

Laporan Hasil Penelitian

Pengaruh Paparan Musik Mozart Pranatal pada *Rattus norvegicus*:

HUBUNGAN EKSPRESI BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF),

MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN C1 (MTORC1) DAN KEPADATAN DENDRIT

DI CEREBRUM DAN CEREBELLUM RATTUS NORVEGICUS BARU LAHIR



Oleh :

Nareswari I.C.M., dr.

Pembimbing :

Dr. Hermanto Tri Joeuwono, dr., SpOG(K)*

Budi Wicaksono, dr., SpOG(K)*

Dr. Widjiati, drh. M.Si. **

DEPARTEMEN / SMF OBSTETRI DAN GINEKOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN *

DEPARTEMEN EMBRIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN **

UNIVERSITAS AIRLANGGA – RSUD DR. SOETOMO

SURABAYA

2016

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini, menyatakan bahwa penelitian akhir ini adalah hasil penelitian saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat penelitian yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk, telah saya nyatakan dengan benar di dalam tulisan dan daftar pustaka.



Surabaya, 15 Februari 2016

Yang membuat pernyataan



Nareswari I. Cininta M., dr.

NIM. 011080819

ABSTRAK

Tujuan: Penelitian stimulasi Mozart prenatal telah dilakukan dengan menilai beberapa parameter potensi kecerdasan. Penelitian ini bertujuan mengetahui perbedaan ekspresi *Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)*, *Mammalian Target of Rapamycin C1 (mTORC1)*, kepadatan dendrit dan mengetahui hubungannya pada *cerebrum* dan *cerebellum Rattus norvegicus* baru lahir setelah pemberian musik Mozart

Metode: Penelitian dilakukan dengan desain studi eksperimental *randomized post-test only control group*. Subjek penelitian adalah *Rattus norvegicus* betina sehat, hamil, diberi paparan musik Mozart 1 jam mulai kebuntingan hari ke-10 sampai lahir. Analisis ekspresi BDNF menggunakan kit imunohistokimia antibodi poliklonal ab20357, ekspresi mTORC1 menggunakan kit imunohistokimia antibodi poliklonal pSer2448 (Abcam; Massachusetts, Amerika Serikat), kepadatan dendrit menggunakan impregnasi perak pada *cerebrum* dan *cerebellum Rattus norvegicus* baru lahir. Lokasi penelitian di kandang hewan coba FKH Universitas Airlangga mulai Desember 2015 hingga Januari 2016. Penghitungan statistik menyesuaikan jenis data, *Independent T-test* untuk data berdistribusi normal, *Mann-Whitney U test* untuk data berdistribusi tidak normal. Uji korelasi dengan uji Pearson untuk data berdistribusi normal, uji Spearman untuk data berdistribusi tidak normal dengan $p < 0,05$ dinyatakan bermakna

Hasil: Ekspresi BDNF *cerebrum* kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan kontrol (Mean kontrol $2,27 \pm 1,41$ vs Perlakuan $7,44 \pm 2,09$, $p < 0,05$) Kepadatan dendrit kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan kontrol (Mean kontrol $4,42 \pm 2,04$ vs Perlakuan $6,67 \pm 1,23$, $p < 0,05$) Ekspresi mTORC1 kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan kontrol dengan perbedaan tidak signifikan (Mean kontrol $6,56 \pm 2,39$ vs Perlakuan $5,72 \pm 2,63$, $p > 0,05$) Didapatkan korelasi sedang, searah ekspresi BDNF dengan kepadatan dendrit *cerebrum* ($p = 0,004$) Ekspresi BDNF *cerebellum* kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan kontrol (Median kontrol 1 vs Perlakuan 8, $p < 0,05$) Kepadatan dendrit kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan kontrol (Mean kontrol $3,34 \pm 1,94$ vs Perlakuan $7,91 \pm 2,45$, $p < 0,05$) Ekspresi mTORC1 kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan kontrol dengan perbedaan tidak signifikan (Median kontrol 8 vs Perlakuan 6, $p > 0,05$) Didapatkan korelasi kuat, searah ekspresi BDNF dengan kepadatan dendrit *cerebellum* ($p = 0,00$)

Kesimpulan: Paparan musik Mozart pranatal menyebabkan ekspresi BDNF dan kepadatan dendrit otak lebih tinggi dibandingkan kontrol. Didapatkan korelasi antara ekspresi BDNF dan kepadatan dendrit

Kata Kunci : Musik Mozart pranatal, *Rattus norvegicus*, BDNF, mTORC1, dendrit

ABSTRACT

Aims:Studies about Mozart music exposure prenatally have been done to examine intelligence potential parameters.This study aimed to analyze the difference and correlation between Brain Derived Neurotrophic Factor(BDNF),Mammalian Target of Rapamycin C1(mTORC1)expression,dendritic density in cerebrum and cerebellum of *Rattus norvegicus* offspring after Mozart music exposure

Method:This research was an experimental study randomized post test only control group design.Study subjects were healthy pregnant female *Rattus norvegicus* exposed with Mozart music since gestation day-10 until delivery.Analysis of BDNF expression using immunohistochemistry polyclonal antibody ab203573 kit,mTORC1 using polyclonal antibody pSer2448 kit(Abcam;Massachusetts,USA),dendritic density using silver impregnation in *cerebrum* and *cerebellum* of *Rattus norvegicus* offsprings.Research was conducted at animal laboratory,Veterinary faculty,Airlangga University since December 2015 until January 2016.Statistical analysis according to data type,Independent T-test for normal distribution data,Mann-Whitney U test for abnormal distribution data.Correlation test with Pearson test for normal distribution data,Spearman test for abnormal distribution data with $p<0,05$ is significant

Result:BDNF expression in cerebrum of treatment group was higher than control(Mean control 2.27 ± 1.41 vs Treatment 7.44 ± 2.09 , $p<0.05$)Dendrite density in treatment group was higher than control(Mean control 4.42 ± 2.04 vs Treatment 6.67 ± 1.23 , $p<0.05$)mTORC1 expression in treatment group was lower than control but not significant(Mean control 6.56 ± 2.39 vs Treatment 5.72 ± 2.63 , $p>0.05$)We obtained medium strength correlation between BDNF expression with dendrite density($p=0.004$)Cerebellum BDNF expression in treatment group was higher than control(Median control 1 vs Treatment 8, $p<0.05$)Dendrite density in treatment group was higher than control(Mean control 3.34 ± 1.94 vs Treatment 7.91 ± 2.45 , $p < 0.05$)mTORC1 expression in treatment group was lower than control but not significant(Median control 8 vs Treatment 6, $p> 0.05$)We obtained strong correlation between BDNF expression with dendrite density($p=0.00$)

Conclusion: The prenatal Mozart music exposure caused brain BDNF expression and dendritic density increase.There was a correlation between BDNF expression and dendritic density

Keyword:Prenatal Mozart music,*Rattus norvegicus*,BDNF,mTORC1,dendrite

KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah saya panjatkan kehadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat, karunia-Nya dan terima kasih kepada Nabi Muhammad SAW sebagai Rosul-Nya yang telah membimbing saya selama ini sehingga saya dapat menyelesaikan laporan penelitian dengan judul "**Pengaruh paparan Musik Mozart Pranatal pada *Rattus norvegicus*: Hubungan ekspresi Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Mammalian Target of Rapamycin c1 (mTORC1) dan Kepadatan Dendrit di cerebrum dan cerebellum Rattus norvegicus baru lahir**" yang merupakan salah satu tugas akhir dalam menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Pada kesempatan ini, perkenankan saya menyampaikan ucapan terima kasih serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Dr. Hermanto Tri Joewono, dr., SpOG(K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan sekaligus sebagai pembimbing dalam penelitian ini, atas segala nasihat serta bimbingan selama saya membuat penelitian ini serta mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
2. **Budi Wicaksono, dr., SpOG(K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan sekaligus sebagai pembimbing dalam penelitian

ini, atas segala nasihat serta bimbingan selama saya membuat penelitian ini serta mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

3. **Dr. Widjiati, drh.,M.Si.,** Staff pengajar Departemen EmbriologiFakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga sekaligus pembimbing dalam penelitian ini. Terima kasih atas segala ilmu, nasihat, dorongan, bimbingan, motivasi, teladan dan petunjuk selama saya menjalani penelitian ini.
4. **Prof. DR. Mohammad Nasih, SE., MT.Ak., CMA.,** selaku Rektor Universitas Airlangga dan **Prof. DR. Fasich, drs., Apt.,** selaku mantan Rektor Universitas Airlangga, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Departemen/SMF Obstetri dan GinekologiFakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya
5. **Prof. Dr. dr. Soetojo, Sp.U.,**selakuDekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabayadan**Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., MSc, SpPD, KEMD, FINASIM,** selaku mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabayaatas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menempuh program pendidikan dokter spesialis di Departemen/SMF Obstetri dan GinekologiFakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya
6. **Harsono, dr.,** selaku plt Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan **Dodo Anondo, dr., MPH**selaku mantan Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menempuh program pendidikan dokter spesialis di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

7. **Dr. H. Hendy Hendarto, dr., SpOG(K)**, Ketua Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
8. **Prof. R. Prayitno Prabowo, dr., SpOG(K)**, guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat, motivasi, teladan, rekomendasi serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
9. **Prof. H. Muh. Dikman Angsar, dr., SpOG(K)**, guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
10. **Prof. H. Lila Dewata Azinar, dr., SpOG(K)**, guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat, panutan serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
11. **Prof. Dr. Samsulhadi, dr., SpOG(K)**, guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan khususnya selama saya menyelesaikan penelitian ini dan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

12. **Prof. Dr. H. Agus Abadi, dr., SpOG(K) (Alm)**, guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
13. **Prof. H. Suhatno, dr., SpOG(K)**, guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat, dorongan serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
14. **Prof. Soehartono DS, dr., SpOG(K)**, guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
15. **Prof. H. Heru Santoso, dr., SpOG(K)**, guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
16. **Dr. Poedji Rochjati, dr., SpOG(K)**, staf senior Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
17. **Nadir Abdullah, dr., SpOG(K)**, staf senior Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr.

Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

18. **Sunjoto, dr., SpOG(K)**, staf senior Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
19. **Prof. Dr. Erry Gumilar Dachlan, dr., SpOG(K)**, guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat, dorongan, bimbingan, motivasi, teladan dan petunjuk selama saya menjalani program pendidikan dokter spesialis.
20. **Dr. Poedjo Hartono, dr., SpOG(K)**, staf senior Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat, rekomendasi serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
21. **Hari Paraton, dr., SpOG(K)**, Kepala Divisi Uroginekologi Rekonstruksi dan staf senior Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat, rekomendasi serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
22. **Bangun Trapsila Purwaka, dr., SpOG(K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu,

nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

23. **Bambang Trijanto, dr., SpOG(K)**, Kepala Divisi Obstetri Sosial dan staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
24. **Dr. Adityawarman, dr., SpOG(K)**, Sekretaris Departemen dan staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
25. **Baksono Winardi, dr., SpOG(K)**, staf senior Ilmu Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
26. **Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG(K)**, Wakil Dekan II danguru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis
27. **Relly Yanuari Primariawan, dr., SpOG(K)**, Koordinator Pelayanan Penderita dan Kepala Divisi Fertilitas, Endokrinologi, dan Reproduksi Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu,

nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

28. **Dr. Agus Sulistyono, dr., SpOG(K)**, ketua Program Studi danstaf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan GinekologiFakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
29. **Wita Saraswati, dr., SpOG(K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan GinekologiFakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
30. **Dr. Brahmana Askandar T., dr., SpOG(K)**, Koordinator Penelitian dan Pengembangan,Kepala Divisi Onkologi dan staf pengajarDepartemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
31. **Sri Ratna Dwiningsih, dr., SpOG(K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan GinekologiFakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
32. **Ashon Sa'adi, dr., SpOG(K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan GinekologiFakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

33. **Indra Yuliati, dr., SpOG(K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan GinekologiFakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
34. **Gatut Hardianto, dr.,SpOG(K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan GinekologiFakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
35. **Dr. Budi Prasetyo, dr., SpOG(K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan GinekologiFakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
36. **Dr. Ernawati, dr., SpOG(K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan GinekologiFakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
37. **Eighty Mardiyan, dr., SpOG(K)**, Sekretaris Program Studi dan staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan GinekologiFakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan sekaligus sebagai pembimbing dalam penelitian ini, atas segala nasihat serta bimbingan selama saya membuat penelitian ini serta mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
38. **Jimmy Yanuar Annas, dr., SpOG(K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan GinekologiFakultas Kedokteran Universitas Airlangga –

RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

39. **M. Ardian Cahya Laksana, dr., SpOG, M.Kesstaf** pengajar Departemen/SMF Obstetri dan GinekologiFakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
40. **Primandono Perbowo, dr., SpOG,** staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan GinekologiFakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
41. **Budi Wicaksono, dr., SpOG(K),** staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga- RSUD Dr. Soetomo, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
42. **Pungky Mulawardana, dr., SpOG,** staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga- RSUD Dr. Soetomo, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
43. **M. Ilham Aldika Akbar, dr., SpOG,** staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan GinekologiFakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
44. **Hari Nugroho, dr., SpOG,** staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan GinekologiFakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr.

Soetomo Surabaya, atas segala nasihat ilmu, serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

45. **Azami Denas Azinar, dr., SpOG**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan GinekologiFakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
46. **Muhammad Yusuf, dr., SpOG**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan GinekologiFakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
47. **Seluruh rekan sejawat peserta PPDS-1** Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo atas segala bantuan dan kerjasama yang baik selama saya mengikuti pendidikan dokter spesialis.
48. **Seluruh karyawan dan karyawati (paramedis maupun non paramedis)**Departemen/SMF Obstetri dan GinekologiFakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr.Soetomo atas segala bantuan dan kerjasamanya selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
49. **Seluruh penderita dan keluarganya** yang pernah dirawat di RSUD Dr.Soetomo khususnya Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologiatas kesempatan merawat, memberikan pengobatan dan tindakan serta sebagai guru atas ilmu yang diberikan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

Rasa hormat, penghargaan dan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua saya tercinta, **Bapak Marsianto, dr., SpOG(K)** dan **Ibu Novia Tianora Nauman Mangktuo Ameh, dr.** sebagai orang tua dan guru terbaik atas segala motivasi, nasihat, kesabaran, doa restu dan bimbingannya, dalam menyelesaikan pendidikan spesialis ini.

Kepada seluruh sahabat saya, khususnya teman seangkatan saya: Rozi Aryananda, dr., Yulisa Ani, dr., Rachmi, dr., SpOG, Ni Ketut Anny, dr., Noorma Hanifah, dr., Bagus Mukti, dr., Nasrul Wahdi, dr., Sandy Irwanto, dr., Gusti, dr., dan sahabat-sahabat saya Birama Roby, dr., Dibya Arfianda, dr., Ratriana Via, dr., Salmon Charles, dr., Ardi Eko, dr., dan seluruh rekan-rekan lain yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang sangat berjasa sertatelah senantiasa memberikan dukungan, semangat, bantuan dan kerjasama yang diberikan selama saya mengikuti pendidikan spesialis ini.

Kami berharap hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat dan dapat digunakan sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya. Akhirnya, perkenankan kami menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya atas segala tingkah laku dan sikap kami yang kurang berkenan selama menempuh pendidikan doker spesialis ini. Semoga Allah SWT senantiasa membalas segala budi baik yang telah diberikan kepada kami dan menjadikan ilmu yang kami peroleh menjadi ilmu yang bermanfaat bagi sekitar. Amin.

Surabaya, Februari 2016

Peneliti

Nareswari I. Cininta M., dr.

DAFTAR ISI

	Hal
Daftar Isi	i
Daftar Gambar	iv
Daftar Tabel.....	v
Daftar Singkatan.....	vi
Bab 1 Pendahuluan	1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah.	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Manfaat Penelitian	6
Bab 2 Tinjauan Pustaka	7
2.1. Pertumbuhan dan Perkembangan Otak	7
2.1.1. Pertumbuhan Otak <i>Gross Level</i>	7
2.1.2. Pertumbuhan Otak <i>Micro level</i>	8
2.1.3. Pertumbuhan Otak Secara Seluler.....	9
2.2. Otak dan Sistem Saraf.....	13
2.2.1. Neuron.....	15
2.2.2. Dendrit.....	18
2.3. Sinaptogenesis.....	26
2.3.1 Peran dendrit pada sinaptogenesis.....	27
2.3.2 Peran BDNF pada Sinaptogenesis melalui mTORC1.....	28
2.4. Telinga dan Pendengaran	31

2.4.1.	Anatomi Telinga	31
2.4.2.	Perkembangan Organ Pendengaran Janin	32
2.4.3.	Fisika Telinga dan Pendengaran	34
2.5.	<i>Brain-Derived Neurotropic Factor (BDNF)</i>	35
2.6.	<i>Mammalian Target of Rapamycin C1 (mTORC1)</i>	48
2.7.	Kecerdasan	50
2.8.	Stimulasi Pranatal	52
2.8.1.	Stimulasi Auditori Terhadap BDNF.....	52
2.8.2.	Stimulasi Musik Mozart dan Kecerdasan.....	53
Bab 3	Kerangka Teori, Kerangka Konseptual dan Hipotesis.....	60
3.1.	Kerangka Teori.....	60
3.2.	Kerangka Konsep.....	62
3.3	Hipotesis	63
Bab 4	Metode Penelitian	64
4.1.	Desain Penelitian	64
4.2.	Waktu dan Tempat Penelitian.....	65
4.2.1	Waktu Penelitian	65
4.2.2.	Tempat Penelitian	65
4.3.	Sampel Penelitian	56
4.3.1.	Sampel	66
4.3.2.	Besar Sampel	66
4.4.	Kriteria Subyek Penelitian	67
4.5.	Variabel Penelitian	68
4.6.	Definisi Operasional	68

4.7.	Instrumen Penelitian	74
4.8.	Prosedur Penelitian	74
4.8.1.	Bahan Penelitian	74
4.8.1.1.	Bahan untuk Pemeriksaan Pengecatan Golgi Cox.....	73
4.8.1.2.	Bahan Pemeriksaan Imunohistokimia (BDNF,mTORC1)	74
4.8.2.	Prosedur Pengambilan Sampel.....	75
4.8.3.	Cara Kerja	76
4.8.4.	Alur Penelitian	77
4.9.	Pengelolaan Data	78
4.10.	Kelayakan Etik	78
Bab 5	Hasil Penelitian.....	79
5.1	Analisis karakteristik subyek penelitian.....	80
5.2	Analisis hasil penelitian pada cerebrum.....	81
5.3	Analisis hasil penelitian pada cerebellum.....	84
Bab 6	Pembahasan.....	87
Bab7	Kesimpulan dan Saran.....	98
Daftar Pustaka	100
Lampiran	107

DAFTAR GAMBAR

	Hal	
Gambar 2.1	Skema Perkembangan Otak dalam rahim.....	12
Gambar 2.2	Waktu terjadinya multiplikasi sel pada tubuh manusia.....	13
Gambar 2.3	Skema sirkuit <i>Cerebrocerebellar</i>	14
Gambar 2.4	Gambaran PET <i>scan</i> pada <i>cerebellum</i> dan <i>cerebrum</i> saat melakukan uji kognitif.....	15
Gambar 2.5	Gambar skematis lapisan korteks serebri dan tipe neuron.....	17
Gambar 2.6	Gambaran skematik neuron beserta dendrit.....	19
Gambar 2.7	Bentuk arborisasi dendrit.....	20
Gambar 2.8	Gambar mikroskopik alektron <i>spine</i> dendrit.....	23
Gambar 2.9	Skema mekanisme BDNF mempertahankan plastisitas neuron.....	25
Gambar 2.10	Pembentukan sinaps eksitatorik.....	28
Gambar 2.11	Pengaruh BDNF terhadap dendrit.....	29
Gambar 2.12	BDNF menstimulasi pensinyalan ERK.....	30
Gambar 2.13	Aktivasi mTORC1.....	31
Gambar 2.14	Perkembangan Telinga Luar	33
Gambar 2.15	Skema Sederhana Organ Korti yang Memperlihatkan Sel - Sel Rambut dan Serabut Saraf.....	35
Gambar 2.16	Sekresi BDNF.....	38
Gambar 2.17	Interaksi Neurotrophin-receptor.....	41
Gambar 2.18	Interaksi Trk dengan p75.....	42
Gambar 2.19	BDNF dan transduksi sinyal pada sel neuron.....	44
Gambar 2.20	Skema aktivasi mTORC1.....	49
Gambar 2.21	Konsep Pengembangan Potensi Biopsikososial Janin.....	51
Gambar 2.22	Stimulasi auditori terhadap transduksi sinyal pada neuron.....	52
Gambar 2.23	Pola gelombang musik Mozart serupa dengan gelombang otak.....	57
Gambar 2.24	Skala Intelegensi pada Usia 6 Tahun (Weschler)	58
Gambar 2.25	Sub-tes Skala Intelegensi pada Usia 6 Tahun (Weschler)	58
Gambar 5.1	Hubungan ekspresi BDNF dengan kepadatan dendrit di <i>cerebrum</i>	83
Gambar 5.2	Grafik hubungan ekspresi BDNF dengan kepadatan dendrit di <i>cerebellum</i> ,,,,	88
Gambar 6.1	Hubungan ekspresi BDNF dengan kepadatan dendrit di <i>cerebrum</i>	91
Gambar 6.2	Grafik hubungan ekspresi BDNF dengan kepadatan dendrit di <i>cerebellum</i>	92
Gambar 6.3	Ekspresi BDNF pada sel-sel neuron.....	93
Gambar 6.5	Perbedaan <i>dendritic spine density</i> (panah) antara kelompok kontrol (A) dan kelompok perlakuan (B)	95

DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 2.1 Berbagai macam bentuk dendrit pada bagian sinaptik.....	22
Tabel 5.1 Rata-rata berat badan induk dan anak <i>Rattus norvegicus</i> pada kelompok kontrol dan perlakuan.....	80
Tabel 5.2 Rerata dan median ekspresi BDNF, mTORC1, kepadatan dendrit pada <i>Cerebrum</i> dan hasil <i>Independent T-test</i>	81
Tabel 5.3 Hasil uji korelasi Pearson pada ekspresi BDNF dan kepadatan dendrit di <i>Cerebrum</i>	82
Tabel 5.4 Hasil uji korelasi Pearson pada ekspresi BDNF dan mTORC1 di <i>Cerebrum</i>	82
Tabel 5.5 Hasil uji korelasi Pearson pada ekspresi mTORC1 dan kepadatan dendrit di <i>Cerebrum</i>	82
Tabel 5.6 Rerata dan median ekspresi BDNF, mTORC1, kepadatan Dendrit pada <i>Cerebellum</i>	84
Tabel 5.7 Hasil uji korelasi Pearson pada ekspresi BDNF dan kepadatan dendrit di <i>Cerebellum</i>	85
Tabel 5.8 Hasil uji korelasi Spearman pada ekspresi BDNF dan mTORC1 di <i>Cerebellum</i>	85
Tabel 5.9 Hasil uji korelasi Pearson pada ekspresi mTORC1 dan kepadatan dendrit di <i>Cerebellum</i>	85
Tabel 6.1 Rata-rata berat badan induk dan anak <i>Rattus norvegicus</i> pada kelompok kontrol dan perlakuan.....	89

DAFTAR SINGKATAN

AMP	: <i>Adenosine Mono Phosphate</i>
AMPA	: <i>α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i>
AMPK	: <i>5'-AMP Activated Protein Kinase</i>
ATP	: <i>Adenosine Tri Phosphate</i>
BDNF	: <i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
CaBP	: <i>Calcium Binding Protein</i>
CLAMS	: <i>Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale</i>
CPEB	: <i>Cytoplasmic Polyadenylation Element-Binding protein</i>
CREB	: <i>cAMP Response Element Binding</i>
DAG	: <i>Diacylglycerol</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
ERK	: <i>Extracellular response kinase</i>
FADD	: <i>Fas-Associated protein with Death Domain</i>
FHR	: <i>Fetal Heart Rate</i>
Gab-1	: <i>Grb2 dengan Grb2-associated binder-1</i>
Grb-2	: <i>Growth factor receptor-bound protein 2</i>
HCG	: <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
HFS	: <i>High Frequency Stimulation</i>
IL-2	: <i>Interleukin-2</i>
IP3	: <i>inositol trifosfat</i>
IQ	: <i>Intelligence Quotient</i>
JNK	: <i>c-Jun N-Terminal Kinase</i>

MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MTORC1	: <i>Mammalian Target of Rapamycin C1</i>
NGF	: <i>Nerve Growth Factor</i>
NMDA	: <i>N-Methyl D-Aspartate</i>
NT	: <i>Neurothropin</i>
p70S6k	: <i>p70 ribosomal S6 protein kinase</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide-3 Kinase</i>
PKA	: protein kinase A
PKC	: protein kinase C
PMSG	: <i>Pregnant Mare Serum Gonadotropin</i>
PSD	: <i>Post-synaptic Density</i>
RNA	: <i>Ribo Nucleic Acid</i>
SAPK	: <i>Stress Activated Protein Kinase</i>
SCN	: <i>Supra Chiasmatic Nucleus</i>
Src	: <i>Src Homology 2 domain-Containing adapter protein</i>
SSP	: Sistem Saraf Pusat
TNF	: <i>Tumor Necroting Factor</i>
TNFR	: <i>Tumor Necroting Factor Receptor</i>
TRADD	: <i>TNFRSF1A-Associated Via Death Domain</i>
Trk	: <i>Tropomyosin related kinase</i>