

**PERBEDAAN PENGARUH PAPARAN
MUSIK MOZART, BEETHOVEN, DAN
CHOPIN SELAMA KEBUNTINGAN
TERHADAP INDEKS APOPTOSIS SEL
NEURON DI CEREBELLUM
Rattus norvegicus BARU LAHIR**

THE DIFFERENCE OF INFLUENCE OF
EXPOSURE TO THE MOZART, BEETHOVEN,
AND CHOPIN MUSIC TO APOPTOSIS
NEURONAL CELL OF CEREBRUM AND
CEREBELLUM OF NEWBORN BABY OF *Rattus
norvegicus* DURING PREGNANCY

**Dessy Hidayati Fajrin*)
Hermanto Tri Joewono **)
Widjiati ***)**

***) Mahasiswa Ilmu Kesehatan
Reproduksi Jenjang Magister,
Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga Surabaya**

****) Departemen Obstetri dan
Ginekologi, Fakultas Kedokteran,
Universitas Airlangga, RSUD
Dr. Soetomo**

*****) Departemen Embriologi Veteriner,
Fakultas Kedokteran Hewan,
Universitas Airlangga.**

ABSTRACT

The efforts that can be done to improve brain cells in the prenatal period is the provision of nutrients and good stimulation. Exposure to classical music such as Mozart, Beethoven, and Chopin music can increase the wave of brain activity. During pregnancy, Mozart music is proven to decrease the apoptosis of neuronal.

Analyzing the difference of apoptosis neuronal of cerebrum and cerebellum of newborn baby of *Rattus norvegicus* that are exposed to the Mozart, Beethoven, and Chopin music, and that is not exposed to music during pregnancy.

Laboratory experimental research, *posttest-only control group design*. Subjects were female pregnant *Rattus norvegicus*, grouped into 4 random groups: 1 control group and 3 treatments groups; with 6 samples each. Subjects were super ovulated, and 65 dB intensity of music is played for an hour at 20.00-21.00 on the subjects on 10th day of pregnancy. On 20th day of pregnancy, the mothers was dissected using SC technique. 2 heaviest newborn babies of *Rattus norvegicus* were taken.

Statistical test concluded there was significant differences of apoptosis neuronal of cerebellum of newborn babies of *Rattus norvegicus* among the exposure to Mozart, Beethoven, and Chopin music, and without the exposure to music with value of $p=0,033$ in cerebellum.

In conclusion, the exposure of Mozart's music during pregnancy perform expression of BDNF cerebellum in the offspring-rat was higher than exposed Beethoven's music, Chopin and not exposed to music.

Keywords: Beethoven, Chopin, indeks apoptosis, Mozart, *Rattus norvegicus*

Correspondence : Dessy Hidayati Fajrin, Jl. Veteran No.31 Pamekasan, Indonesia.

PENDAHULUAN

Human Development Indeks (HDI) merupakan tolak ukur dari kualitas Sumber Daya Manusia suatu negara. Pada tahun 2015 *Human Development Indeks* (HDI) Indonesia yang dipublikasikan oleh *United National Development Program* menempati peringkat 113 dari 188 negara dengan nilai 0,689 sehingga termasuk dalam golongan *Medium Human Development* sehingga dibutuhkan pembenahan

dalam aspek kualitas SDM. Peningkatan kualitas SDM tidak terlepas dari tiga pilar utama yaitu pendidikan, kesehatan, dan angka harapan hidup. Indonesia memiliki kesenjangan yang begitu besar antara tingkat pendidikan dan angka harapan hidup lebih tinggi dari rata-rata negara Asia. Untuk memperbaiki hal tersebut dibutuhkan kualitas Sumber Daya Manusia (SDM) yang baik, hal ini dapat dibentuk sedini mungkin (UNDP, 2015).

Upaya peningkatan kualitas Sumber Daya Manusia melalui program 1000 hari pertama kehidupan terus disuarakan di Indonesia. Kualitas manusia ditentukan sejak awal janin tumbuh dan berkembang di dalam tubuh seorang ibu. Ibu hamil dianjurkan untuk memberikan stimulasi *auditory* dan pemenuhan nutrisi pemungkit otak atau *brain booster* secara bersamaan pada periode kehamilan (Permenkes RI, 2014). Stimulasi yang paling mudah diterima janin adalah suara dan musik adalah kombinasi suara yang harmonis. Campbell (2002) mendefinisikan musik sebagai bahasa yang mengandung unsur universal, bahasa yang melintasi batas usia, jenis kelamin, ras, agama, dan kebangsaan (Campbell, 2002).

Kim *et al.* (2006) melakukan penelitian terhadap hewan coba dengan paparan kebisingan dan musik pada masa pranatal. Hewan coba yang mendapatkan paparan musik didapatkan peningkatan neurogenesis dan kemampuan spasial yang lebih tinggi. Hal ini bisa membuktikan bahwa lingkungan pada masa pranatal mempengaruhi fungsi kognitif dan perkembangan otak (Kim *et al.*, 2006).

Beberapa bagian otak memiliki fungsi tersendiri terkait kemampuan motorik dan nonmotorik. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa *cerebellum* terdapat sistem yang terkait dengan fungsi kognitif. *Cerebellum* terkait dengan *cerebrum* kontra lateral melalui sirkuit polisinaptik. Input stimulus ditangkap pada bagian pons lalu menyilang ke nukleus profundus *cerebellum* lalu ke *thalamus* kemudian ke korteks *cerebrum* (Buckner, 2013).

Perkembangan otak ini dimulai saat fase konsepsi yaitu pada minggu kedua kehamilan. Pada saat itu sel otak mengalami proses proliferasi (sel bertambah banyak), migrasi (berpindah ke tempat berfungsinya), diferensiasi, mielinisasi (pembentukan tabung syaraf), sinaptogenesis, dan apoptosis (Volpe, 2001).

Sel saraf mengalami proliferasi 250.000 per menit pada minggu ke 7 dan 8 (akhir bulan ke 6). Pada fase ini neuron tidak akan bertambah. Proliferasi neuron terhenti saat kehamilan kurang lebih 20 minggu. Sedangkan pembentukan sinaps masih berlangsung

6 tahun dimana dalam hal ini sel glia berfungsi mengontrol pembentukan sinaps berperan pada aktivitas saraf termasuk rangsangan sensorik dengan jalan peningkatam sinyal kalsium intraseluler dan proliferasi sel glia akan tetap berjalan sampai pospartum (Hill, 2016). Jumlah sel neuron yang ada pada otak manusia dewasa jauh lebih sedikit dibandingkan jumlah sel neuron yang terbentuk selama fase proliferasi pertumbuhan otak manusia (Rees, 2001; Clark, 2002). Hanya separuh dari sel neuron yang akan terus bertahan. Dikatakan pengaruh lingkungan sangatlah besar untuk menentukan jumlah sel neuron yang akan bertahan. (Eisenberg, 1999) Semakin banyak rangsangan dari lingkungan makin banyak sinaps yang akan terbentuk dan makin banyak jumlah sel neuron yang akan bertahan (Bures, 1988) yang berarti makin sedikit jumlah apoptosis yang terjadi. Dengan demikian otak yang terus menerus mendapat stimulasi dari luar akan mengalami apoptosis yang lebih sedikit.

Ernawati dkk (2007) dalam penelitiannya menemukan bahwa Indeks apoptosis sel otak anak tikus yang mendapat paparan lagu Mozart sejak awal kebuntingan maupun yang mendapat paparan lagu Mozart setelah kebuntingan 10 hari lebih rendah secara bermakna dibandingkan indeks apoptosis sel otak anak tikus yang tidak mendapat paparan. Penelitian Hermanto dkk (2002) membuktikan bahwa secara seluler paparan Mozart mempengaruhi jumlah sel neuron lebih banyak dibanding paparan lagu pop dan gamelan. Menurut Hermanto (2008) musik klasik yang mendukung pertumbuhan sel otak secara optimal dimiliki musik klasik Mozart. Sedangkan menurut Lousise (2009), sesungguhnya bukan hanya musik Mozart yang dapat digunakan, semua musik yang berirama tenang dan mengalun lembut memberi efek yang baik bagi janin, bayi, dan anak-anak.

Champbel (2001) dalam bukunya *Mozart Effect* mengatakan musik romantik (Schubert, Schuman, Chopin dan Tchikovsky) dapat digunakan untuk meningkatkan kasih sayang dan simpati. Menurut Ronald David dalam penelitiannya menunjukkan

bahwa musik klasik Baroque (Mozart) lebih baik dibandingkan jenis musik klasik romantik seperti Chopin dan Beethoven karena frekuensi Mozart dibawah 10.000 Hz, intensitas 70 – 130 dB, dan tidak ada nada minor pada Mozart. Penelitian ini dilakukan pada ibu hamil dalam tahap relaksasi fisik sebelum memasuki tahap stimulasi pada janin.

Dasar ilmiah dari proses diatas adalah bahwa rangsangan suara atau musik dapat mengurangi jumlah proses kematian sel saraf otak fisiologis (apoptosis) dan meningkatkan hubungan antar sel saraf otak yang termasuk perubahan morfologis yang dipengaruhi oleh stimulasi secara teratur sehingga bayi saat lahir dapat memiliki sel saraf dan sinap yang lebih banyak dibanding yang tidak mendapatkan pengkayaan (Campbell, 2011; Giselle, 2001; Hermanto, 2001; Hill, 2013).

Penelitian ini menggunakan tikus (*Rattus norvegicus*) sebagai sampel penelitian karena terbentur *Ethical Principles for Medical Research* sehingga tidak memungkinkan penelitian ini dilakukan pada otak manusia.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan *posttest-only control group design*. Subjek penelitian menggunakan *Rattus norvegicus* betina bunting galur *Sprauge Dauley* yang dibagi menjadi 4 kelompok masing-masing terdiri dari 6 subjek yaitu kelompok yang tidak mendapat paparan musik, kelompok musik Mozart, kelompok musik Beethoven, dan kelompok musik Chopin. Hewan coba diaklimatisasi, ditimbang, lalu dilakukan superovulasi. Setelah kebuntingan hari ke 10 diperdengarkan musik selama 1 jam sesuai urutan lagu, malam hari pukul 20.00-21.00 dengan intensitas 65 dB yang diukur dengan *Sound Level Meter* diletakkan tepat di atas kandang. Pada usia kebuntingan 20 hari induk dibius, dikorbankan dengan dilakukan dekapitasi selanjutnya dilakukan SC, diambil 2 anak *Rattus norvegicus* baru lahir dengan bobot terbesar, dan diambil jaringan otaknya untuk dibuat sediaan dan dilakukan pemeriksaan

imunohistokimia untuk melihat indeks apoptosis pada seluruh subjek penelitian.

HASIL PENELITIAN

Seluruh induk *Rattus Norvegicus* yang digunakan dalam penelitian ini melahirkan dengan cara *sectio caesarea*. Tidak ada induk *Rattus norvegicus* yang mengalami kelahiran preterm ataupun kematian saat perlakuan. Terdapat 5 induk mengalami kelahiran hari ke 19 yang berasal dari kelompok tidak dipapar musik 2 ekor, kelompok musik Beethoven 2 ekor dan 1 ekor berasal dari kelompok musik Chopin. Kelima induk *Rattus norvegicus* tersebut dimasukkan dalam kriteria *drop out* sehingga tidak dapat dilanjutkan sebagai subjek penelitian.

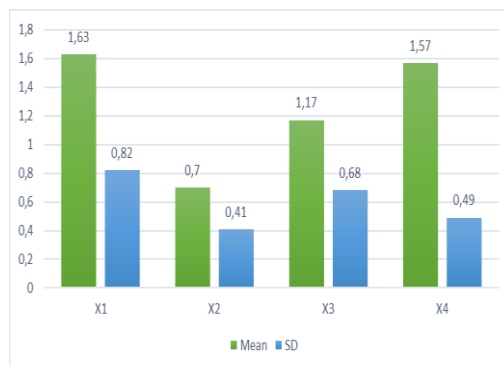
Dalam penelitian ini ditemukan 5 anak *Rattus norvegicus* mengalami reabsorpsi ketika dilahirkan yaitu 3 ekor berasal dari kelompok tidak dipapar musik pada induk ke-2 dan ke-3, serta 2 ekor berasal dari kelompok musik Chopin pada induk ke-2. Hal yang perlu diperhatikan selama perlakuan hewan coba adalah keadaan gizi dan kesehatan induk *Rattus norvegicus* selama kebuntingan, karena cacat bawaan selain disebabkan faktor genetik juga disebabkan faktor lain seperti lingkungan dan infeksi tertentu.

Uji normalitas dilakukan dengan menggunakan uji *Shapiro - Wilk* pada data indeks apoptosis *cerebellum* keempat kelompok. Uji *Shapiro - Wilk* dianggap lebih akurat ketika jumlah subjek yang digunakan kurang dari 50. Pada uji normalitas ini apabila didapatkan hasil $p > 0,05$ pada keempat kelompok maka menunjukkan distribusi data yang normal.

Tabel.1 Uji normalitas *Shapiro-Wilk* pada indeks apoptosis sel neuron di *cerebellum Rattus norvegicus* baru lahir

Indeks Apoptosis	Shapiro-Wilk			
	Statistik	df	p	
Indeks Apoptosis	X ₁	0,687	6	0,004
	X ₂	0,945	6	0,700
	X ₃	0,884	6	0,286
	X ₄	0,763	6	0,027

Tabel diatas menunjukkan sebaran data pada variabel indeks apoptosis *cerebellum* kelompok musik Mozart dan kelompok musik Beethoven berdistribusi normal, sedangkan sebaran data pada kelompok musik Chopin dan kelompok tidak dipapar musik berdistribusi data tidak normal. Maka analisis statistik yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji *Kruskal-Wallis* untuk mengetahui perbedaan seluruh kelompok, kemudian dilanjutkan dengan analisis *Mann-Whitney* yang bertujuan untuk mengetahui perbedaan antar 2 kelompok dengan sebaran data tidak normal, serta dilakukan uji *T-Test* untuk mengetahui perbedaan antar 2 kelompok dengan sebaran data normal.



Gambar 1. Clustered column rerata dan simpangan baku warna hijau menunjukkan rerata dan warna biru menunjukkan nilai SD.

Gambar diatas menunjukkan rerata indeks apoptosis kelompok musik Mozart lebih rendah dari kelompok tidak dipapar musik ($0,7 \pm 0,41$ Vs $1,63 \pm 0,82$), kelompok musik Mozart lebih rendah dari kelompok musik Beethoven Chopin ($0,7 \pm 0,41$ Vs $1,17 \pm 0,68$) dan kelompok musik Mozart lebih rendah dari kelompok musik Chopin ($0,7 \pm 0,41$ Vs $1,57 \pm 0,49$).

Tabel 2. Hasil uji *Kruskal-Wallis* indeks apoptosis sel neuron *Rattus norvegicus* baru lahir

Variabel	Nilai p
Indeks Apoptosis	0,033

Hasil uji non parametrik *Kruskal-Wallis* menunjukkan nilai $p < 0,05$ ($p = 0,033$) yang berarti terdapat perbedaan bermakna atau signifikan

antar tiap kelompok indeks apoptosis sel neuron di *cerebellum Rattus norvegicus* baru lahir.

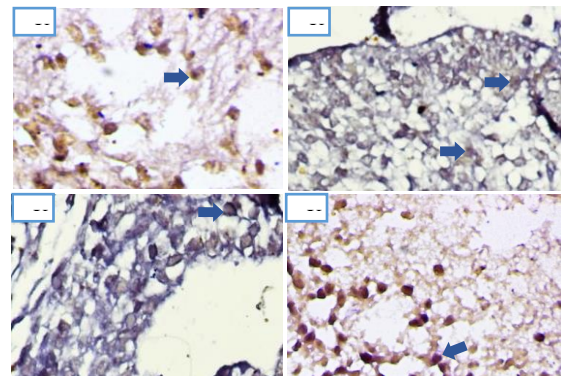
Tabel 3. Hasil uji beda indeks apoptosis sel neuron *Rattus norvegicus* baru lahir

Kelompok	X1	X2	X3	X4
X ₁	-	0,043 ^a	0,088 ^a	0,441 ^a
X ₂	0,043 ^a	-	0,179 ^b	0,012 ^a
X ₃	0,088 ^a	0,179 ^b	-	0,255 ^a
X ₄	0,441 ^a	0,012 ^a	0,255 ^a	-

^aMenggunakan Uji *Mann-Whitney*

^bMenggunakan Uji *T-Test*

Analisis data indeks apoptosis sel neuron di *cerebellum Rattus norvegicus* baru lahir pada tabel 5.8 menunjukkan perbedaan bermakna atau signifikan dengan nilai $p = 0,043$ yaitu pada kelompok tidak dipapar musik dengan kelompok musik Mozart. Kelompok musik Mozart dengan kelompok musik Beethoven didapat nilai $p = 0,179$ yang berarti terdapat perbedaan bermakna antara dua kelompok tersebut. Pada kelompok musik Mozart dengan kelompok musik Chopin menunjukkan nilai $p = 0,012$ yang berarti didapatkan perbedaan bermakna atau signifikan indeks apoptosis sel neuron di *cerebellum Rattus norvegicus* baru lahir.



Gambar 2. Perbedaan apoptosis antar kelompok (mikroskop cahaya *Nikon Eclipse Ci* dengan digital camera *DS-Ri 16,25 Megapixel* dengan pembesaran 400x).

Gambar diatas memperlihatkan perbedaan gambaran jumlah sel neurogenik yang mengalami apoptosis yang ditandai dengan adanya warna coklat chromogen pada bagian di *cerebellum Rattus norvegicus* baru lahir.

PEMBAHASAN

Indeks Apoptosis Sel Neuron di *Cerebellum* Antara Dipapar Musik Mozart dengan Dipapar Musik Beethoven, Musik Chopin dan Tanpa Dipapar Musik

Verrusio dkk (2015) melakukan penelitian pada gelombang otak sebelum dan setelah pemberian musik terhadap orang dewasa normal, orang lanjut usia, dan orang dengan gangguan kognitif ringan. Pada kelompok yang diberikan paparan musik Mozart menunjukkan peningkatan pada gelombang alfa yang merupakan pola gelombang aktivasi otak yang berkaitan dengan IQ, memori, kognitif, dan kemampuan pemecahan masalah. Namun pada pemberian musik Beethoven hal yang sama tidak terjadi (Verrusio, *et al.*, 2015).

Di *Center for the Neurobiology of Learning and Memory* di *University of California* pada awal tahun 1990-an, sebuah tim peneliti mulai menilai efek Mozart terhadap anak-anak dan mahasiswa. Pada penelitian ini, 36 mahasiswa tingkat sarjana dari departemen psikologi mendapatkan nilai delapan hingga sembilan angka lebih tinggi dalam tes IQ spasial setelah mendengarkan "*Sonata for Two Pianos in D Major*" karya Mozart selama 10 menit (Chambell, 2002).

Harmoni pada periode romantik (Chopin) menggunakan chord progression atau gerakan akord baru dengan menonjolkan nada-nada kromatik yang mengakibatkan efek ambiguitas tonal, yaitu suatu lagu yang tidak terlalu jelas menggunakan sebuah tangga nada. Meskipun frekuensi yang dimiliki musik Chopin lebih tinggi dari musik Mozart yaitu 15.000 Hz, tetapi dalam musik ini terdapat nada minor lebih banyak. Nada minor dibandingkan dengan nada mayor lebih mengaktifkan amigdala, korteks retrosplenial, batang otak dan *cerebellum* (Levitin and Trivolas, 2009).

Musik Mozart memiliki melodi irama dan frekuensi yang mampu merangsang wilayah kreatif dan motivasi di otak (Campbell, 2002). Hasil yang sama didapatkan dari studi yang dilakukan oleh Bodner *et al.*, (2001)

bahwa Mozart K488 meningkatkan aktivasi korteks prefrontal dorsolateral, korteks oksipital dan *cerebellum* dibandingkan dengan musik piano tahun 1930 dan musik Beethoven. Musik Mozart kaya dengan frekuensi yaitu 5000-8000 Hz yang dapat memaksimalkan getaran pada sel-sel rambut organ korti, tidak terdapat nada minor, jumlah ketukan dalam ritme sekitar 60-80 kali/menit yang sesuai dengan denyut jantung ibu dan dimaikan dengan biola (Hermanto, 2013).

Penelitian yang dilakukan oleh Rickard dkk (2005), Kauser dkk (2011), Sanyal (2013) menemukan bahwa pemberian stimulus prenatal dengan musik yang memiliki irama teratur dapat meningkatkan kemampuan spasial postnatal dan juga fungsi memori, namun pemberian musik dengan ritme kompleks dan suara bising yang bersifat aritmik memiliki efek sebaliknya.

Dari jalur auditori dapat dijelaskan bahwa musik Mozart dengan frekuensi 8000 Hz bermanfaat untuk me recharge sel-sel otak melalui regulasi BDNF yang akan mendukung kelangsungan hidup neuron dengan meningkatkan pertumbuhan nauurit dan synaptogenesis sehingga dapat mencegah apoptosis.

KESIMPULAN

Indeks apoptosis sel neuron *cerebrum* dan *cerebellum Rattus norvegicus* baru lahir yang dipapar musik Mozart selama kebuntingan lebih rendah dibandingkan yang dipapar musik Beethoven, musik Chopin dan tidak dipapar musik.

DAFTAR PUSTAKA

- Alladi, P.A., Roy, T., Singh, N., and Wadhwa, S. 2005. Prenatal auditory enrichment with specific-specific calls and sitar music modulates expression of Bcl-2 and Bax to alter programmed cell death in developing chick auditory nuclei. *International J. Development Neuroscience*. 23: 363-3.
- Alonso, M., Mediana, J. H., & Pozzo, L. 2004. ERK1/2 Activation Is Necessary for BDNF to

- Increase Dendritic Spine Density in Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons. *Learning Memory*. 172-178
- Almatsier, S. 2002. Lipida. In: *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. Jakarta: Gramedia Utama Pustaka. 51-76.
- Andersen, N. C., Flaum, M., Swayze, V., O'Leary, D., Alliger, R., Cohen, G., Ehrhardt, J., and Yuh, W.T.C. 1993. Intelligence and Brain Structure in Normal Individuals. *American Journal of Psychiatry*. 150(1): 130-134.
- Andriya, R. 2013. *Perbandingan Indeks Apoptosis Sel Neuron Otak Anak Rattus novergicus Baru Lahir Antara yang Mendapatkan Paparan Musik Mozart Selama 30 Menit, 1 Jam, dan 2 Jam*. Surabaya: Dept/SMF Obstetri dan Ginekologi RSUD Dr. Soetomo – Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
- Arterburn L.M., Hall B.E., and Oken H. 2006. Distribution, interconversion, dose response of n-3 fatty acids in human. *Am J Clin Nutr*. 83 (Suppl): 1467S-76S.
- Al-Qahtani, N. 2005. Foetal Response to Music and Voice. *Journal of Obstetric and Gynecology*. 45(5):414-417.
- Bancroft, W.J. 1985. Music Therapy and Education. *Journal of the society for Accelerative Learning and Teaching*. 10(1):3-16.
- Banerjee, A., Sanyal, S., Patranabis, A., Banajeer, K., Guhathakurta, T., and Sengupta, R. 2016. Studi on Brain Dynamic by Non Linear Analysis of Music Induced EEG Signal. *Physica A*. 444:110-120.
- Bassano, M. 2001. *Penyembuhan Melalui Musik & Warna*. Alih bahasa: Dinamika Interlingua. Putra Langit. hal. 11.
- Bear, M.F., Connor, B.W., and Pradiso M.A., 1996. *Neuron and Glia*. In neuroscience: Exploring the Brain. *Williams and Wilkins*: 22-152
- Becker, E. B. E., and Bonny, A. 2004. Cell cycle Regulation of Neuronal Apoptosis in Development and Disease. *Progress in Neurobiology*. (72nd). P: 1-25.
- Binder, D.K., and Scharfman, H. E. 2004. Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Growth Factors*. 22(3): 123-131.
- Blum, T. 1993. Prenatal perception learning and bonding. *Leonardo Publisher*. pp. 247-252.
- Bordner, M. 2000. *Why Mozart*. Universitas Of California. Discovery Channel.
- Breedlove, S.M., Watson, N.V. 2004. *Biological Psychology: An Introduction to Behavioral, cognitive and Clinical Neuroscience*, Sevent Edition. Sinauer Associates Publisher.
- Cameron, J.R., Skofronick J.G., and Grant R. M. 2006. *Fisika Tubuh Manusia*. Sagung Seto, Jakarta. P: 280-301
- Campbell, D. 2002. *Efek Mozart Memanfaatkan Kekuatan Musik Untuk Mempertajam Pikiran, Meningkatkan Kreativitas dan Menyehatkan Tubuh*. Gramedia Utama. Jakarta.
- Campbell, D. 2003. The Mozart Effect for Parents: *Unlocking the potential of your child*. Penguin publishers, New York.
- Chelderon, F., and Kim, H. Y. 2004. Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons. *Journal of Neurochemistry Lippincott Williams and Wilkins*. 90: 979-98.

- Carter, A. R., Chen C., Schwarts P.M., and Segal, R. A. 2002. Brain-Derived Neurotropic Factor Modulates Cerebellar Plasticity and Synaptic Ultrastructure. *The Journal of Neuro science*, February. 22(4):1316-1327
- Colombo, J.A., Reisin, H.D., Hidalgo, J.J.M., and Rajkowska, G. 2006. Barin Res *Brainresrev*. 52(2): 257-263.
- Chabris L. 1999. *The Mind of Your Newborn Baby*. Nort Atlantic Books Berkeley: California.
- Chamberlain, D. B. 1998. Prenatal Stimulation: Experimental Results. *Journal of Prenatal and Perinatal Psychology and Health*. 15(2): 2-4.
- Chao, M.V, and Bothwell, M. 2002 *Neurotrophins: To Cleave or Not to Cleave*. *Neuron*. 33: 9-12.
- Charlotte, E., Mistretta, And Robert M. Bradley. 1978. Department of Oral Biology, School of Dentistry, University of Micigan, "Effect of Early Sensory Experience on Brain and Behavioral Development," *Studies on Development of Behavior and the Nervaus Sytem*. Vol 4, Early Influence, Edited by Gilbert Gottlieb, Academic Press. New York. Pages 223 and 240.
- Chaudhury, S., Nag T.C, Jain, S., and Wadhwa, S. 2013. Review: Role of Sound Stimulation in Reprogramming Brain Connectivity. *J. Biosci*. 38(3):605-614.
- Chikahisa, S, Sei H, Morishima M, Sano A. 2006. Exposre to music in the perinatal period enhances learning performance and alters BDNF/TrkB signaling in mice as adults. *Behav Brain Res*. 169(2): 312-319
- Chouthai, Nitin S. 2003. Changes in newtrophin levels in umbilical cord blood from infants with defferent gestational ages and clinical condition. *Pediatric Research*. 53(6): 965-969.
- Contran, RS. 2004. Cellular Pathology: Cel Injury and Cell Death. In: *Robbins Pathologic Basic of Desease*. W.B Saunders, Philladelphia. (7):26-32
- Craciunescu, C. N., Brown, E. C., Mar, M.-H., Albright, C, D., Nadeau, M. R., & Zeisel, S. H. 2004. Folic Acid Deficiency During Late Gestasion Decrease Progenitor Cell Folic Acid Deficienci During Late Gestation Decreases Progenitor Cell. *The Journal of Nutrition*. 162-166.
- Cunningham, F.G., Gant N.F., and Leveno K.J. 2005. Material Physiology. Williams *Obstetrics 22 Edition*. Mc Graw Hill, New York. p : 121-151.
- Delamasurem, S, Mehlen, P., and Ichim, G. 2012. Neutrophins and cell death, *ExpCell RES*. 318(11) :1221-8.
- Dellman H.D., and Brown E.M. 1992. Buku Teks Histologi Veteriner 2. Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Diamond, M.C., Scheibel A.B., Murphy G.M. and Harvey T. 1985. On the Brain of a Scientist: Albert Einstein. *Experimental Neurology*. 88(85):198-204.
- Djohan. 2006. *Terapi music*, Jogjakarta: Percetakan galang press hal 43-68
- Donald, M. K. 1997. *Analysis Suggest Nurture's Role in IQ*. The chorionic of Higher Education: Washington.
- Duus, P. 1989. *Cerebral cortex*. In: Topical diagnosis in neurology. Stutgart Germany :263-290.
- Eisenberg, L.1999. Experience, *Brain and Behavior*. The importance of a Head Start, *Pediatrics*. 103(5):1031-5.

- Ernawati, Hermanto TJ, Wdjiati. 2008. *Perbandingan Indeks Apoptosis Sel Otak Anak Tikus (Rattus Novergicus) Baru Lahir Antara Yang Mendapat Paparan Lagu Mozart Sejak Awal Kebuntingan, Setelah Kebuntingan 10 Hari Dan Yang Tidak Mendapat Paparan*. Laporan penelitian SMF Kebidanan dan Penyakit Kandungan FK Unair/ RSUD dr Soetomo Surabaya. Tidak di publikasikan.
- Fauzi, A.D. 2006 *Pengaruh Musik Bagi Kecerdasan Bayi*, Penerbit Harmoni: Jakarta.
- Fenner, B.M. 2012. *Truncated Trk B Beyond a dominant negative receptor Cytokine & Growth Factor*. *Reviews* 23(12):15-24.
- Gabriel, J.F. 1998. *Fisika Kedokteran*. Penerbit buku kedokteran EGC, Jakarta Hal: 65-98.
- Gardner, H. 1993. *Frames Of Mind: The Teory Of Multiple Intelegences*. Britain. Fontana Press.
- Gerhardt, K.J., and Abrams, R.M. 2000. *Fetal Exposure To sound and vibrocoustic stimulation*. *J prinatol*. (82):21–30.
- Gissele, E., and R.M.T Whitwell. 2001. *The Importance Of Prenatal Sound And Music*. Diunduh 3 Desember 2017.
- Gordon, N. 1995. Apoptosis (Programmed Cell Death) and ther Reason for Elimination of Neurons and Axons. *J Brain Development*; 17(1): 73-7.
- Green, D.G., and Reed J.C. 1998. Mitochondaria and Apoptosis. *Science* 218(12):1309.
- Guglielmino, L.M. 1986. The Affective edge : using song and music in foreign language instruction. *Adult literacy and basic education* 10(1):19-26.
- Haydar, T.R, Chia Y.K and Falvell R.A. 1999. The Role of Cell Death in Regulating the Size and Shape of the Mammalian Forebrain. *Cerebral Cortex*. 9(6):621-26.
- Hidayat, B. 2000. *Peranan DHA dalam pembentukan manusia yang berkualitas* Simposium Penambahan LC-PUFAs; Konas Peranasia VII Semarang.
- Hemmings, B.A., and Restucia D.F. 2012. PI3K-PKB/Akt Pathway. *Cold Spring Harb Respect Biol*.
- Hepper P. 2006. *Prenatal Development*, chapter III. P :41-46.
- Hermanto, T. J., Estoe pangesti A. T. S., Widjiati. 2002. The Influence of musical exposure to pregnant (Rattus Novergicus) Rat to the Amount of neonatal rat brain cells. *Abstract of the 3 Scientific meeting on Fetomaternal Medicine and AFOG Accredited Ultrasound Workshop*. 2002:31
- Hermanto, T. J. 2004. Smart babies through Prenatal University Mission Impossible? *Majalah Obstetri Ginekologi Indonesia* 2004, 28(1):14.
- Hermanto, T.J. P3 IK Jakarta, Din Kes Kodya, Puskesmas MA, Puskesmas BS. 2001. *Penelitian Pengungkit Otak Janin selama Hamil dalam Kemudahan, Penerimaan dan Kepatuhan Laporan penelitian*.
- Hermanto, T.J. 2012. *Bersujud dalam rahim 2, Mencerdaskan janin sejak dalam Rahim dengan kombinasi stimulasi 11 -14 Musik Mozart dan Nutrisi*. Global Persada Press, Surabaya.
- Hermanto T.J. 2003. *Atenuasi Intensitas Suara Intrauteri Ekstramniion Pada Domba Hamil Setelah Pemberian Stimulasi Akustik Di Luar Dinding Abdomen*. Laporan Penelitian. SMF kebidanan dan Penyakit Kandungan FK Unair/ RSUD dr Soetomo Surabaya. Tidak Dipublikasikan.

- Hetland, L. 2000. Listening to music enhances spatial temporal reasoning. Evidence for the Mozart Effect. *Journal of Aesthetic Education*, 34 105-148.
- Hogan, B., Constantini F. and Lacy E. 1986. *Summary of Mouse Development in Manipulating the Mouse Embryo A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor Laboratory. P. 18-77.
- Hong, K., Myoung Hwa L., Hyun-Kyung C., Taeck_HyunL., Hee-Hyuk L., Min-Chul S, Mal-Soon S., Ran W, Hye-Sook S, and Chang-Ju K. 2006. *Influence of parental noise and music on the spatial memory and neurogenesis in hippocampus of developing rats brain and development*. vol 28. pages 109-114.
- Houzel, S.H. 2014. *The Glia/Neuron Ratio: How it Varies Uniform Across Brain Structures and Species and What the Means for Brains Physiology and Evolution*. *GLIA* 2014;62:137-1391. DOI: 10.1002/glia.22683.
- Hykin, J., More R., Duncan K., Ciare S., Bakes P., Johnson I., Bowtell R., Mansfield P., and Cowland P. 1999. *Fetal brain activity demonstrated by functional magnetic resonance imaging*. *Lancet*. 354:645-6.
- Ismudi, H., Hermanto T.J., dan Widjiati. 2007. *Perbandingan Indeks Apoptosis Sel Otak Anak Tikus yang Mendapat Paparan Musik Mozart I, Mozart II, Mozart III dan yang Tidak Mendapat Paparan selama Kebuntingan*. Laporan Penelitian. SMF Kebidanan dan Penyakit Kandungan FK Unair/RSU dr Soetomo Surabaya. Tidak Dipublikasikan.
- Iuvone, P.M., Boatright J.H., and Tosini G. 2014. N-Acetylserotonin: Circadian Activation of the BDNF Receptor and Neuroprotection in the Retina and Brain. *Adv Exp Med Biol*. 801: 765-771.
- Ji, Y., Pang. P.T, and Feng, L. 2005. Cyclic AMP controls BDNF-induced Trkb Phosphorylation and Dendritic Spine Formation in Mature Hippocampal Neurons. *Nat neurosci*. 8(20): 164-172.
- Jourdain, R. 1997. *Music, the Brain, and the Ecstasy: How Music Captures Our Imagination* William Morrow and Company. New York.
- Judarwanto, J. 2008. *Kontroversi Penambahan AA dan DHA pada Makanan Bayi* Medikaholistik.com. Download 12-12-2017.
- Kennedy, S.G., Kandel E.S., and Cross T.K, 1999. Akt/Protein Kinase B Inhibits Cell Death by Preventing the Release of Cytochrome C from Mitochondria. *Molecular and Cellular Biology*. P: 5800-5810.
- Kim, H., H.K Chang., and T.H Lee. 2006. Influence of Prenatal Noise and Music on The Spatial Memory and Neurogenesis in the Hippocampus of Developing rats. *Brain Development*. 28(2): 109-14.
- Kristiansen, M., and Ham. J. 2014. Programmed Cell Death during Neuronal Development: the sympathetic neuron model. *Cell Death and Differentiation*. 14(21): 1025-1035.
- Larsen, W.J. 1997. *Human Embryology*. Churchill Livingstone: New York.
- Loewy, J. 1995. The Musical Stage of Speech: A developmental Model of Pre-verbal sound Making. *Music Therapy*. 13(1): 47-73.
- Logan, B. 1989. Project Pre-learn: the efficacy of in utero teaching. *International Journal of Prenatal and Perinatal Studies*. (1):365-80.

- Logan, B. 1989. Infant Outcomes of perinatal Stimulation Pilot Study. *Pre and Perinatal Psychology Journal*. 2(1):65-73.
- Malamitsi, P., Nikalau K.E., and Puchner K.P. 2006. Intrauterine Growth Restriction, Brain Sparring Effect, and Neurothropin. *New York Acad Science*. 10(92): 293-296.
- Manning, G., Whyte D., and Martinez. R. 2002. The Protein Kinase Complement of The Human Genome. 2(98): 1912-1934.
- Marosi, K., and Hoehn, K. 2007. *Human Anatomy and Physiology*.
- Ming, G. Song, H. 2011. Adult Neurogenesis In The Mamalian Brain : Significant answer and significant Questions. *Neuron*. 70:687-702.
- Mountz, J.D., and Zhou T. 2001. Apoptosis and Autoimunity. In Koopman W.J (Eds). *Arthritis and Allied Conditions*. Lippicott Williams and Wilkins. 14: 565-77.
- Murray, P.S., and Holmes P.V. 2011. An Overview of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Implications for Excitotoxic Vulnerability in The Hippocampus. *International Journal of Peptides*. 12(11).
- Nagpal, J., Arora, K., and Nagpalm B. 2015. Environment and Intelligence: A Corellation. *International Journal of Engineering Technology Science and Research*. 2(11): 107-114.
- Narottama, H. 2016. Pengaruh Paparan Musik Mozart pada Rattus Novergicus In Utero Terhadap Ekspresi Protein Kinase B (Akt) dan Indeks Apoptosis Neuron di Cerebrum Anak Tikus Baru Lahir. Universitas Airlangga, Surabaya.
- Nicholson, K. M and Anderson, N. G. 2002. The Protein Kinase B/Akt Signaling pathway in Human Malignancy. *Cellular Signalling*. 14(5): 381-395.
- Pistilli, E., Siu, P. M., and Always, S. E. 2006. Molecular Regulation of Apoptosis in Fast Plantaris Muscles of Aged Rats. *J Gerontol A. Biol Sci Med Sci*. 61(3): 245-255.
- Pizem, J., and Cor, A. 2003. Detection of Apoptotic Cell in Tumor Paraffin Section. *Radiology Oncology*. 37(4): 225-232.
- Pujol, R. 2016. Auditory Brain Journey Into The World of Hearing. [Accessed 12 November 2017].
- Pujol, R., Nouvian, R., and Lenoir, M. 2016. Hair Cell: Overview. Journey Into The Worldk Hearing. [Accessed 12 November 2017].
- Rahayu. 2004. Pertumbuhan dan Perkembangan Embrio Tikus Putih (Rattus novergicus) Setelah Perlakuan Kebisingan. *BioSMART*. 7(1): 53-59.
- Rauscher, F. H., Robinson, K.D., and Jens, J. 1998. Improved Maze Learning Trough Early Music Exprosure In Rats. *Neurological Research*. 20(5): 427-432.
- Rebillard, G., and Pujol, R. 2016. Cochlea: Function. Journey Into The World of Hearing.
- Reed, J.C. 2000. Mechanism of Apoptotic. *American Journal of Pathology*. 157(5): 1415-1430.
- Rees, S., and Walker, D. 2001. Nervous and Neuromuscular System. *Feral Growth and development*. 1: 154-185.
- Rizarina, S., Hermanto, T. J., Estopangesti, A. T. S., and Widjiati. 2005. Perbandingan Indeks Apoptosis Otak Anak Tikus Baru Lahir yang Mendapat Paparan dan Tidak Mendapat

- Paparan lagu Mozart Sejak Kebuntingan. Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Unair/RS dr Soetomo. Surabaya.
- Rodeck, C. H. And Whittle, M, J. 1999. *Fetal Medicine*. Basic Science and Clinical Practice. London, UK: Churchill Livingstone.
- Roy, S., Sablr, P. Khaire, A., Randhir, K., Khale, A., and Joshi, S. 2013. Effect of Maternal Micrount Rients (folicacid and vitamin B12) and Omega 3 Fatty Acid Onindices of Brain Oxidative
- Sari, N. R. 2005. *Musik dan Kecerdasan Otak Bayi*. Bogor: Kharisma Buta Aksara
- Sanyal, T., Kumar, V., Nag, T.C., Jain, S., Sreenvas, V., and Wadhwa, S. 2013. Prenatal Loud Music and Noise : Differential Impact on Physiological Arousal, Hippocampal Synaptogenesis and Spatial Behavior in One Day-old Chicks. 8(7).
- Siegal, A., and Sapru, H, N. 2010. *Essential Neuroscience*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Song, G., Ouyang, G., dan Bao, S. 2005. The Activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival. *J Cell Mol Med*. 9(1): 59-71.
- Story, L. 2003. A Head Start in Life? Prenatal Parenting and Discourse of Fetal Stimulation. *Atlantis*. 41-48.
- Thomas, K., and Davies, A. 2005. Neurotrophins: a Ticket to Ride for BDNF. *Current Biology* 15(7): 03-23.
- United Nations Development Programme [UNDP]. 2015. *Human Development Report 2015*. New York.
- Verny, T., and Kelly, J. 1982. *The Secret Life of The Unborn Child*. Dell
- Verrusio, W., Ettore, E., Vicenzini, E., Vanacore, N., Cacciafesta, M., and Mecarelli, O. 2015. The Mozart Effect: A Quantitative EEG Study. *Consciousness and Cognition*. (35):150-155.
- Volpe, and Joseph, J. 2008. *Neurology of The Newborn* (4th ed.). Philadelphia. USA : W.B. Saunders.
- Whitwell, G. E. 2006. The Importance of Prenatal Sound and Music. *Journal of Prenatal & Perinatal Psychology & Health*. 13(4): 1-13.
- Widodo, D. P. 2000. Pertumbuhan dan Perkembangan Susunan Saraf Pusat pada Janin dan Bayi. Paper Presented at The Konas Perinasia VII. Semarang.
- Xing, Y., Xia, Y., Kendrick, K., Liu, X., Wang, M., Wu, D., Yang, H., Jing, W., Guo, D & Yao, D. 2015. Mozart, Rhythm and Retrograde Mozart Effect: Evidences from Behaviours and Neurobiology Bases. *Nature: Scientific Reports*. 1-11.
- Yeh, E. T. H. 1998. Life and Death of the Cell. *Hospital Practice*. 33(8): 85-92.
- Yuan, J., and Yanker, B. A. 2000. Apoptosis in The Nervouse System. *Nature*. (32):802-809.