

**PENGARUH FREKUENSI PAPARAN STRESOR CAHAYA SAAT KEBUNTINGAN  
TERHADAP JUMLAH DENDRIT DAN EKSPRESI mTORC1 OTAK MENCIT  
(*Mus musculus*) BARU LAHIR**

Dwi Puji Wijayanti\*, Hermanto Tri Joewono\*\*, Widjiati\*\*\*

**ABSTRAK**

**Latar Belakang :** Pada stres prenatal akan memicu peningkatan kadar CRH dan kortisol maternal. ini akan meningkatkan jumlah CRH dan kortisol pada janin dan menurunkan ekspresi  $11\beta$ -HSD2 di plasenta. Meningkatnya kadar CRH akan meningkatkan aktifitas glukokortikoid yang akan menurunkan *Growth Factors*, juga akan mempengaruhi ekspresi mTORC1 sebagai mekanisme pertahanan sel. GH, dan IGF-1 sedangkan menurunnya ekspresi  $11\beta$ -HSD2 pada akhirnya akan menyebabkan perkembangan organ yang tak seimbang. **Tujuan.** Untuk mengetahui pengaruh frekuensi paparan stresor cahaya selama kebuntingan terhadap jumlah dendrit dan ekspresi mTORC1 anak mencit (*Mus musculus*).

**Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen dengan *post test only group design*. Jumlah dendrit diukur dengan Golgy Cox hasil rerata jumlah dendrit dalam 5x lapangan pandang. Ekspresi mTORC1 diukur dengan indeks skala *Remelle*. Analisis data menggunakan uji *Post Hoc* dengan tingkat kemaknaan 95% (0,05).

**Hasil :** Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan rerata jumlah dendrit yang signifikan antara kelompok kontrol (22.30) dan kelompok perlakuan 2 (7.55) lebih rendah. Hal yang serupa juga didapatkan pada ekspresi mTORC1. Terdapat perbedaan yang berarti pada ekspresi mTORC1. kelompok kontrol (1.14) dan kelompok perlakuan 2 (4.28) lebih tinggi. Selain itu, didapatkan juga hubungan ( $p < 0,05$ ) antara jumlah sel dendrit dan ekspresi mTORC1 otak anak mencit baru lahir dengan menggunakan korelasi Pearson. Hasil uji korelasi Pearson didapatkan nilai signifikansi 0,068 dengan  $p < 0,05$  dan nilai korelasi 0,338 dengan arah korelasi negative

**Kesimpulan :** Jumlah dendrit pada kelompok perlakuan 1 dan 2 lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol, sedangkan ekspresi mTORC1 pada kelompok perlakuan 1 dan 2 lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol.

**Kata Kunci :** Stresor cahaya, jumlah dendrit, ekspresi mTORC1

***THE EFFECT OF LIGHT STRESSOR FREQUENCY DURING PREGNANCY TO  
DENDRITIC NUMBER AND mTORC1 EXPRESSION OF MUS MUSCULUS  
OFFSPRINGS***

Dwi Puji Wijayanti\*, Hermanto Tri Joewono\*\*, Widjiati\*\*\*

**ABSTRACT**

**Background.** Prenatal stress will increase maternal CRH and Cortisol that will affected fetal CRH and Cortisol and decrease  $11\beta$ -HSD2 expression at placenta. This will increase glucocorticoids activities that will decrease growth factors, will also affect the expression of mTORC1 as a defense mechanism cells. GH, and IGF-1 while the decrease expression of  $11\beta$ -HSD2 will generate impaired organ development. **Purpose.** To determine the effects of light stressor frequency during pregnancy to the number of dendrit and of mTORC1 expression mice (*Mus musculus*) offspring.

**Method.** This study was an experimental study with post test only group design. The number of dendrit was measured by the average number of dendrit results in a 5x field of view.

*mTORC1* expression was measured by an index scale Remelle. Analysis of the data using Post Hoc test with 95% level of confidence.

**Results.** The results showed the differences between the mean number of dendrit significantly between the control group (22.30) and the treatment group 2 (7.55). A similar trend is also found in the *mTORC1* expression. There is a significant difference in *mTORC1* expression of the control group (1.14) and the treatment group 2 (4.28). In addition, also found a relationship ( $p < 0.05$ ) between the number of dendrit and *mTORC1* expression of the child's brain of newborn mice by using Pearson correlation. Pearson correlation test results obtained significance value of 0.068 with  $p < 0.05$  and 0.338 with a correlation value toward a negative correlation.

**Keywords:** dendrite, *mTORC1* expression, HE, GOLGI COX

## PENDAHULUAN

Kualitas Sumber Daya Manusia (SDM) menentukan kemajuan sebuah negara karena kecerdasan merupakan salah satu modal dasarnya. Hal ini sangat ditentukan oleh pertumbuhan dan perkembangan sejak dini (Hidayat, 2000). Pemikiran yang negatif dan perasaan takut selalu menjadi akar penyebab reaksi stres. Ibu yang mengalami stres selama hamil mempengaruhi perkembangan fisiologis dan psikologis bayi. Ibu hamil yang selalu berpikiran sehat dan positif membantu pembentukan janin, penyembuhan internal, dan memberikan nutrisi kesehatan bayi. Semua yang dipikirkan ibu akan tersalurkan melalui hormon saraf ke bayi dan stres ekstrim yang tidak berkesudahan menyebabkan kelahiran premature, berat badan rendah, hiperaktif, dan mudah marah. Stres masa prenatal mengaktifkan *Hypothalamic Pituitary Adrenal* (HPA) aksis yang meningkatkan sirkulasi *Corticotrophine Releasing Hormone* (CRH) dan glukokortikoid (kortisol) maternal (Pieter, 2010; Chairil *et al.*)

Glukokortikoid yang meningkat pada saat terjadi stres maternal akan menyebabkan perubahan pada aktifitas HPA aksis janin, termasuk juga reseptor glukokortikoid di hipokampus. Prenatal stres juga menurunkan proliferasi sel dan neurogenesis yang disebabkan oleh kadar glukokortikoid yang meningkat dalam *dentate gyrus* hipokampus. Studi dengan hewan coba dilakukan pemaparan stresor yang berupa immobilisasi dan cahaya

terang 300-400 lux pada silinder transparan berdiameter 3,5 cm dan panjang 10 cm, selama 45 menit, 3 kali sehari, pada usia kebuntingan 10-15 hari yang diharapkan dapat memberikan dampak stres baik secara fisik maupun psikologis (Chairil *et al.*, 2010; Weinstock, 2008; Diz-Chavez, *et al.*, 2012)

Faktor neurotropik seperti *Neurotrophic Growth Factor*, BDNF, *Glial Cell Derived Neurotrophic Factor* (GDNF), IGF-1 aktifasi jalur P13K-Akt / MAPK-ERK/*mTORC1* akan mengaktifkan signaling PI3-K dengan *mTORC1*. Keutamaan *mTORC1* berperan dalam pertumbuhan dan maturasi dendrite (Jaworski, 2005., Takai, 2014). Penghambatan *mTORC1* oleh Rapamycin terbukti mengurangi jumlah dan kompleksitas percabangan dendrit (Jaworski, 2005., Ji, 2005., Mahmoud)

Dengan masih terbatasnya berbagai fakta tentang pengaruh stress cahaya pada otak janin hewan coba khususnya pada jumlah Dendrit dan Ekspresi *mTORC1* maka peneliti bermaksud melihat tentang pengaruh dari frekuensi paparan stresor cahaya terhadap jumlah dendrit dan ekspresi *mTORC1* di korteks cerebri mencit (*Mus musculus*) baru lahir, serta sebagai acuan penelitian-penelitian selanjutnya tentang pengaruh stres saat kebuntingan terhadap perkembangan otak pada hewan coba.

## BAHAN DAN METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen *post test only with control group design*, sampel dipilih dengan teknik random sampling sebanyak 30 sampel dan dibagi menjadi 3 kelompok: 1 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan. Hewan coba yang digunakan adalah mencit betina galur Balb/c, usia 10 – 12 minggu, berat badan 20 – 25 gram, jumlah anak dari masing – masing induk 6 – 10 ekor. Mencit dieksklusikan apabila mencit melahirkan sebelum perlakuan selesai, mencit mati ataupun sakit selama perlakuan.

Mencit betina (dara) dilakukan adaptasi lingkungan selama 7 hari. Hari ke- 8 dilakukan *penyuntikan* PMSG dengan dosis 5IU / ekor dan dilakukan penyuntikan hCG pada hari ke 10 dengan dosis 5IU/ ekor kemudian dikawinkan dengan mencit jantan umur 12 minggu, dan dievaluasi adanya *copulatory plug* sebagai tanda mencit bunting. Paparan stresor cahaya diberikan pada kebuntingan hari ke-6 sampai ke-16 menggunakan cahaya terang 300 – 400 lux yang dilakukan konversi *lux* terhadap *Watt* (Meyer-Arendt, 1968) dengan asumsi panjang gelombang cahaya tetap 555 nm dan jarak lampu 40 cm, didapatkan besaran 300-400 lux pada lampu LED berkekuatan 4 *Watt*. Kelompok perlakuan 1 diberikan paparan stresor cahaya 1x sehari selama 45 menit setiap pagi dan kelompok perlakuan 2 diberikan 2x sehari selama 45 menit setiap pagi dan sore.

Pemilihan 3 anak mencit dengan bobot terberat, tengah, dan teringan, pada tiap induk, pemilihan dilakukan di hari yang sama saat dilahirkan dan dilakukan dekapitasi. Jumlah dendrit dilihat dengan teknik Golgi Cox dan dihitung pada 5x lapangan pandang dengan pembesaran 400x menggunakan mikroskop cahaya. Ekspresi mTORC1 dilihat dengan teknik imunohistokimia menggunakan antibodi poliklonal pSer2448 dan dihitung menggunakan indeks skala *Remelle* (IRS) yang hasilnya merupakan nilai rata – rata

IRS pada pengamatan 5x lapangan pandang, pembesaran 400x menggunakan mikroskop cahaya. Penelitian dilakukan di Laboratorium Hewan Coba dan Patologi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya pada bulan Mei – Juli 2016.

Data yang diperoleh akan diuji normalitas data dengan uji *Saphiro – Wilk*. Uji analisis *Kruskal – Wallis* digunakan apabila sebaran data tidak normal dan uji *analisis One Way Anova* untuk sebaran data yang normal. Kedua uji tersebut untuk mengetahui ada atau tidaknya pengaruh frekuensi paparan stresor cahaya pada mencit bunting terhadap jumlah dendrit dan ekspresi mTORC1 pada korteks serebri otak mencit baru lahir kemudian dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*. Hubungan antar variabel dapat diketahui dengan melakukan uji korelasi *Pearson* bila pasangan data normal atau uji korelasi *Pearson* bila pasangan data tidak normal.

## HASIL

Hasil penelitian tidak ada induk mencit yang mengalami kelahiran preterm, abortus, maupun kematian. Penimbangan anak mencit dilakukan segera begitu anak mencit lahir dan dikorbakan. Langkah selanjutnya dipilih 3 anak mencit baru lahir dengan bobot terberat, tengah, dan teringan dan setelah itu segera dilakukan dekapitasi.

Rerata dendrit pada kelompok perlakuan 2 paling rendah yaitu sebesar 1 sel per 5x lapangan pandang dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan 1, sehingga semakin besar frekuensi paparan stresor cahaya yang diberikan jumlah dendrit semakin rendah.

Hasil uji normalitas dengan uji *Saphiro – Wilk* didapatkan sebaran data tidak normal ( $p < 0,05$ ). Analisis selanjutnya menggunakan uji *Kruskal – Wallis* didapatkan hasil signifikansi 0,003 dengan  $p < 0,05$  yang berarti ada perbedaan jumlah dendrit antar dua kelompok. Perbedaan jumlah dendrite antar kelompok dapat diketahui dengan analisis *Post Hoc* yaitu

uji *Mann – Whitney* yang ditunjukkan pada tabel 2.

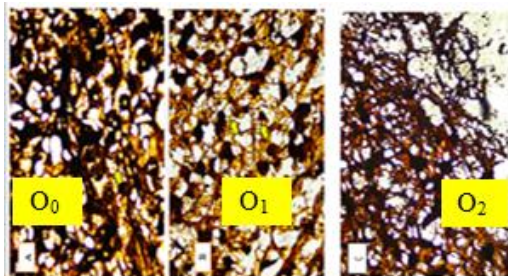
Tabel 2 menunjukkan hasil uji *Mann – Whitney* ada perbedaan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dengan nilai signifikan  $p < 0,05$  yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna. Perbedaan paling bermakna ditunjukkan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 2 dengan nilai signifikansi paling rendah dibanding antar kelompok lain.

**Tabel 1.** Rerata Jumlah dendrit di korteks cerebri pada anak menci

Kelompok	Rerata skor dendrit per 5x lapangan pandang
Kontrol	22.30
Perlakuan 1	16.65
Perlakuan 2	7.55

**Tabel 2.** Hasil uji Mann-Whitney pada jumlah dendrit tiap kelompok

Kelompok		Uji beda	
		Sig.	Arti
Kontrol	Perlakuan 1	0,028	Berbeda
Kontrol	Perlakuan 2	0,000	Berbeda
Perlakuan 1	Perlakuan 2	0,016	Berbeda



**Gambar 2.** Slide otak anak menci pada kelompok kontrol (A). Perbedaan pada kelompok perlakuan (B dan C) dendrit dimana *dendritic spine density* (anak panah) merupakan jumlah semua duri dendrit yang ditemukan pada area sepanjang 10  $\mu$ m pengolah gambar *Nikon H600L 1000x*, camera DS Fi2 300 megapixel dan *software Nikon Image System*.

Pengukuran ekspresi mTORC1 data setiap sampel dinilai secara semi kuantitatif menurut metode *Remmele* yang sudah

dimodifikasi. Tabel 3 di bawah ini menunjukkan rerata skor ekspresi mTORC1 di korteks cerebri hasil pengamatan pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Tabel 3 didapatkan rerata skor ekspresi mTORC1 pada kelompok perlakuan 2 paling tinggi yaitu sebesar 4.28 per 5x lapangan pandang dibandingkan dengan kelompok lainnya, ekspresi mTORC1 lebih tinggi pada kelompok yang diberikan paparan stresor cahaya dengan frekuensi yang lebih banyak. Sebaran rerata ekspresi mTORC1 dapat dilihat pada gambar 3 dan hasil pengamatan dapat dilihat pada gambar 4.

Distribusi data normal atau tidak pada ekspresi mTORC1 dapat diketahui dengan melakukan uji *Saphiro - Wilk* (sampel kurang dari 50). Hasil uji *Saphiro - Wilk* didapatkan tingkat signifikansi 0,068 dengan  $p > 0,05$  yang berarti distribusi data normal. Analisis selanjutnya yang digunakan adalah uji *One Way ANOVA* karena sebaran data yang normal. Uji ANOVA dinyatakan valid karena varians data sama dan diperoleh nilai signifikansi 0,000 dengan  $p < 0,05$ , ada perbedaan mTORC1 yang bermakna antar dua kelompok.

Perbedaan mTORC1 antar kelompok dapat diketahui dengan melakukan uji *analisis* yang ditunjukkan pada tabel 4. Berdasarkan tabel 4 menunjukkan ada perbedaan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dengan nilai signifikan  $p < 0,05$  yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan. Sehingga dapat diinterpretasikan jumlah frekwensi paparan stresor 1 kali meningkat berbeda dengan paparan stresor 2 kali, berdasarkan rerata ekspresi mTORC1 diatas diketahui nilai rerata paparan stresor 2 kali jauh lebih tinggi dibanding paparan stresor 1 kali. Hal ini mengartikan bahwa frekwensi stresor berpengaruh terhadap ekspresi mTORC1, tetapi pada perlakuan 1 dan 2 tidak berbeda yakni frekwensi paparan stresor sama meningkat. Perbedaan ekspresi mTORC1 berbeda secara

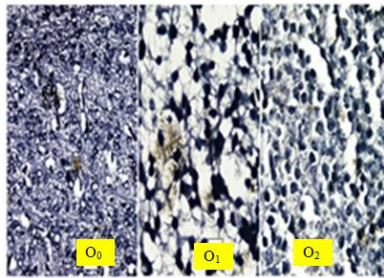
bermakna pada semua kelompok perlakuan.

**Tabel 3.** Rerata skor ekspresi Akt anak mencit

Kelompok	Rerata skor ekspresi mTORC1 per lapang pandang ( $\bar{y} \pm SD$ )
Kontrol	1.14
Perlakuan1	2.92
Perlakuan2	4.28

**Tabel 4.** Hasil uji *One Way ANOVA* ekspresi mTORC1 tiap kelompok

Kelompok	Uji beda		
	Sig.	Arti	
Kontrol	Perlakuan 1	0,045	Berbeda
Kontrol	Perlakuan 2	0,001	Berbeda
Perlakuan 1	Perlakuan 2	0,120	Tidak Berbeda



**Gambar 3.** Perbandingan Slide Ekspresi mTORC1 pada kelompok kontrol (A) Perbedaan pada kelompok perlakuan (B dan C) ditandai dengan warna cokelat yang kromogen. Tampak ekspresi lebih banyak pada kelompok 2. Gambar diambil dengan Nikon H600L 1000x, camera DS F12 300 megapixel dan software pengolahan gambar Nikon Image System

Hubungan antara jumlah dendrit dan ekspresi mTORC1 dapat diketahui dengan menggunakan uji *Pearson* seperti pada tabel 5. Hasil uji Korelasi *Pearson* didapatkan nilai signifikansi 0,068 dengan  $p = 0,05$  dan nilai korelasi 0,338 dengan arah korelasi negatif. Nilai  $p > 0,05$  ini bias ada hubungan berbanding terbalik antara jumlah dendrit dengan ekspresi mTORC1, dimana masih ada hubungan sifat berlawanan arah, berarti bahwa tidak ada hubungan antara jumlah dendrit dengan ekspresi mTORC1.

**Tabel 5.** Hasil uji korelasi *Pearson* antara jumlah dendrite dan ekspresi mTORC1

Variabel	Korelasi Pearson	
	Sig.	Nilai Korelasi
Jumlah dendrit	0,068	-0,338
Ekspresi mTORC1		

## PEMBAHASAN

### Jumlah Dendrit

Pada rerata jumlah dendrit paling rendah terdapat pada kelompok perlakuan 2. Stresor cahaya terbukti menurunkan

kepadatan jumlah dendrit pada korteks cerebri anak mencit baru lahir. Penurunan jumlah dendrit karena stres pada masa kebuntingan akan meningkatkan aktifitas dari HPA aksis sehingga meningkatkan kadar CRH dan

aktifitas glukokortikoid yang meningkatkan kadar kortisol. Aktifitas glukokortikoid yang meningkat akan menurunkan aktifitas *Growth Factors*, GH, dan IGF-1 serta akan menurunkan pula ekspresi  $11\beta$ -HSD2. Aktifitas *Growth Factors*, GH, dan IGF-1 yang menurun akan berdampak pada pertumbuhan dan perkembangan neuron sehingga menurunkan aktifitas proliferasi, diferensiasi, dan lain-lain. Glukokortikoid yang meningkat akan meningkatkan reseptor NMDA sebagai perubahan degenartif, khususnya di apoptosis. Mencit yang diberikan stresor fisik meningkatkan indeks apoptosis neuron hipokampus region CA3, perubahan fungsi, dan struktur hipokampus melalui peran kortisol dan interleukin-6 (Chairil *et.al.*, 2010; Taliyah *et.al.*, 2011; Arjadi 2014)

### Ekspresi mTORC1

Didapatkan rerata skor ekspresi mTORC1 di korteks cerebri pada kelompok perlakuan 2 paling tinggi yaitu sebesar 4.28 dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan 1, sehingga semakin meningkat stresor yang diberikan akan meningkatkan ekspresi mTORC1 pada korteks cerebri. Aktivasi jalur P13K-Akt maupun MAPK-ERK oleh aktivator *upstream* seperti BDNF, mengatur pertumbuhan dendrit melalui mTORC1. Penghambatan mTORC1 oleh Rapamycin terbukti mengurangi jumlah dan kompleksitas percabangan dendrit. Pada penelitian ini didapatkan ekspresi mTORC1 lebih tinggi pada perlakuan namun tidak bermakna. Takei meneliti efek Rapamycin terhadap sintesis protein terkait pertumbuhan dendrit dan sinaptogenesis yaitu Arc dan CAMKIIa. Pada paparan dengan Rapamycin, Arc sama sekali tidak disintesis, namun sintesis CAMKIIa hanya terhambat secara parsial. Hal ini disebabkan oleh karena adanya

mekanisme lain yang meregulasi sintesis protein tersebut yaitu melalui aktivasi *cytoplasmic polyadenylation element-binding protein* (CPEB) melalui ikatan protein dengan reseptor NMDA. Penjelasan lain adalah aktivasi mTORC1 terkait dengan kondisi energi pada neuron. Terbatasnya ATP pada neuron menginduksi jalur *5'-AMP Activated Protein Kinase* (AMPK) melalui fosforilasi Threonin 172 (Thr<sup>172</sup>) yang kemudian memfosforilasi Raptor dan Tubero Sclerosis Complex 2 (Tsc2) dan menginaktifkan mTORC1.

Sajikumar mendapatkan bahwa ekspresi mTORC1 meningkat beberapa menit setelah stimulasi diikuti dengan peningkatan ekspresi protein pada dendrit. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi mTORC1 terjadi terutama pada proses sintesis protein dendrit dan fase awal pertumbuhan dendrit. Penelitian lain oleh Tsokas menunjukkan bahwa *high frequency stimulation* (HFS) pada dendrit menginduksi sintesis protein terkait jalur mTORC1 yang diekspresikan sangat kuat pada dendrit distal dan paling lemah pada soma neuron. Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi mTORC1 pada bagian-bagian neuron terjadi secara independen, tergantung pada lokasi stimulasi diberikan dan aktivitas neuron tersebut, di mana sintesis protein pada distal dendrit yang paling tinggi dengan tujuan meningkatkan pertumbuhan dendrit dalam membentuk hubungan sinaptik (Dunlop, 2009; Jaworski, 2005; Sajikumar, 2015; Takei, 2004; Tsokas, 2005)

#### Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini ada beberapa keterbatasan yaitu penelitian ini hanya membuktikan perubahan sel pada otak anak mencit (*Mus musculus*). Penggunaan sampel pada mencit (*Mus musculus*) yang mungkin belum dapat mewakili wanita hamil sepenuhnya. Keterbatasan lain pada penelitian ini adalah dari jenis stresor yang diberikan yang hanya satu jenis yaitu stres fisik berupa rangsangan cahaya. Untuk itu, masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut

mengenai jenis - jenis stresor lainnya baik stresor yang bersifat fisik atau psikososial.

## SIMPULAN DAN SARAN

### Simpulan

Jumlah dendrit kelompok yang terpapar stresor cahaya lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang tidak terpapar stresor (kontrol). Ekspresi mTORC1 kelompok yang terpapar stresor cahaya lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang tidak terpapar stresor cahaya (kontrol). Ada pengaruh antara pemberian frekuensi stresor cahaya terhadap jumlah dendrit anak mencit pada kelompok yang dipapar stresor 1 (satu) kali dan 2 (dua) kali sehari yaitu semakin sering paparan stresor akan semakin rendah jumlah dendrit otak anak mencit baru lahir. Ada pengaruh antara pemberian frekuensi stresor cahaya terhadap ekspresi mTORC1 di korteks cerebri anak mencit pada kelompok yang dipapar stresor 1 (satu) kali dan 2 (dua) kali sehari yaitu semakin sering paparan stresor akan semakin tinggi ekspresi mTORC1 otak anak mencit baru lahir. Tidak ada hubungan antara jumlah dendrit dengan ekspresi mTORC1 antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

### Saran

Penelitian ini telah berhasil membuktikan pengaruh paparan stres cahaya pada induk mencit selama fase organogenesis yang berdampak pada penurunan jumlah dendrit dan peningkatan ekspresi mTORC1 otak mencit baru lahir. Penelitian lebih lanjut untuk pendekatan pada manusia sangat diperlukan, namun bisa disarankan pada wanita hamil untuk menghindari stres selama kehamilan.

## KEPUSTAKAAN

Anisman, H., Merali, Z. 1999. *Understanding stress: characteristic and caveats.*

- advances in experimental medicine and biology*. 23, p. 241-249
- Alonzo, M., Medina, J.H., 2004. ERK1/2 activation is necessary for BDNF to increase dendritic spine density in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *learn mem*, 11, 172-8.
- Atkinson, R.L., Atkinson, R.C., Smith, E.E., Bem, D.J. 1998. *Introduction to psychology*. 12th Ed. Forth Worth: Hartcourt College Publisher
- Bear MF, Connor BW, and Paradiso MA. 1996. 'Neuron and Glia'. In: *Neuroscience: exploring the brain*. William and Wilkins p.22-152
- Bohus, B., Korte, S.M., Buwalda, B., Meijer, O., Kloet, E.R.D. 1995. 'Socially Depeated Male Rats Display a Blunted Adrenocortical Response to A Low Dose of 8-OH-DPAT'. *European journal of pharmacology*. No. 272, p.55-56
- Bredlove, SM., Watson NV. 2004. *Biological psychology: an introduction to behaviural, cognitive, and clinical neuroscience*, 7th Ed. Sinauer Associates Publisher
- Duman, R.S., Li, N., 2012. Signaling pathways underlying the rapid antidepressants actions of ketamine. *neuropharmacology*. 62, 35-41.
- Fiala, J., Harris, K., 1998. Synaptogenesis via dendritic filopodia in developing hippocampal.
- Fiala, J., Harris, K., 1999. 'Dendrite structure'. To appear in *dendrites*, edited by G. Stuart, N. Spruston, M. Hausser.
- Gardner, H. 1993. *Frames of minds: The theory of multiple intelligences*. Britain: Fontana Press
- Hawari, D., 2006. *Manajemen stres, cemas dan depresi*. Jakarta: Gaya Baru
- Hidayat, B. 2000. Peranan DHA dalam pembentukan manusia yang berkualitas. simposium penambahan LC-PUFAs. Konas Perinasia VII Semarang
- Hepper, P. 2006. *Prenatal development*, chapter III. p. 41-46
- Hermanto TJ., Estoepangesti A.T.S., Widjiati. 2002. 'The influence of musical exposure to pregnant rat (*Rattus novergicus*) to the amount of neonatal rat brain cells'. Abstract of the 3rd Scientific meeting on fetomaternal medicine and AOFOG accredited ultrasound workshop. P. 31
- Ji, Y., Pang, P.T., Feng, L., 2005. Cyclic AMP controls BDNF-induced Trkb phosphorylation and dendritic spine formation in mature hippocampal neurons. *Nat neurosci*, 8, 164-172.
- Kusuma, IP, Hermanto TJ., Sulistyono A. 2005. 'Perbandingan perubahan profil biofisik janin akibat paparan lagu Mozart K265 pada siang dan malam hari'. laporan penelitian. SMF Kebidanan dan Penyakit Kandungan FK Unair/ RSU Dr. Soetomo Surabaya. Tidak dipublikasikan.
- Kozio, LF. Budding D., et al. 2013. 'Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition'. *cerebellum*. p.151
- Krettek, JE., Price, JL. 1977. 'The cortical projection of the mediodorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat'. *Journal of comparative neurology*. p. 157-192
- Krohne, H.W. 2002. "Stress and Coping Theories". In: N. J. Smelser and P.

- B. Baltes (Eds). The international encyclopedia of the social and behavioural sciences. England: Elsevier Oxford
- Martini, FH. Nath JL., Bartholomew EF. 2008. Fundamental of anatomy and physiology. 8th Ed. San Fransisco: Pearson Education
- Murray, PS. Holmes PV. 2011. 'An Overview of Brain-Derived Neurothropic Factor and implication for excitotoxic Vulnerability in the Hippocampus'. International journal of peptides, 2011, Article ID 654085
- Nimchinsky, E., Sabatini, B., 2002. Structure and function of dendritic spine. Annu. Rev. physiol. 2002. 64:313-53.
- Pasiak, T., Aswin, Susilowati, R. 2005. 'Hubungan reseptor dopamine D1 di korteks prefrontalis tikus (Rattus novergicus) dengan Memori kerja setelah stres kronik. sains kesehatan, . 3, NO. 18, p. 383-397
- Pulveres, D. Augustine GJ. Fitzpatrick. 1997. Complex brain function in neurosciences. USA: Sinauer Associates p.465-482
- Selye, Hans. 1987. 'Stress without Distress'. In: Le Fevre, M. Matheny, J., Kolt, G. 2003. Eustress, distress, and interpretation in occupational stress. Journal of managing psychology, l. 18, No. 7, p.726-744. London: Transworld
- Takei, N., Nawa, H., 2014. mTOR signaling and its role in normal and abnormal brain development. Frontiers in molecular neuroscience. 7, 28
- Widodo, D.P., 2000. Pertumbuhan dan perkembangan susunan saraf pusat (otak) pada janin dan bayi. Simposium penambahan LC-PUFAs; Konas perinasia VII, Semarang.
- Volpe and Joseph J., 2001. Neurology of the newborn. WB Saunders, Philadelphia, USA (4th), P: 45-49.