : μm	Rasio

4.4 Alat dan Bahan Penelitian

4.4.1 Alat penelitian

Pada penelitian ini, alat yang digunakan adalah kandang tikus dengan serutan kayu sebagai alas kandang dan dilengkapi dengan tempat minum tikus berisi air minum. Pelet pakan standar BR 1 CP 511, dan persiapan terminasi : ketamin dan buffer formalin, alkohol dan kapas, Elisa kit (*microplate, reference standard, concentrated wash buffer, substrate reagent, HRP Labeled-cortisol*).

4.4.2 Bahan penelitian

Hewan coba adalah tikus putih wistar (*Rattus norvegicus*) berumur 30 hari dengan bobot 80-1000 gram. Tikus ditempatkan dalam kandang dan diberi makan dan air minum *ad libitum*. Tikus dipelihara pada suhu ruang (25°C - 28°C), kelembaban relatif antara 40-70 % dan siklus pencahayaan 12 jam. Pemberian normal salin, zat warna HE (*Hematoxylin-Eosin*), cairan PBS, larutan H_2O_2 , larutan xylol, larutan etanol. Pembiusan menggunakan ketamin sebelum terminasi. Tikus Corticosterone, CORT ELISA Kit dengan nomor katalog: E0496Ra; *Brain Derived Neurotrophic Factor*, BDNF ELISA Kit dengan nomor katalog: E0476Ra; *Insulin-like Growth Factor*, Kit ELISA IGF-1 dengan nomor katalog: E0709Ra, digunakan dalam penelitian ini.

4.5 Instrumen Penelitian

Intrumen yang digunakan dalam penelitian ini antara lain adalah kandang kotak plastik berlabel yang dilengkapi tempat makan, botol minuman dan memiliki tutup kawat, mikroskop cahaya media terang, timbangan elektrik, tabung darah, Obyek glass dan cover glass, pemutar musik, alat bedah hewan coba

(scalped, pinset, gunting, jarum, meja), timbangan digital.

4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Penelitian Hewan Coba dan Laboratorium Biologi Universitas Brawijaya, Malang, sedangkan untuk pembuatan dan pembacaan preparat dilakukan di laboratorium Patologi Anatomi Universitas Brawijaya, Malang, Waktu penelitian adalah dari bulan Juli hingga Agustus 2021. Jadwal kegiatan Tahun 2021-2022 dapat dilihat pada Tabel 4.2

Tabel 4.2 Jadwal kegiatan Tahun 2021-2022

No	Kegiatan	Tahun 2021 Bulan ke -						Tahun 2022 Bulan ke -									
		7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Penyusunan proposal																
2	Revisi proposal																
3	Etik																
5	Pengumpulan data																
6	Analisis data																
7	Penyusunan laporan penelitian																
8	Presentasi																
9	Persiapan Publikasi																

4.7 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data

4.7.1 Persiapan hewan coba

Seluruh tikus dilakukan adaptasi dan aklimatisasi terlebih dahulu selama tujuh hari. Tikus di tempatkan di kandang yang berisi 4 ekor tikus dalam ruang yang sunyi tenang dan berventilasi. Pencahayaan disesuaikan dengan cahaya luar pada pagi hari dan malam hari tanpa cahaya lampu. Tikus dijaga dari suasana yang membuat stres.

4.7.2 Pembagian kelompok dan perlakuan pada sampel

Tikus umur tiga puluh hari, berat badan 80-100 gram, dibagi secara acak pada kelompok eksperimen dan kontrol, masing-masing 15 ekor, yaitu kelompok yang tidak mendapat stimulasi musik klasik (kontrol), dan kelompok yang mendapat musik klasik (eksperimen). Tikus dari masing-masing kelompok mendapat akses gratis ke makanan dan air, *ad libitum*. Suhu dijaga sekitar 25-28 °C. 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; tingkat tekanan 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. Di akhir penelitian, tikus akan dikorbankan, dan diambil darahnya untuk diperiksa kadar kortikosteron plasma dengan ELISA. Pemeriksaan ELISA juga dilakukan untuk menilai kadar BDNF, IGF-1 pada otak tikus. Ketebalan lapisan korteks otak tikus diperiksa melalui mikroskop cahaya.

4.7.3 Pengambilan preparat histologi otak pada hewan coba

Tikus dikorbankan dengan dibius ketamin, selanjutnya darah untuk pemeriksaan kadar kortikosteron plasma diambil dari jantung tikus dengan pembedahan dan juga diambil hipokampus dan jaringan otaknya, yang kemudian dimasukkan dalam tabung yang berisi buffer formalin atau formalin 10%.

Pengamatan dan analisis ketebalan lapisan korteks otak dilakukan dengan cara pembuatan preparat potongan otak, pembuatan preparat dilakukan dengan

metode blok parafin, diwarnai dengan pewarna hematoxylin dan eosin. Preparat diamati di bawah mikroskop cahaya. Pemeriksaan menggunakan mikrometer pada mikroskop cahaya dan hasilnya direkam secara fotografis oleh komputer yang dihubungkan dengan mikroskop untuk mendapatkan data diameter ketebalan lapisan korteks otak.

4.7.4 Pemeriksaan ELISA

Darah tikus diambil kemudian dilakukan pemeriksaan laboratorium untuk mengetahui kadar hormon kortikosteron. Semua reagen harus dibiarkan dalam suhu kamar (18-25⁰C) sebelum digunakan. Prosedur pemeriksaan ELISA sebagai berikut :

1. Masukkan serum kedalam *well* 10 µl
2. Tambahkan 100 µl conjugate
3. Tambahkan 50 µl rat anti corticosterone
4. Goyang-goyang selama 30 detik
5. Inkubasi pada suhu 37⁰C selama 2 jam
6. Setelah di inkubasi, buang larutan yang ada di Mikro Plate tadi kemudian cuci dengan washing solution dengan volume 300 µl dan shaker selama 3 menit, ulangi pencucian selama 5 kali. Setelah selesai, balikkan. Tekan kuat dengan kertas penyerap untuk mengeringkan dengan tisu.
7. Tambahkan 100 µl larutan TBM substrat ke setiap Mikro Plate sesuai dengan urutan.
8. Inkubasi tabung selama 20 menit pada suhu kamar.
9. Menghentikan reaksi dengan menambahkan 100 µl Stop Solution ke dalam tiap Mikro Plate dengan lembut, campuran /di goyang selama 30

detik.

10. Inkubasi selama 15 menit.

11. Kemudian masukkan Mikro Plate ke dalam Elisa Spectrophotometere.

Tingkat BDNF dan IGF-1 dinilai pada hipokampus, menggunakan kit immunoassay. Untuk kandungan hipokampus BDNF dan IGF-1, jaringan hipokampus diekstraksi, bilas jaringan dalam PBS dingin (pH 7,4) untuk menghilangkan kelebihan darah secara menyeluruh dan timbang sebelum homogenisasi. Iris jaringan dan homogenkan dalam PBS (berat jaringan (g): PBS (mL) volume=1:9) dengan homogenizer kaca di atas es. Untuk memecah sel lebih lanjut, *sonikasi* suspensi dengan *disrupter* sel ultrasonik. Homogenat kemudian disentrifugasi selama 15 menit pada 12.000 RPM pada suhu 4°C untuk mendapatkan supernatan.

4.8 Pengolahan dan Analisis Data

4.8.1 Pengolahan data

Editing dan coding

Pada tahap ini dilakukan pemeriksaan terhadap kelengkapan data, kesinambungan dan kesesuaian data hasil penelitian.

Entry

Tahap selanjutnya yakni memasukkan data yang telah diperoleh ke dalam master tabel atau database computer.

Tabulating

Data yang telah dikumpulkan dianalisis dan diinterpretasikan dalam bentuk grafik dan tabel sehingga dapat diketahui pengaruh musik terhadap ekspresi *IGF-1*, *BDNF*, Kortikosteron, dan ketebalan lapisan korteks otak tikus putih Wistar.

4.8.2 Analisis data

Data dianalisis dengan analisis diskriptif, uji normalitas menggunakan uji *Saphiro Wilk*, uji homogenitas menggunakan *Uji Independent T Test* (variabel bebas). Data hasil penelitian yang diperoleh dari subyek penelitian terlebih dahulu diuji normalitasnya menggunakan Shapiro-Wilk test. Distribusi data dinyatakan normal apabila nilai $p \geq 0.05$. Uji Mann-Whitney dilakukan untuk data yang tidak berdistribusi normal, dan Independen T test dilakukan untuk menganalisis perbandingan antara kelompok musik dan kelompok kontrol untuk data yang berdistribusi normal. Analisis data dilakukan dengan IBM SPSS Statistic Versi 23. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik.

4.9 Ethical Clearance

Uji etik penelitian diperoleh dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, dengan nomor etik: 2.KE.070.06.2021. Penelitian yang menggunakan hewan coba, harus memperhatikan hal berikut ini :

4.9.1 Replacement

Keperluan memanfaatkan hewan coba yang sudah diperhitungkan secara seksama, baik dari pengalaman terlebih dahulu, maupun literatur untuk menjawab pertanyaan penelitian dan tidak dapat digantikan oleh makhluk hidup lain seperti sel atau biakan jaringan.

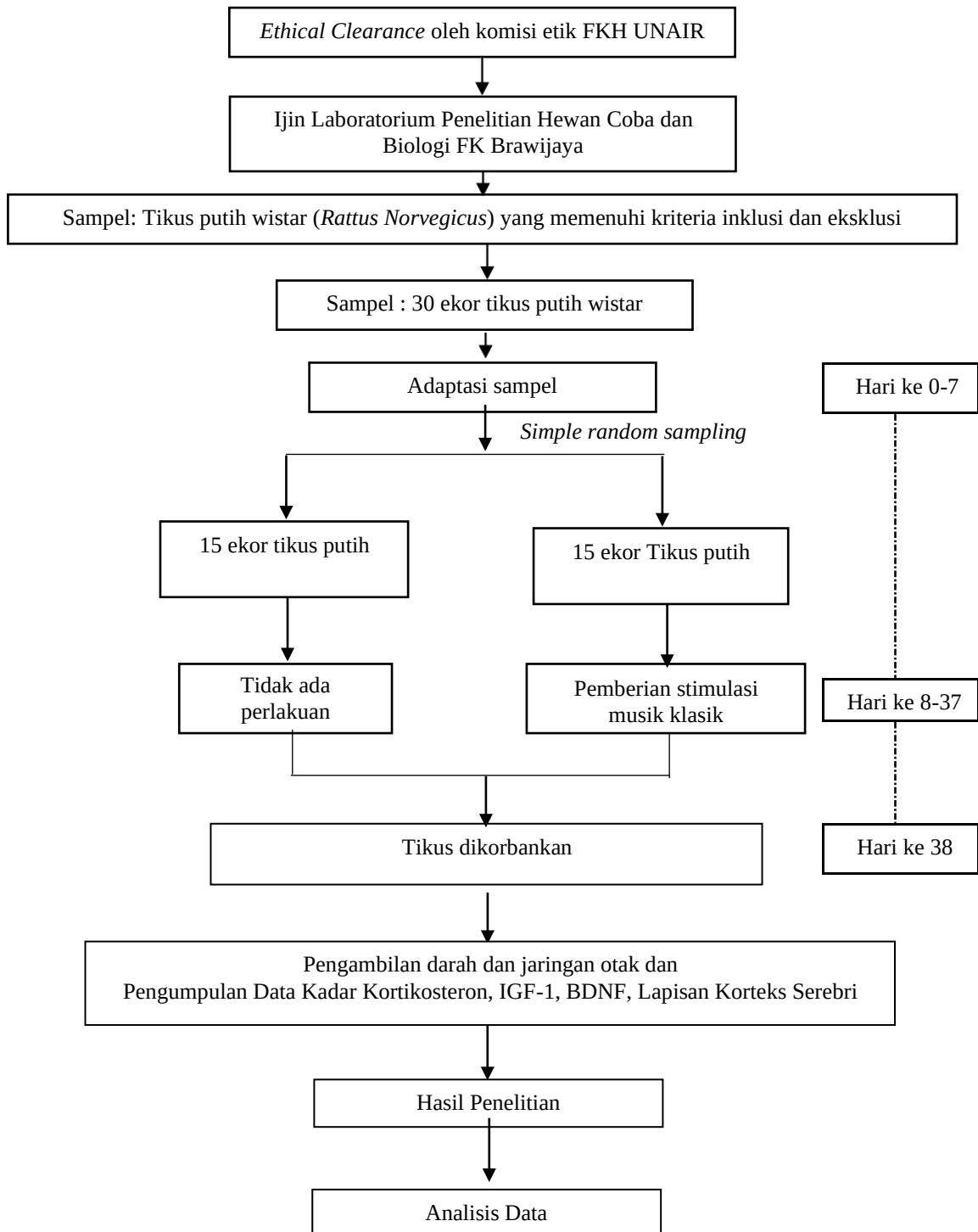
4.9.2 Reduction

Pemanfaatan hewan dalam penelitian sesedikit mungkin, tetapi tetap mendapatkan hasil yang optimal. Dalam penelitian ini, jumlah sampel dihitung menggunakan rumus Federer.

4.9.3 Refinement

Dalam penelitian ini, perlakuan yang dilakukan pada hewan coba harus secara manusiawi, yaitu dengan memberikan perawatan yang baik, tidak menyakiti, serta meminimalkan perbuatan yang dapat menyakiti hewan coba untuk menjaga kesejahteraan hewan coba dari awal hingga akhir penelitian berlangsung.

4.10 Kerangka Operasional Penelitian



Gambar 4.1 Kerangka Operasional Penelitian

BAB 5

HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN

Penelitian telah dilakukan pada Bulan Januari-Februari 2022 di Laboratorium Penelitian Hewan Coba Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Terdapat 30 ekor *Rattus norvegicus* menjadi sampel penelitian dalam penelitian ini. Sampel penelitian terbagi menjadi dua kelompok, kelompok pertama merupakan kelompok kontrol (15 ekor) dan kelompok kedua merupakan kelompok perlakuan (15 ekor). Tidak ada *Rattus norvegicus* yang drop out/mati di kedua kelompok. Jumlah akhir unit sampel pada tiap kelompok yang memenuhi kriteria inklusi adalah 15 ekor. Jumlah sampel tersebut telah memenuhi jumlah sampel minimal dalam penelitian ini.

5.1 Berat Badan

Pengukuran berat badan tikus dilakukan pada awal dan akhir penelitian dengan timbangan digital yang memiliki akurasi hingga 10^{-2} gram. Berat badan tikus pada awal penelitian tidak terdistribusi secara normal (Shapiro-Wilk test, $p = 0.041$). Berat badan tikus pada akhir penelitian terdistribusi normal (Shapiro-Wilk test, $p = 0.216$). Selanjutnya dilakukan uji statistik dengan Mann-Whitney tests dan Independent T-tests dan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada berat badan tikus di awal dan akhir penelitian. Maka dapat disimpulkan tidak didapatkan pengaruh rangsangan musik terhadap berat badan tikus. Berat badan tikus di awal dan akhir penelitian tertuang dalam tabel 5.1 berikut:

Tabel 5.1 Berat Badan Tikus Pada Awal dan Akhir Penelitian

Kelompok	N	Berat Badan Awal (g) ^a	P	Berat Badan Akhir (g) ^b	p
		Median		Mean $\pm$ SD	
Musik	15	87	0.884	175.87 $\pm$ 24.13	0.882
Kontrol	15	88		186.18 $\pm$ 16.54	

N: Jumlah tikus

^aPerbedaan antara kelompok musik dan kelompok kontrol tidak signifikan (Mann-Whitney tests)^bPerbedaan antara kelompok musik dan kelompok kontrol tidak signifikan (Independent T-tests)

5.2 Kadar Kortikosteron Plasma

Hasil pengukuran kadar kortikosteron plasma dari 30 ekor tikus dapat dilihat pada tabel 5.2. Pengukuran kadar kortikosteron diperiksa dengan metode *Enzyme Linked Immunoassay* (ELISA).

Tabel 5.2 Kadar Kortikosteron Plasma

Kelompok	N	Median (ng/ml)	Minimal (ng/ml)	Maximal (ng/ml)	p
Musik	15	10.442	7.175	16.868	0.049*
Kontrol	15	11.486	9.802	17.483	

N: Jumlah tikus

* Nilai $p < 0.05$ signifikan secara statistik

Dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk didapatkan data kadar kortikosteron plasma tidak berdistribusi secara normal (Shapiro-Wilk test, $p < 0.05$). Analisis data kemudian dilanjutkan dengan menggunakan Mann-Whitney tests. Analisis data menunjukkan bahwa tikus yang terpajan musik Mozart memiliki kadar kortikosteron plasma yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (Mann-Whitney tests, $p = 0.049$)

5.3 Kadar *Brain Derived Neurotropic Factor* (BDNF) Hippocampus

Hasil pengukuran kadar BDNF hippocampus dari 30 ekor tikus dapat dilihat pada tabel 5.3. Pengukuran kadar BDNF hippocampus diperiksa dengan metode *Enzyme Linked Immunoassay* (ELISA).

Tabel 5.3 Kadar BDNF Hippocampus

Kelompok	N	Mean $\pm$ SD (ng/ml)	Median (ng/ml)	Minimal (ng/ml)	Maximal (ng/ml)	<i>p</i>
Musik	15	1.87 $\pm$ 0.30	1.86	1.3	2.34	0.040*
Kontrol	15	1.58 $\pm$ 0.43	1.64	0.63	2.13	

N: Jumlah tikus

* Nilai $p < 0.05$ signifikan secara statistik

Dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk didapatkan data kadar BDNF hippocampus berdistribusi secara normal (Shapiro-Wilk test, $p > 0.05$). Analisis data kemudian dilanjutkan dengan menggunakan Independent T tests. Analisis data menunjukkan bahwa tikus yang terpajan musik Mozart memiliki kadar BDNF hippocampus yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol (Independent T tests, $p = 0.040$)

5.4 Kadar *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1) Hippocampus

Hasil pengukuran kadar IGF-1 hippocampus dari 30 ekor tikus dapat dilihat pada tabel 5.4. Pengukuran kadar IGF-1 hippocampus diperiksa dengan metode *Enzyme Linked Immunoassay* (ELISA).

Tabel 5.4 Kadar IGF-1 Hippocampus

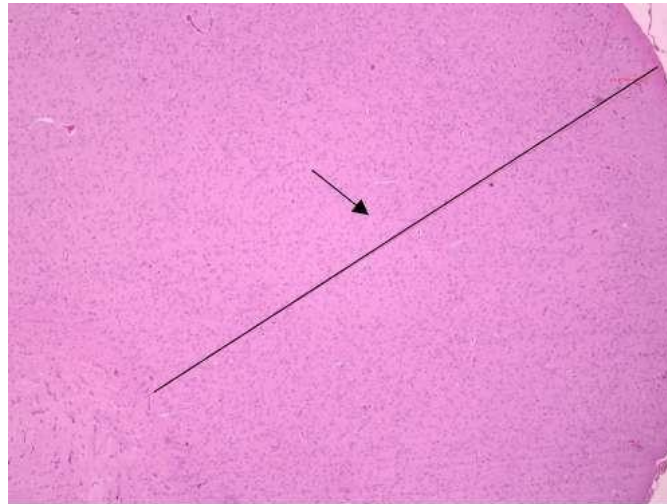
Kelompok	N	Mean $\pm$ SD (ng/ml)	Median (ng/ml)	Minimal (ng/ml)	Maximal (ng/ml)	<i>p</i>
Musik	15	96.28 $\pm$ 14.20	100.08	71.99	118.47	0.148
Kontrol	15	104.39 $\pm$ 15.60	101.50	86.06	138.68	

N: Jumlah tikus

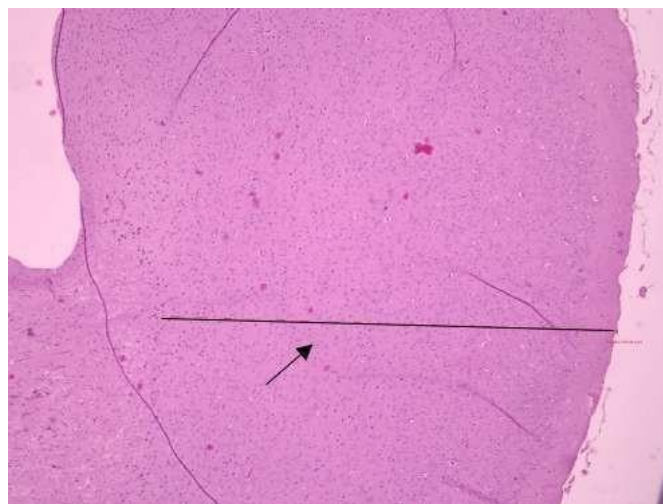
Dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk didapatkan data kadar IGF-1 hippocampus berdistribusi secara normal (Shapiro-Wilk test, $p > 0.05$). Analisis data kemudian dilanjutkan dengan menggunakan Independent T tests. Analisis data menunjukkan bahwa tikus yang terpajan musik Mozart memiliki kadar IGF-1 hippocampus yang lebih rendah namun tidak bermakna secara statistik dibandingkan kelompok kontrol (Independent T tests, $p = 0.148$)

5.5 Ketebalan Lapisan Korteks Otak

Pengukuran secara histologi tebal lapisan korteks otak tikus, kelompok musik dan kelompok kontrol, di bawah mikroskop cahaya dengan menggunakan mikrometer dapat dilihat pada gambar 5.1 dan 5.2 berikut :



Gambar 5.1 Pengukuran tebal lapisan korteks otak *Rattus norvegicus* potongan coronal pada kelompok kontrol, diwarnai dengan hematoxylin eosin, pengamatan dengan mikroskop cahaya pembesaran 40 x.



Gambar 5.2 Pengukuran tebal lapisan korteks otak *Rattus norvegicus* potongan coronal pada kelompok tikus yang diberi paparan musik selama 30 hari, diwarnai dengan hematoxylin eosin, pengamatan dengan mikroskop cahaya pembesaran 40 x

Hasil pengukuran ketebalan korteks otak dari 30 ekor tikus dapat dilihat pada Tabel 5.5. Analisis data menunjukkan penerapan musik pada tikus tidak berpengaruh signifikan terhadap ketebalan korteks otak.

Tabel 5.5 Ketebalan Korteks Otak

Kelompok N		Mean $\pm$ SD (μm)	Median (μm)	Minimal (μm)	Maximal (μm)	<i>p</i>
Musik	15	2430.24 $\pm$ 392.44	2419.42	1697.64	2996.05	0.94
Kontrol	15	2810.66 $\pm$ 15.60	2705.89	1874.02	4864.45	

N: Jumlah tikus

Dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk didapatkan data ketebalan korteks otak berdistribusi secara normal (Shapiro-Wilk test, $p > 0.05$). Analisis data kemudian dilanjutkan dengan menggunakan Independent T tests. Analisis data menunjukkan bahwa tikus yang terpajan musik Mozart memiliki ketebalan korteks otak yang lebih rendah namun tidak bermakna secara statistik dibandingkan kelompok kontrol (Independent T tests, $p = 0.148$).

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Paparan Musik dan Berat Badan Tikus

Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus putih wistar jantan, berusia 30 hari, dengan berat badan 80-100 gram. Berat badan tikus pada awal penelitian diukur, dan analisis statistik menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara berat badan tikus pada kelompok yang diberikan paparan musik dan kelompok kontrol pada awal percobaan (Mann-Whitney tests, $p = 0.884$). Di akhir penelitian, berat badan kembali diukur dan analisis data menunjukkan tidak ada pengaruh yang signifikan dari musik terhadap berat badan tikus (Independent T-tests, $p = 0.882$). Hasil ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang mengevaluasi pengaruh musik terhadap berat badan (Chikahisa et al., 2006; Angelucci et al., 2007; Sheikhi dan Saboory., 2015).

Hasil yang berbeda ditunjukkan oleh penelitian dari Puspitawati (2006) yang menemukan bahwa paparan musik pada tikus putih wistar sejak masa *pre natal* berpengaruh signifikan terhadap berat badan anak tikus usia 7, 25, dan 35 hari, dimana anak-anak tikus yang terpapar musik memiliki berat badan yang lebih berat dibandingkan kontrol. Dalam penelitian Puspitawati (2006), ada beberapa kemungkinan paparan musik dapat mempengaruhi berat badan pada tikus, paparan musik diberikan sejak masa *pre natal* sehingga diperkirakan dapat menyebabkan peningkatan prolaktin yang penting dalam merangsang produksi ASI ibu tikus yang pada gilirannya akan mengoptimalkan pertumbuhan keturunannya, paparan musik menyebabkan stres berkurang baik pada ibu tikus

atau anak-anaknya dan dengan demikian menyebabkan sistem kekebalan dan homeostasis yang lebih baik, paparan musik yang diberikan kepada ibu tikus dan anak-anaknya mengakibatkan peningkatan konsentrasi hormon pertumbuhan (Puspitawati., 2006). Dalam penelitian saat ini, musik diberikan pada masa *pasca natal* sehingga dapat menjadi penyebab perbedaan hasil penelitian. Jumlah makanan antara kelompok tikus kontrol dan kelompok musik tidak diukur (makanan dan minuman diberikan *ad libitum*) sehingga pengaruh paparan musik terhadap nafsu makan tikus tidak diketahui.

6.2 Paparan Musik dan Kadar Kortikosteron Plasma

Tikus yang terpapar musik Mozart memiliki kadar kortikosteron plasma yang lebih rendah dan bermakna secara statistik (Mann-Whitney tests, $p = 0.049$). Hasil ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang menemukan penurunan kadar kortikosteron secara signifikan setelah intervensi musik (Lu et al., 2010; Tasset et al., 2012; Sheikhi dan Saboory., 2015). Penelitian dari Sheikhi dan Saboory (2015) menunjukkan paparan musik menunjukkan penurunan kortikosteron darah yang signifikan pada tikus hamil (Sheikhi dan Saboory, 2015). Hasil yang berbeda tampak pada penelitian oleh Chikahisa et al. (2006) di mana tidak ada perbedaan kadar kortikosteron secara bermakna pada anak tikus setelah diberikan paparan musik sebelum dan sesudah kelahiran (Chikahisa et al., 2006).

Efek fisiologis yang ditimbulkan oleh musik biasanya dijelaskan oleh keterlibatan fungsi otonom dengan hasil pengurangan dari stres. Sistem saraf otonom terdiri dari sistem saraf simpatik dan parasimpatik yang bekerja dengan cara berinteraksi satu sama lain, biasanya saling berlawanan, untuk

mempertahankan homeostasis tubuh. Sistem saraf simpatik mempersiapkan tubuh untuk penggunaan energi, di bawah tekanan, atau dalam keadaan darurat. Sebaliknya, sistem saraf parasimpatis lebih aktif dalam keadaan istirahat atau normal. Mendengarkan musik dapat mengaktifkan sistem saraf parasimpatis dan menimbulkan efek nyaman dan tenang (Kuhlmann, 2018). Musik juga dilaporkan dapat mengaktifkan area kesenangan dalam sistem limbik, seperti nukleus accumbens, amigdala dan hippocampus yang pada gilirannya dapat menghasilkan neuropeptida seperti dopamin dan opioid endogen di mana dapat mengakibatkan penurunan dari stres. Musik memengaruhi jalur mesolimbik dopaminergik di otak, jalur yang sama yang diaktifkan oleh penyalahgunaan obat-obatan (seperti morfin), dan *self reward*. Dopamin adalah neurotransmitter yang berperan dalam kesenangan, motivasi, pembelajaran, suasana hati, dan perhatian. Sistem opioid mengatur pemrosesan afektif, termasuk rasa sakit, kesenangan, dan penghargaan. Ketika opioid menempel (mengikat) pada reseptornya, terjadi interaksi yang memicu serangkaian perubahan kimia dan di antara neuron yang mengarah pada perasaan senang dan pereda nyeri (Feduccia dan Duvauchelle, 2008; Kuhlmann, 2018).

Stres mempengaruhi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal dan sistem saraf simpatik pada manusia dan hewan. Penurunan dari stres dapat mengakibatkan pengurangan sekresi hormon kortikosteron (Kuhlmann, 2018). Glukokortikoid (kortisol pada manusia, atau kortikosteron pada hewan pengerat) adalah steroid yang dihasilkan oleh kelenjar adrenal. Kortikosteron berperan dalam mengatur respon stres dan merupakan biomarker penting untuk stres. Glukokortikoid memasuki otak melalui sawar darah-otak, dan kadarnya meningkat selama

peristiwa stres. Peningkatan kadar glukokortikoid dapat menekan proliferasi sel progenitor pada dentate gyrus (Gould et al., 1992; Cameron dan Gould, 1996). Regulasi oleh kortikosteron dapat langsung (melalui reseptor) dan tidak langsung, dan yang memediasi efek kortikosteron termasuk faktor pertumbuhan seperti *insulin growth factor 1* (IGF-1), *brain derived neurotropic factor* (BDNF), dan *epidermal growth factor* (EGF), yang semuanya telah terbukti secara positif mengatur neurogenesis dan diferensiasi sel progenitor (Kuhn et al., 1997; Aberg et al., 2000). Glukokortikoid dapat mempengaruhi diferensiasi neuron melalui penekanan jalur ini karena peningkatan glukokortikoid secara negatif memodulasi ekspresi molekul-molekul pensinyalan tersebut dan reseptornya (Islam et al., 1998; Gubba et al., 2004).

6.3 Paparan Musik dan Kadar *Brain Derived Neurotropic Factor* (BDNF)

Hipokampus

Penelitian ini menemukan musik dapat meningkatkan kadar BDNF pada hipokampus tikus secara bermakna (Independent T tests, $p = 0.040$). Temuan ini berbeda dengan penelitian Chikahisa *et al* (2006) yang menunjukkan penurunan konsentrasi BDNF di korteks dan tidak ada perubahan signifikan BDNF pada hipokampus mencit, tetapi hasil penelitian ini sesuai dengan beberapa penelitian yang menunjukkan musik secara statistik meningkatkan kadar BDNF dibandingkan dengan situasi pembandingan (Marzban , 2012; Lee *et al.*, 2016; Xing *et al.*, 2016). Dalam studi oleh Chikahisa *et al.* (2006), kadar reseptor tirosin kinase (TrkB) juga diselidiki. TrkB adalah reseptor untuk BDNF. Bagaimanapun, BDNF menurun secara signifikan, sementara TrkB meningkat pada grup tikus

yang dipaparkan musik. Dengan demikian, mereka mengusulkan kemungkinan bahwa stimulasi musik jangka panjang akan mempengaruhi *baseline* dari kadar TrkB dan mempengaruhi tingkat BDNF dengan cara umpan balik (Chikahisa *et al.*, 2006).

BDNF dikenal sebagai mediator molekuler plastisitas sinaptik, memiliki peran penting dalam mengatur struktur dan fungsi saraf di sistem saraf pusat. BDNF diaktifkan oleh reseptornya, TrkB (Poo, 2001; Tyler *et al.*, 2002). BDNF dan TrkB didistribusikan secara luas di otak, di korteks, hipokampus, otak tengah dan otak kecil (Hofer, 1990; Masana *et al.*, 1993). Studi terdahulu menemukan bahwa paparan musik dapat meningkatkan kinerja belajar tikus secara signifikan. Tingkat BDNF/TrkB di dorsal hippocampus (DH) CA3 dan dentate gyrus (DG) jelas meningkat dengan terpapar musik. Memori spasial yang ditingkatkan dikaitkan dengan tingkat BDNF/TrkB dari DH CA3 dan DG (Xing *et al.*, 2016).

Beberapa bukti eksperimental menunjukkan bahwa beberapa musik tertentu (seperti musik Mozart) dapat menurunkan kematian sel apoptosis spontan, meningkatkan faktor neurotropik, neurogenesis, sinaptogenesis, jumlah dendritik *spine*, percabangan dendritik, dan mengubah tingkat neurotransmitter atau reseptor pada hewan pengerat (Kim *et al.*, 2006; Van *et al.*, 2000). Paparan musik pada periode perinatal meningkatkan kadar protein TrkB di korteks dewasa (Castren *et al.*, 1992). Chaudhury *et al.* (2009) menemukan bahwa paparan musik mempengaruhi mRNA BDNF dan tingkat protein di celah hipokampus. Tikus dewasa muda yang terpajan musik menunjukkan peningkatan BDNF dan secara signifikan meningkatkan kinerja belajar dari tes penghindaran pasif, menunjukkan bahwa paparan musik dapat memodulasi aktivitas hippocampus dengan

mempengaruhi produksi BDNF (Angelucci *et al.*, 2007).

6.4 Paparan Musik dan Kadar *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1)

Hipokampus

Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) adalah anggota dari keluarga *Insulin-Like Peptides* (ILPs), yang merupakan faktor pertumbuhan poten di Sistem Saraf Pusat (SSP) dengan aksi pleiotrofik pada semua jenis sel utama. Golongan peptida insulin secara filogenetik telah muncul sebagai hal yang penting dalam pertumbuhan dan perkembangan SSP (Llorens-Martin *et al.*, 2009). Dalam penelitian ini, kami menemukan bahwa rerata kadar IGF-1 hipokampus pada kelompok yang terpapar musik lebih rendah daripada kelompok kontrol, tetapi ketika dianalisis secara statistik, disimpulkan bahwa tidak bermakna (Independent T tests, $p = 0,14$). Hasil pada penelitian ini diduga terkait waktu pemutaran musik yang diputar pada siang hari dapat mengganggu waktu tidur tikus sehingga mempengaruhi konsentrasi IGF-1, mengingat tikus merupakan hewan nokturnal. Sebuah studi oleh Everson dan Crowley menunjukkan bahwa tidur yang terganggu pada tikus dapat mengurangi produksi hormon anabolik seperti hormon pertumbuhan dan IGF-1 (Everson dan Crowley, 2004).

IGF-1 memiliki tindakan pleiotrofik pada semua jenis sel saraf utama termasuk sel punca saraf, sel yang dibatasi garis keturunan, sel saraf dan sel glial (O'Kusky dan Ye, 2012). Pada ekspresi berlebih IGF-1, ditemukan peningkatan 10-20% dalam berat otak pada akhir kehamilan hingga seterusnya (Popken *et al.*, 2004). Pada tikus mutan dengan nol IGF-1, berat otak berkurang 29-38% (Ye *et al.*, 2002). Lebih lanjut, IGF-1 memiliki aksi poten pada perkembangan aksonal

dan pembentukan sinaps, mungkin melalui aksinya pada jalur PI3K-Akt (Fernandez dan Torres-Aleman, 2012). Overekspresi IGF-1 merangsang peningkatan jumlah sinaps, menyoroti peran pentingnya dalam sinaptogenesis (O'Kusky *et al.*, 2000). IGF-1 juga merupakan suatu anti-apoptosis penting dalam neuron yang berdiferensiasi (Chrysis *et al.*, 2001; Hodge *et al.*, 2007).

6.5 Paparan Musik dan Ketebalan Korteks Otak

Terdapat beberapa penelitian yang telah dilakukan tentang pengaruh musik dengan struktur otak. Musisi yang memulai pelatihan pada usia dini (≤ 7 tahun) memiliki corpus callosum yang secara signifikan lebih besar dibandingkan dengan musisi yang memulai pelatihan kemudian. Ketika daerah motor kortikal diperiksa, hasil serupa ditemukan. Secara khusus, kedalaman sulkus sentralis, yang sering digunakan sebagai penanda ukuran korteks motorik primer, lebih besar pada kedua hemisfer, tetapi lebih menonjol pada hemisfer kanan untuk musisi dibandingkan dengan nonmusisi, mungkin karena latihan motorik manual selama bertahun-tahun yang menekankan tangan yang tidak dominan, selagi tangan yang dominan mengalami beberapa bentuk pelatihan motorik halus pada setiap orang dewasa yang menulis dengan tangan kanan dan menggunakan tangan kanan untuk tugas-tugas sensorimotor yang terampil (Amunts *et al.*, 1997; Schlaug, 2001). Seperti yang diamati untuk corpus callosum, ada korelasi positif antara ukuran korteks motorik primer dan permulaan pelatihan musik instrumental (digunakan sebagai pembanding untuk intensitas dan durasi pelatihan).

Pada penelitian ini kami mengukur efek paparan musik pada ketebalan korteks otak. Hasilnya ditemukan ketebalan rata-rata korteks serebral yang lebih

rendah pada kelompok tikus yang terpapar musik dibandingkan dengan kelompok kontrol. Namun ketika dianalisis secara statistik, hasilnya tidak bernakna (Independent T tests, $p = 0,94$). Hasil ini sesuai dengan penemuan pada penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa musik tidak berpengaruh signifikan terhadap ketebalan lapisan di korteks motorik atau somatosensori (Kim et al., 2013). Penelitian Kim et al. (2013) walau menunjukkan tidak ada pengaruh signifikan paparan musik terhadap ketebalan korteks otak, menunjukkan hasil paparan musik secara positif mempengaruhi neurogenesis, dimana didapatkan jumlah neuron yang terbentuk lebih banyak dengan mendeteksi neuron dengan mengidentifikasi *5-bromo-2'-deoxyridine* (BrdU) secara histokimia. Hasil pada penelitian ini mungkin terkait dengan konsentrasi IGF-1 yang lebih rendah yang ditemukan pada kelompok tikus yang terpapar musik. Diketahui bahwa IGF-1 berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan SSP (Llorens-Martin et al. , 2009). IGF-1 pada perkembangan saraf, ditunjukkan dalam penelitian baik yang mengekspresikan IGF-1 yang berlebihan maupun yang kurang oleh Ye dan D'Ercole (2006). Dalam studi mereka, ekspresi berlebih IGF-1 menghasilkan peningkatan ukuran otak, dengan kebalikannya terlihat pada penelitian yang menggunakan ekspresi rendah IGF-1 (Ye dan D'Ercole, 2006). Terdapat beberapa penelitian neuroimaging yang menunjukkan bahwa kemampuan intelektual manusia berkaitan dengan struktur otak termasuk ketebalan korteks serebral. Studi dari Menary et al. (2013) telah menunjukkan kecerdasan umum berhubungan positif dengan ketebalan kortikal (Menary et al., 2013). Pada penelitian ini, kami tidak meneliti hubungan paparan musik dengan kecerdasan dari tikus.

6.6 Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan penelitian ini terkait waktu pemutaran musik yang diputar pada siang hari kemungkinan mengganggu waktu tidur tikus sehingga mempengaruhi konsentrasi IGF-1, mengingat tikus merupakan hewan nokturnal. Selain itu pada penelitian ini tidak dilakukan pengujian terhadap pengaruh paparan musik terhadap kecerdasan tikus.

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian pemberian paparan stimulasi musik klasik selama 30 hari pada *Rattus norvegicus* jantan usia 30 hari, untuk melihat pengaruh terhadap perkembangan otak melalui parameter kadar kortikosteron plasma, kadar BDNF hipokampus, kadar IGF-1 hipokampus, dan ketebalan lapisan korteks otak tikus, dapat disimpulkan :

1. Ada pengaruh stimulasi musik terhadap kadar kortikosteron darah tikus putih wistar (*Rattus norvegicus*).
2. Ada pengaruh stimulasi musik terhadap kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) tikus putih wistar (*Rattus norvegicus*).
3. Tidak ada pengaruh stimulasi musik terhadap kadar *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1) tikus putih wistar (*Rattus norvegicus*).
4. Tidak ada pengaruh stimulasi musik terhadap ketebalan lapisan korteks otak tikus putih wistar (*Rattus norvegicus*).

7.2 Saran

1. Dapat dilakukan penelitian terkait pengaruh paparan musik dengan faktor pertumbuhan terkait neurogenesis lainnya.
2. Apabila dilakukan penelitian yang serupa, maka paparan musik pada tikus sebaiknya dilakukan pada malam hari.

3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait stimulasi musik terhadap kecerdasan tikus, misal dilakukan tes *Morris Water Maze* untuk menilai kecerdasan spasial tikus.

DAFTAR PUSTAKA

- Aberg, M.A., N.D. Aberg, H. Hedbacker, J. Oscarsson, and P.S. Eriksson PS. 2000. Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus. *J. Neurosci.* 20: 2896–2903.
- Amagdei, A., F.R. Baltes, J. Avram, and A.C. Miu. 2010. Perinatal exposure to music protects spatial memory against callosal lesions. *Int. J. Dev. Neurosci.* 28(1):105-9.
- Amunts, K., G. Schlaug, L. Jancke, H. Steinmetz, A. Schleicher, and A. Dabringhaus. 1997. Motor cortex and hand motor skills: structural compliance in the human brain. *Hum. Brain. Mapp.* 5(3):206–215.
- Angelucci, F., E. Ricci, L. Padua, A. Sabino, and P.A. Tonali. 2007. Music exposure differentially alters the levels of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in the mouse hypothalamus. *Neurosci. Lett.* 429:152–155.
- Anisman, H., S. Hayley, and O. Kelly. 2001. Psychogenic, neurogenic, and systemic stressor effects on plasma corticosterone and behavior: Mouse strain-dependent outcomes. *Behav. Neurosci.* 115:443-454.
- Anvari, S.H., L.J. Trainor, J. Woodside, and B.A. Levy. 2002. *J. Exp. Child. Psychol.* 83:111–130.
- Bach M.A., Z. Shen-Orr, W.L. Lowe, C.T. Roberts, and D. LeRoith. 1991. Insulin-like growth factor I mRNA levels are developmentally regulated in specific regions of the rat brain. *Brain. Res. Mol. Brain. Res.* 10(1):43–48.
- Baron-Van Evercooren, A., C. Olichon-Berthe, A. Kowalski, G. Visciano, and E. Van Obberghen. 1991. Expression of IGF-I and insulin receptor genes in the rat central nervous system: a developmental, regional, and cellular analysis. *J. Neurosci. Res.* 28:244–253.
- Bibollet-Bahena, O., and G. Almazan. 2009 IGF-1-stimulated protein synthesis in oligodendrocyte progenitors requires PI3K/mTOR/Akt and MEK/ERK pathways. *J. Neurochem.* 109:1440–1451.
- Bondy, C.A., and W.H. Lee. 1993. Patterns of insulin-like growth factor and IGF receptor gene expression in the brain, functional implications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 692:33–43.
- Bonny, H.L. 1986. Music and Healing. *J Music Ther.* 6:3–12.
- Brodal, P. 2010. The central nervous system: Structure and function. New York: NY, Oxford University Press.
- Buss, R.R., and W. Sun. 2006. Adaptive roles of programmed cell death during nervous system development. *Annu. Rev. Neur.* 29:1–35
- Cameron, H.A., and E. Gould. 1994. Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neurosci.* 61:203–209.
- Campbell, D. 2012. The Mozart Effect. Available from: <https://id.scribd.com/read/163560844/The-Mozart-Effect-Tapping-the-Power->

- of-Music-to-Heal-the-Body-Strengthen-the-Mind-and-Unlock-the-Creative-Spirit [cited 2021 Jan 10].
- Castren, E., F. Zafra, H. Thoenen, and D. Lindholm. 1992. Light regulates expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 89:9444–8.
- Cayre, M., and P. Canoll. 2009. Cell migration in the normal and pathological postnatal mammalian brain. *Progr. Neurobiol.* 88: 41–63.
- Chaudhury, S., and S.Wadhwa. 2009. Prenatal auditory stimulation alters the levels of CREB mRNA, p-CREB and BDNF expression in chick hippocampus. *Int. J. Dev. Neurosci.* 27(6):583-90.
- Chauhan, P., A. Rathawa, K. Jethawa, and S. Mehra. 2021. The Anatomy of the Cerebral Cortex. In: R. Pluta, (Ed). *Cerebral Ischemia*. Brisbane (AU): Exon Publications.
- Chikahisa, S., H. Sei, M. Morishima, A. Sano, K. Kitaoka, and Y. Nakaya. 2006. Exposure to music in the perinatal period enhances learning performance and alters BDNF/TrkB signaling in mice as adults. *Behav. Brain. Res.* 169:312–9.
- Chi, J.G., and E.C. Dooling. 1977. Gyral development of the human brain. *Ann. Of. Neurol.* 1:86–93.
- Chrysis, D., A.S. Calikoglu, P. Ye, and A.J. D’Ercole. 2001. Insulin-like growth factor-I overexpression attenuates cerebellar apoptosis by altering the expression of Bcl family proteins in a developmentally specific manner. *J. Neurosci.* 21(5):1481–1489.
- Clancy, B., and R.B. Darlington. 2001. Translating developmental time across mammalian species. *Neurosci.* 105(1):7–17.
- Clements-Cortes, A., and L. Bartel. 2018. Are We Doing More Than We Know ? Possible Mechanisms of Response to Music Therapy. *Front. Med.* 5:1–8.
- Cooper, J.A. 2008. A mechanism for inside-out lamination in the neocortex. *Trends. In. Neurosci.* 31(3):113–19.
- Cui, Q.L., and G. Almazan. 2007. IGF-I-induced oligodendrocyte progenitor proliferation requires PI3K/Akt, MEK/ERK, and Src-like tyrosine kinases. *J. Neurochem.* 100:1480–1493.
- Dyer, A.H. 2016. The role of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity. *Neuroscience.* 1-11.
- Everson, C.A., and W.R. Crowley. 2004. Reductions in circulating anabolic hormones induced by sustained sleep deprivation in rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 286:1060–70.
- Federer, W.T. 1967. *Experimental Design, Theory and Application*. Oxford and IBH Publ. Co New Delhi.
- Feduccia, A.A., and C.L. Duvauchelle. 2008. Auditory stimuli enhance MDMA-conditioned reward and MDMA-induced nucleus accumbens dopamine, serotonin and locomotor responses. *Brain. Res. Bull.* 77:189–196.

- Foillb, A. R., P. Lui and R.D. Romeo. 2011. The transformation of hormonal stress responses throughout puberty and adolescence. *J. Endocrinol.* 210:391-398.
- Friocourt, G., J.S. Liu, M. Antypa, S. Rakic, C.A. Walsh, and J.G. Parnavelas. 2007. Both doublecortin and doublecortin-like kinase play a role in cortical interneuron migration. *J. Neurosci.* 27:3875-83.
- Gould, E., H.A. Cameron, D.C. Daniels, C.S. Woolley, and B. S. McEwen. 1992. Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus. *J. Neurosci* 12: 3642–3650.
- Gubba, E.M., J.W. Fawcett, and J. Herbert. 2004. The effects of corticosterone and dehydroepiandrosterone on neurotrophic factor mRNA expression in primary hippocampal and astrocyte cultures. *Brain. Res. Mol. Brain. Res.* 127:48–59.
- Hall, J., K.L. Thomas, and B.J. Everitt. 2000. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning. *Nat Neurosci.* 3:533-535.
- Heldt, S.A., L. Stanek, J.P. Chhatwal, and K.J. Ressler. 2007. Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Mol. Psychiatry.* 12:656-670.
- Hodge, R.D., A.J. D’Ercole, and J.R. O’Kusky. 2007. Insulin-like growth factor-I (IGF-1) inhibits neuronal apoptosis in the developing cerebral cortex in vivo. *Int. J. Dev. Neurosci.* 25(4):233–241.
- Hofer, M., S.R. Pagliusi, A. Hohn, J. Leibrock, and Y.A. Barde. 1990. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO. J.* 9:2459–64.
- Hurtado-Chong, A., M.J. Yusta-Boyo, E. Vergano-Vera, A. Bulfone, F. de Pablo, and C. Vicario-Abejon. 2009. IGF-1 promotes neuronal migration and positioning in the olfactor bulb and the exit of neuroblasts from the subventricular zone. *Eur. J. Neurosci.* 30(5):742–755.
- Innocenti, G.M., and D.J. Price. 2005. Exuberance in the development of cortical networks. *Nat. Rev. Neurosci.* 6: 955–65.
- Islam, A., C. Ayer-LeLievre, C. Heigenskind, N. Bogdanovic, B. Winblad, and A. Adem. 1998. Changes in IGF-1 receptors in the hippocampus of adult rats after long-term adrenalectomy: receptor autoradiography and in situ hybridization histochemistry. *Brain. Res.* 797:342–346.
- Jacobsen, K. R., O. Kalliokoski, and A.C. Teilmann. 2012. The effect of isoflurane anaesthesia and vasectomy on circulating corticosterone and ACTH in BALB/c mice. *Gen. Comp. Endocrinol.* 179:406-413.
- Jones, B.C., A. Sarrieau, and C.L. Reed. 1998. Contribution of sex and genetics to neuroendocrine adaptation to stress in mice. *Psychoneuroendocrinology.* 23: 505-517.
- Kaplan, D.R., and F.D. Miller. 2000. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Curr. Opin. Neurobiol.* 10:381–91.

- Kim, C.H., S.C. Lee, J.W. Shin, K.J. Chung, S.H. Lee, and M.S. Shin. 2013. Exposure to Music and Noise During Pregnancy Influences Neurogenesis and Thickness in Motor and Somatosensory Cortex of Rat Pups. *Int. Neurorol. J.* 17:107-13.
- Kim, H., M.H. Lee, H.K. Chang, T.H. Lee, H.H. Lee, and M.C. Shin. 2006. Influence of prenatal noise and music on the spatial memory and neurogenesis in the hippocampus of developing rats. *Brain. Dev.* 28:109-14.
- Kim, J.E., E.S. Ji, J.H. Seo, M.H. Lee, S. Cho, and Y.K. Park. 2012. Alcohol exposure induces depression-like behavior by decreasing hippocampal neuronal proliferation through inhibition of the BDNF-ERK pathway in gerbils. *Anim. Cells. Syst.* 16:190-7.
- Koelsch, S., T. Fritz, D.Y. Cramon, K. Mu, and A.D. Friederici. 2006. Investigating Emotion With Music: An MRI Study. *Hum. Brain. Mapp.* 250:239–50.
- Koelsch, S., J. Fuernmetz, U. Sack, K. Bauer, M. Hohenadel, and Wiegel M. 2011. Effects of music listening on cortisol levels and propofol consumption during spinal anesthesia. *Front. Psychol.* 2:58.
- Kolb, B. 2018. Overview of Factors Influencing Brain Development. In : *The Neurobiology of Brain and Behavioral Development*. Elsevier Inc. 51-79.
- Kolb, B., and D.B. Fantie. 2008. Development of the Child's Brain. In: Reynolds CR, and Janzen EF (Ed). *Handbook of Clinical Child Neuropsychology (Critical Issues in Neuropsychology)* (pp.19-46). 3rd Ed. Springer.
- Kostovic, I., and N. Jovanov-Milosevic. 2006. The development of cerebral connections during the first 20–45 weeks' gestation. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.* 11: 415–22.
- Kuhn, H.G., J. Winkler, G. Kempermann, L.J. Thal, and F.H. Gage. 1997. Epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2 have different effects on neural progenitors in the adult rat brain. *J. Neurosci.* 17:5820 –5829.
- Kusumawati, D. 2004. *Bersahabat dengan Hewan Coba Edisi Pertama*. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada.
- Kühlmann, A.Y.R., A. de Rooij, M.G.M. Hunink, C.I. De Zeeuw, and J. Jeekel. 2018. Music Affects Rodents: A Systematic Review of Experimental Research. *Front. Behav. Neurosci.* 12:301.
- Lee, S.M., B.K. Kim, T.W. Kim, E.S. Ji, and H.H. Choi. 2016. Music application alleviates short-term memory impairments through increasing cell proliferation in the hippocampus of valproic acid-induced autistic rat pups. *J. Exerc. Rehabil.* 12:148–155.
- Lee, E., and H. Son. 2009. Adult hippocampal neurogenesis and related neurotrophic factors. *BMB. Reports.* 42:239-44.
- Leone, D.P., and K. Srinivasan. 2008. The determination of projection neuron identity in the developing cerebral cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 18:28–35.

- LeRoith, D., H. Werner, D. Beitner-Johnson, and C.T. Roberts Jr. 1995. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocr. Rev.* 16:143–163.
- Leubner, D., and T. Hinterberger. 2017. Reviewing the Effectiveness of Music Interventions in Treating Depression. *Front. Psychol.* 8:1–21.
- Lewin, G.R., and Y.A. Barde. 1996. Physiology of the neurotrophins. *Annu. Rev. Neurosci.* 19:289–317.
- Li, W.J., H. Yu, J.M. Yang, J. Gao, H. Jiang, and M. Feng. 2010. Anxiolytic effect of music exposure on BDNF^{Met/Met} transgenic mice. *Brain. Res.* 1347: 71–79.
- Llorens-Martin, M., I. Torres-Aleman, and J.L. Trejo. 2009. Mechanisms mediating brain plasticity: IGF1 and adult hippocampal neurogenesis. *Neuroscientist.* 15:134–148.
- Lu, Y., M. Liu, S. Shi, H. Jiang, L. Yang, and X. Liu. 2010. Effects of stress in early life on immune functions in rats with asthma and the effects of music therapy. *J. Asthma.* 47: 526–531.
- Marzban, M. 2012. The effect of Mozart's music on hippocampal content of BDNF in postnatal rats. *Eur. J. Neurol.* 19:475–9
- Masana, Y., A. Wanaka, H. Kato, T. Asai, M. Tohyama. 1993. Localization of trkB mRNA in postnatal brain development. *J. Neurosci. Res.* 35:468–79.
- McConnell, S.K, and C.E. Kaznowski. 1991. Cell cycle dependence of laminar determination in developing neocortex. *Science.* 254:282–5.
- McLean J.H., A. Darby-King, and W.S. Bonnell. 2001. Neonatal olfactory sensory deprivation decreases BDNF in the olfactory bulb of the rat. *Brain. Res. Dev.* 128:17–24.
- McTigue, D.M., and R.B. Tripathi. 2008. The life, death, and replacement of oligodendrocytes in the adult CNS. *J. Neurochemist.* 107: 1–19.
- Menary, K., P.F. Collins, J.N. Porter, R. Muetzel, E.A. Olson, V. Kumar, M. Steinbach, K.O. Lim, and M. Luciana. 2013. Associations between cortical thickness and general intelligence in children, adolescents and young adults. *Intelligence.* 41(5):597–606.
- Mizuno, M., K. Yamada, A. Olariu, H. Nawa, and T. Nabeshima. 2000. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in spatial memory formation and maintenance in a radial arm maze test in rats. *J. Neurosci.* 20:7116–7121.
- Neves, R., R. Luzia, D.S. Morais, and R.A. Teixeira. 2016. Growth and development and their environmental and biological determinants. *J. Pediatr. (Rio J).* 92:241–50.
- O'Kusky, and Ye. 2012. Neurodevelopmental effects of insulin-like growth factor signaling. *Front. Neuroendocrinol.* 33(3):230–251.
- Oishi, K., K. Watatani, Y. Itoh, H. Okano, F. Guillemot, K. Nakajima, and Y. Gotoh. 2009 Selective induction of neocortical GABAergic neurons by the

- PDK1-Akt pathway through activation of Mash1. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*. 106(31):13064–13069.
- Palme, R. 2019. Non-invasive measurement of glucocorticoids: Advances and problems. *Physiol. Behav.* 199:299-243.
- Park, H., and M.M. Poo. 2013. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat. Rev. Neurosci.* 14:7-23.
- Perez-Martin, M., I. Azcoitia, J.L. Trejo, A. Sierra, and L.M. Garcia-Segura. 2003. An antagonist of estrogen receptors blocks the induction of adult neurogenesis by insulin-like growth factor-I in the dentate gyrus of adult female rat. *Eur. J. Neurosci.* 18:923–930.
- Pirulli, C., A. Fertonani, and C. Miniussi. 2013. The role of timing in the induction of neuromodulation in perceptual learning by transcranial electric stimulation. *Brain. stimul.* 6(4): 683-89.
- Poo, M.M. 2001. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat. Rev. Neurosci.* 2:24–32.
- Popken, G.J., M. Dechert-Zeger, P. Ye, and A.J. D’Ercole. 2005. Brain development. *Adv. Exp. Med. Biol.* 567:187–220.
- Popken, G.J., R.D. Hodge, P. Ye, J. Zhang, W. Ng, J.R. O’Kusky, and A.J. D’Ercole. 2004. In vivo effects of insulin-like growth factor-I (IGF-I) on prenatal and early postnatal development of the central nervous system. *Eur. J. Neurosci* 19:2056–2068.
- Puspitawati, R. 2006. Effect of music exposure on the weight and body length of rat-litters. *J. Dent. Indones.* 14, 325-328.
- Rakic, P. 1995. Corticogenesis in human and nonhuman primates. In: M. S. Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neurosciences* (pp. 127–145). Cambridge: The MIT Press.
- Rakic, S, and N. Zecevic. 2000. Programmed cell death in the developing human telencephalon. *Eur. J. Neur.* 12:2721–34.
- Ralph, C., and A. Tilbrook. 2016. Invited review: The usefulness of measuring glucocorticoids for assessing animal welfare. *J. Anim. Sci.* 94:457-470.
- Rice, D.S., and T. Curran. 2001. Role of the reelin signaling pathway in central nervous system development. *Ann. Rev. Neurosci.* 24:1005–39.
- Ryves, W.J., and A.J. Harwood. 2003. The interaction of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) with the cell cycle. *Prog. Cell. Cycle. Res.* 5:489–495.
- Schaaf, M.J., E.R. De Kloet, and E. Vreugdenhil. 2000. Corticosterone effects on BDNF expression in the hippocampus implications for memory formation. *Stress.* 3:201–208.
- Schlaug, G. 2015. Musicians and music making as a model for the study of brain plasticity. *Prog. Brain. Res.* 217:37-55
- Schlaug, G. 2001. The brain of musicians: a model for functional and structural plasticity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2001; 930:281–299.

- Sheikhi, S., and E. Saboory. 2015. Neuroplasticity changes of rat brain by musical stimuli during fetal period. *Cell. J.* 16(4): 448-55.
- Sengupta P. 2013. The Laboratory Rat: Relating its age with human's.. *Int J Prev Med.* 4:624-30.
- Spencer, R. L., and T. Deak. 2017. A users guide to HPA axis research. *Physiol. Behav.* 178:43-65.
- Spiga, F., J. J. Walker, and J.R. Terry. 2011. HPA axis rhythms. *Compr. Physiol.* 4:1273-1298.
- Srivastava, D.P., K.M. Woolfrey, and P. Penzes. 2013. Insights into rapid modulation of neuroplasticity by brain estrogens. *Pharmacol. Rev.* 65(4): 1318-50
- Stegemann, T., M. Geretsegger, E.P. Quoc, H. Riedl, and M. Smetana. 2019. Music Therapy and Other Music-Based Interventions in Pediatric Health Care: An Overview. *Med.* 6:1–12.
- Stiles, J. 2008. The fundamentals of brain development: Integrating nature and nurture. Cambridge: MA, Harvard University Press.
- Stiles, J., and T.L. Jernigan. 2010. The Basics of Brain Development. *Neuropsychol. Rev.* 20:327–348.
- Sun, L.Y., and A.J. D'Ercole. 2006. Insulin-like growth factor-I stimulates histone H3 and H4 acetylation in the brain in vivo. *Endocrinology.* 147:5480–5490.
- Tasset, I., I. Quero, A.D. Garcia-Mayorgaz, M. Causse Del Rio, I. Tunez, and P. Montilla. 2012. Changes caused by haloperidol are blocked by music in Wistar rat. *J. Physiol. Biochem.* 68:175–9.
- Tolwani, R.J., P.S. Buckmaster, S. Varma, J.M. Cosgaya, Y. Wu, and C. Suri. 2002. BDNF overexpression increases dendrite complexity in hippocampal dentate gyrus. *Neurosci.* 114:795–805.
- Tyler, W.J., M. Alonso, C.R. Bramham, and L.D. Pozzo-Miller. 2002. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal dependent learning. *Learn. Mem.* 9: 224-37.
- Valentine, H., W.O. Williams, and K.J. Maurer. 2012. Sedation or inhalant anesthesia before euthanasia with CO2 does not reduce behavioral or physiologic signs of pain and stress in mice. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 51:50-57.
- Valiente, M., and O. Marin. 2010. Neuronal migration mechanisms in development and disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* 20(1): 68–78
- Van Praag, H., G. Kempermann, and F.H. Gage. 2000. Neural consequences of environmental enrichment. *Nat. Rev. Neurosci.* 1;191-198.
- Windle, R., S. Wood, and N. Shanks. 1998. Ultradian rhythm of basal corticosterone release in the female rat: Dynamic interaction with the response to acute stress. *Endocrinol.* 139:443-450.
- Xie, T., and Zaidi H. 2013. Age-Dependent Small-Animal Internal Radiation Dosimetry. *Molecular Imaging.* 6:364-375

- Xing, Y., W. Chen, Y. Wang, W. Jing, S. Gao, and D. Guo. 2016. Music exposure improves spatial cognition by enhancing the BDNF level of dorsal hippocampal subregions in the developing rats. *Brain. Res. Bull.* 121:131–7.
- Xu, F., R. Cai, J. Xu, J. Zhang, and X. Sun. 2007. Early music exposure modifies GluR2 protein expression in rat auditory cortex and anterior cingulate cortex. *Neurosci. Lett.* 420:179–183.
- Xu, J., L. Yu, R. Cai, J. Zhang, and X. Sun. 2009. Early auditory enrichment with music enhances auditory discrimination learning and alters NR2B protein expression in rat auditory cortex. *Behav. Brain. Res.* 196(1): 49-54.
- Yacoubian, T.A., and D.C. Lo. 2000. Truncated and full-length TrkB receptors regulate distinct modes of dendritic growth. *Nat. Neurosci.* 3:342–9.
- Yamada, K., and T. Nabeshima. 2003. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *J. Pharmacol. Sci.* 91:267–70.
- Ye, P., and A.J. D’Ercole. 2006. Insulin-like growth factor actions during development of neural stem cells and progenitors in the central nervous system. *J. Neurosci. Res.* 83:1–6.
- Ye, P., L. Li, R.G. Richards, R.P. DiAugustine, and A.J. D’Ercole. 2002. Myelination is altered in insulin-like growth factor-I null mutant mice. *J. Neurosci.* 22:6041–6051.
- Ye, P., Q. Hu, H. Liu, Y. Yan, and A.J. D’Ercole. 2010. Beta-catenin mediates insulin-like growth factor-I actions to promote cyclin D1 Mrna expression, cell proliferation and survival in oligodendroglial cultures. *Glia.* 58:1031–1041.
- Zhang, J., B.M. Moats-Staats, P. Ye, A.J. D’Ercole. 2007. Expression of insulin-like growth factor system genes during the early postnatal neurogenesis in the mouse hippocampus. *J. Neursci. Res.* 85(8):1618–1627.

Lampiran 1. Sertifikat Keterangan Kelaikan Etik

	
KOMISI ETIK PENELITIAN FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA <i>Animal Care and Use Committee (ACUC)</i>	
KETERANGAN KELAIKAN ETIK " ETHICAL CLEARENCE "	
No : 2.KE.070.06.2021	
KOMISI ETIK PENELITIAN (ANIMAL CARE AND USE COMMITTEE) FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA, TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA :	
PENELITIAN BERJUDUL	: Pengaruh Musik Terhadap Kadar Corticosterone (COS), Brain Derived Neutrophic Factor (BDNF), Insulin-like Growth Factor 1 (IGF 1), dan Ketebalan Lapisan Kortex Otak Tikus Putih Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)
PENELITI UTAMA	: Anak Agung Ngurah Krisna Putra
UNIT/LEMBAGA/TEMPAT PENELITIAN	: PPDS Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
DINYATAKAN	: LAIK ETIK
Surabaya, 15 Juni 2021	
Mengetahui Dekan FKH-Unair,  Prof. Dr. M. L. L. M. P. Drh. NIP. 196201161992032001	Ketua,  Dr. Nurdianto Triakoso, M.P. Drh. NIP. 196805051997021001

Lampiran 2. Statistik Penelitian

A. Berat badan tikus di awal dan akhir penelitian

Descriptives			Statistic	Std. Error
Berat badan sebelum (gram)	Mean		88.73	.786
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	87.13	
		Upper Bound	90.34	
	5% Trimmed Mean		88.54	
	Median		88.00	
	Variance		18.547	
	Std. Deviation		4.307	
	Minimum		83	
	Maximum		98	
	Range		15	
	Interquartile Range		7	
	Skewness		.595	.427
	Kurtosis		-.605	.833
	Mean		176.43	3.713
Berat badan sesudah (gram)	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	168.84	
		Upper Bound	184.03	
	5% Trimmed Mean		177.02	
	Median		181.00	
	Variance		413.564	
	Std. Deviation		20.336	
	Minimum		130	
	Maximum		209	
	Range		79	
	Interquartile Range		29	
	Skewness		-.552	.427
	Kurtosis		-.254	.833

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Berat badan sebelum (gram)	.134	30	.177	.927	30	.041
Berat badan sesudah (gram)	.184	30	.011	.954	30	.216

Mann-Whitney Test

		Ranks		
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Berat badan sebelum (gram)	Kontrol	15	15.73	236.00
	Musik	15	15.27	229.00
	Total	30		

Test Statistics^a

	Berat badan sebelum (gram)
Mann-Whitney U	109.000
Wilcoxon W	229.000
Z	-.146
Asymp. Sig. (2-tailed)	.884
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.902 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

T-Test

Group Statistics

	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Berat badan sesudah (gram)	Kontrol	15	175.87	24.130	6.230
	Musik	15	177.00	16.544	4.272

Independent Samples Test

		-test for Equality of Means				
		t	Df	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Berat badan sesudah (gram)	Equal variances assumed	-.150	28	.882	-16.607	14.341
	Equal variances not assumed	-.150	24.780	.882	-16.698	14.432

B. Kadar kortikosteron plasma
Kelompok = Kontrol

Descriptives^a

	Statistic	Std. Error
Mean	12.11833	.576233
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 10.88244 Upper Bound 13.35423	
5% Trimmed Mean	11.94898	
Median	11.48600	
Variance	4.981	
Std. Deviation	2.231739	
Minimum	9.802	
Maximum	17.483	
Range	7.681	
Interquartile Range	2.386	
Skewness	1.406	.580
Kurtosis	1.626	1.121

a. Kelompok = Kontrol

Tests of Normality^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar Kortikosteron (ng/ml)	.196	15	.126	.845	15	.015

a. Kelompok = Kontrol

b. Lilliefors Significance Correction

Kelompok = Musik

Descriptives^a

	Statistic	Std. Error
Mean	10.79580	.626884
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 9.45127 Upper Bound 12.14033	
5% Trimmed Mean	10.65961	
Median	10.44200	
Variance	5.895	
Std. Deviation	2.427911	
Minimum	7.175	
Maximum	16.868	
Range	9.693	
Interquartile Range	1.672	
Skewness	1.299	.580
Kurtosis	2.146	1.121

a. Kelompok = Musik

Tests of Normality^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar Kortikosteron (ng/ml)	.237	15	.023	.881	15	.049

a. Kelompok = Musik

b. Lilliefors Significance Correction

Mann-Whitney Test**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar Kortikosteron (ng/ml)	Kontrol	15	18.67	280.00
	Musik	15	12.33	185.00
	Total	30		

Test Statistics^a

	Kadar Kortikosteron (ng/ml)
Mann-Whitney U	65.000
Wilcoxon W	185.000
Z	-1.971
Asymp. Sig. (2-tailed)	.049
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.050 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

C. Kadar BDNF Hipokampus
Kelompok = Kontrol

Descriptives^a

		Statistic	Std. Error
Kadar BDNF (ng/ml)	Mean	1.58040	.110778
	95% Confidence Interval Lower Bound for Mean	1.34281	
	Upper Bound	1.81799	
	5% Trimmed Mean	1.60272	
	Median	1.64800	
	Variance	.184	
	Std. Deviation	.429040	
	Minimum	.623	
	Maximum	2.136	
	Range	1.513	
	Interquartile Range	.411	
	Skewness	-1.116	.580
	Kurtosis	1.290	1.121

a. Kelompok = Kontrol

Tests of Normality^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar BDNF (ng/ml)	.203	15	.098	.885	15	.056

a. Kelompok = Kontrol

b. Lilliefors Significance Correction

Kelompok = Musik

Descriptives^a

		Statistic	Std. Error
Kadar BDNF (ng/ml)	Mean	1.87407	.079003
	95% Confidence Interval Lower Bound for Mean	1.70462	
	Upper Bound	2.04351	
	5% Trimmed Mean	1.87996	
	Median	1.86600	
	Variance	.094	
	Std. Deviation	.305978	
	Minimum	1.300	
	Maximum	2.342	
	Range	1.042	
	Interquartile Range	.343	
	Skewness	-.273	.580
	Kurtosis	-.213	1.121

a. Kelompok = Musik

Tests of Normality^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar BDNF (ng/ml)	.109	15	.200*	.961	15	.715

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Kelompok = Musik

b. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		t	df	Sig. (2-tailed)
Kadar BDNF (ng/ml)	Equal variances assumed	-2.158	28	.040
	Equal variances not assumed	-2.158	25.314	.041
	assumed			

D. Kadar IGF-1 Hipokampus
Kelompok = Kontrol

Descriptives^a

		Statistic	Std. Error
Kadar IGF-1 (ng/ml)	Mean	104.39480	4.030069
	95% Confidence Interval Lower Bound for Mean	95.75116	
	Upper Bound	113.03844	
	5% Trimmed Mean	103.50822	
	Median	101.50800	
	Variance	243.622	
	Std. Deviation	15.608391	
	Minimum	86.064	
	Maximum	138.684	
	Range	52.620	
	Interquartile Range	21.516	
	Skewness	1.114	.580
	Kurtosis	.516	1.121

a. Kelompok = Kontrol

Tests of Normality^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar IGF-1 (ng/ml)	.192	15	.143	.884	15	.054

a. Kelompok = Kontrol

b. Lilliefors Significance Correction

Kelompok = Musik

Descriptives^a

		Statistic	Std. Error
Kadar IGF-1 (ng/ml)	Mean	96.28467	3.668057
	95% Confidence Interval Lower Bound for Mean	88.41747	
	Upper Bound	104.15187	
	5% Trimmed Mean	96.40141	
	Median	100.08200	
	Variance	201.820	
	Std. Deviation	14.206324	
	Minimum	71.997	
	Maximum	118.471	
	Range	46.474	
	Interquartile Range	20.624	
	Skewness	-.152	.580
	Kurtosis	-.997	1.121

a. Kelompok = Musik

Tests of Normality^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar IGF-1 (ng/ml)	.147	15	.200*	.962	15	.731

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Kelompok = Musik

b. Lilliefors Significance Correction

T-Test**Group Statistics**

	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Kadar IGF-1 (ng/ml)	Kontrol	15	104.39480	15.608391	4.030069
	Musik	15	96.28467	14.206324	3.668057

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means			
			t	df	Sig. (2-tailed)
Kadar IGF-1 (ng/ml)	Equal variances assumed		1.488	28	.148
	Equal variances not assumed		1.488	27.756	.148

E. Ketebalan Korteks Otak

Kelompok = Kontrol

Descriptives^a

		Statistic	Std. Error
Ketebalan Korteks (μm)	Mean	2810.66267	194.327399
	95% Confidence Interval for Mean		
	Lower Bound	2393.87185	
	Upper Bound	3227.45348	
	5% Trimmed Mean	2748.59907	
	Median	2705.89000	
	Variance	566447.067	
	Std. Deviation	752.626778	
	Minimum	1874.020	
	Maximum	4864.450	
	Range	2990.430	
	Interquartile Range	726.430	
	Skewness	1.427	.580
	Kurtosis	3.087	1.121

a. Kelompok = Kontrol

Tests of Normality^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Ketebalan Korteks (μm)	.176	15	.200*	.893	15	.074

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Kelompok = Kontrol

b. Lilliefors Significance Correction

Kelompok = Musik

Descriptives^a

		Statistic	Std. Error
Ketebalan Korteks (μm)	Mean	2430.24200	101.328608
	95% Confidence Interval for Mean		
	Lower Bound	2212.91375	
	Upper Bound	2647.57025	
	5% Trimmed Mean	2439.50833	
	Median	2419.42000	
	Variance	154012.303	
	Std. Deviation	392.444012	
	Minimum	1697.640	
	Maximum	2996.050	
	Range	1298.410	
	Interquartile Range	605.970	
	Skewness	-.188	.580
	Kurtosis	-.889	1.121

a. Kelompok = Musik

Tests of Normality^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Ketebalan Korteks (μm)	.125	15	.200*	.962	15	.733

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Kelompok = Musik

b. Lilliefors Significance Correction

T-Test**Group Statistics**

	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Ketebalan Korteks (μm)	Kontrol	15	2810.66267	752.626778	194.327399
	Musik	15	2430.24200	392.444012	101.328608

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		t	df	Sig. (2-tailed)
Ketebalan Korteks (μm)	Equal variances assumed	1.736	28	.094
	Equal variances not assumed	1.736	21.089	.097