Perbandingan Kadar Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Serum Darah Tali Pusat Bayi Baru Lahir antara Ibu Hamil yang Mendapat DHA dengan Kombinasi DHA dan 11-14 Karya Mozart Selama Hamil

Tony Widyanto, Hermanto TJ
Departemen Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga, Surabaya

ABSTRAK

*Brain Derived Neurotrophin Factor (BDNF) adalah protein yang berlimpah di otak dan saraf perifer, yang mempengaruhi perkembangan saraf, pertumbuhan dan kelangsungan hidup. Penelitian ini bertujuan membandingkan tingkat BDNF dari darah tali pusar bayi baru lahir antara kelompok DHA saja dan kelompok DHA berkombinasi dengan komposisi Mozart 11-14 selama kehamilan. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental, randomized single-blind controlled trial. Subjek penelitian adalah kehamilan berisiko rendah usia 20 minggu, secara acak dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok intervensi mendapat komposisi Mozart menggunakan headphone ke perut ibu selama 1 jam pada 8-10 pagi setiap hari sampai melahirkan dan memperoleh suplementasi DHA. CD/MP3 player pertama berisi 11 komposisi Mozart dan CD kedua berisi 14 komposisi. Kepatuhan dikelola dengan sms/telepon setiap hari. Kelompok kontrol mendapat suplementasi DHA saja. Untuk mendapatkan hasil lebih baik, diet, tingkat stres, laboratorium dasar, BMI, kardiotokografi dibandingkan antara dua kelompok. Kondisi bayi, BDNF dan ibu pengamatan tali pusar pada tonggak pertumbuhan dan perkembangan bayi dianalisis. BDNF diukur dengan metode ELISA. Lokasi: Klinik rawat jalan dan ruang bersalin RSUD Dr Soetomo dan RS Soewandi, Surabaya, dari November 2011 hingga September 2012. Ada perbedaan kondisi neonatal dari dua kelompok. Skala Likert lebih tinggi pada 9 dari 14 parameter pada pertumbuhan dan perkembangan bayi pada kelompok kombinasi. Kadar BDNF darah tali pusat neonatus secara signifikan lebih tinggi pada kelompok kombinasi (12967,71 pg/ml dibandingkan 9809,14 pg/ml ; p: 0,024). Kesimpulan, kadar BDNF darah tali pusat neonatus secara signifikan lebih tinggi pada kelompok kombinasi. Skala Likert lebih tinggi pada tonggak pertumbuhan dan perkembangan bayi.**(MOG 2013;21:109-114)***

Kata kunci:*ibu hamil, DHA, musik Mozart, BDNF, tali pusar neonatus*

ABSTRACT

*Brain Derived Neurotrophin Factor (BDNF) is a protein abundant in brain and peripheral nerves, affecting neuronal development, growth and survival. This study was to compare BDNF level from human newborn umbilical cord blood between two groups: DHA only and DHA in combination with 11-14 Mozart compositions during pregnancy. This was anexperimental studies, randomized single-blind controlled trial. Subjects were low-risk pregnancies in 20 weeks gestational age, randomly divided into two groups. The intervention group was exposed to Mozart compositions using headphones to the mother's abdomen for 1 hour at 8-10 pm everyday until delivery and DHA supplementation. Compliances were maintained by sms/telephone on daily basis. The control group was exposed to DHA supplementation only. To obtain better results, diets, stress levels, basic laboratory, BMI, cardiotocography were compared.. Newborns outcome, cord blood's BDNF and mother's observation on the milestones of baby's growth and development were analyzed. BDNF was measured by ELISA method. Setting: obstetric outpatient clinics and delivery rooms at Dr Soetomo Hospital and Soewandi Hospital, Surabaya, from November 2011 to September 2012. Result showed differences in neonatal outcome from the two groups. There were higher Likert scale on 9 from 14 parameters in growth and development in combination group. Newborn umblical cord blood BDNF level was significantly higher in combination group (12967,71 pg/ml versus 9809,14 pg/ml ; p : 0.024). In conclusion, newborn umbilical cord blood BDNF level was significantly higher in combination group. Likert scale on was higher on baby's growth and development milestones.**(MOG 2013;21:109-114)***

Keywords*: Pregnant women, DHA, Mozart music, BDNF, newborn umbilical cord*

Correspondence: *Tony Widyanto, Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya*

PENDAHULUAN

Sejarah membuktikan bahwa kemajuan suatu bangsa ditentukan oleh sumber daya manusianya dan SDM sangat ditentukan oleh pertumbuhan dan perkembangan sejak dini.[1] Janin dapat berinteraksi dengan lingkungannya, terutama terhadap bunyi.[2,3,4] Dalam rahim, sel otak mengalami proliferasi, migrasi, sinaptogenesis dan apoptosis. Apoptosis dikatakan terjadi terbanyak pada proses sinaptogenesis (proses

pertumbuhan otak janin) pada jaringan yang menjadi sel target. Sinaps menentukan jumlah sel yang mengalami apoptosis, dimana sinaps yang mengalami ablasi sel neuronnya akan mengalami apoptosis, sedangkan sinaps yang bertambah maka jumlah sel yang mengalami apoptosis akan berkurang. Artinya, otak yang tumbuh di lingkungan yang lebih kaya stimulus akan mengalami apoptosis yang lebih sedikit, dengan demikian kapasitas otak menjadi meningkat.[5] Stimulasi musik merupakan sarana yang murah, efektif dan rasional. Dengan dasar penelitian sebelumnya dikembangkan penelitian lebih lanjut yaitu menemukan formula yang tepat untuk memberikan rangsangan musik pada janin.[6] Rangsangan dapat diberikan setelah kehamilan ± 20 minggu karena pada masa ini akson yang timbul dari neuron telah mencapai target organ dan membentuk jaringan (neural network) dan janin mulai dapat mendengar suara – suara dari lingkungannya karena pada fase ini telinga janin telah terbentuk sempurna dan mulai berfungsi

Di sel otak, DHA berperan dalam mencegah apoptosis neuron. Pencegahan apoptosis dapat dilakukan dengan cara: 1). Meningkatkan posphatidylserine di membran sel yang akan mengakitifkan fosforilasi Akt/PI3 kinase, proses ini akan menghambat caspase 3[7]; 2). Meningkatkan pembentukan NPD1 (Neuroprotectin D1) yang merupakan turunan DHA, 10,17S docosatriene. NPD1 menekan pembentukan Abeta (amyloid-beta) yang merupakan gen proinflamasi dan mengatur gen anti apoptotik (Bcl-2, Bcl-xl dan BfL-1 (A1)[8]; 3). Meregulasi sintesis Brain Derived Neurothropic Factor (BDNF) melalui mekanisme p38-MAPK dependent.[9] (BDNF) adalah suatu neurotropin yang berperan dalam perkembangan sinap, plastisitas sinap dan fungsi kognitif.[10] Pada masa perkembangan otak, BDNF mempunyai peranan meregulasi cell survival dan kematian sel yang terprogram (apoptosis). BDNF berperan pada fungsi fisiologis SSP dan perkembangan maturasi korteks dan plastisitas sinaps. Kadar BDNF yang beredar dalam sirkulasi saat istirahat dan selama latihan 70-80% berasal dari otak.[11]

Penelitian sebelumnya pada tikus dan mencit, mendapatkan penurunan indeks apoptosis bermakna otak janin tikus baru lahir yang mendapat paparan komposisi Mozart selama kebuntingan.[12] Di tingkat seluler, penelitian pada hewan menunjukkan otak anak tikus dan mencit yang mendapat suplementasi DHA selama kebuntingan mempunyai jumlah sel neuron yang lebih banyak dan indeks apoptosis yang lebih rendah dibandingkan dengan anak tikus dan mencit yang tidak mendapatkan DHA.[13] Pada tikus, kombinasi olahraga dan suplementasi DHA memiliki efek yang lebih besar terhadap plastisitas sinaptik yang dimediasi BDNF dan kognisi dibandingkan masing-masing faktor jika tidak dikombinasikan.[10]

Penelitian ini mengarah ke tingkat biomolekular dengan menggunakan BDNF serum darah tali pusat janin untuk menilai perbedaan pengaruh Perlakuan DHA dan kombinasi perlakuan DHA dengan komposisi Mozart pada ibu hamil, dengan sintesa BDNF yang meningkat menyebabkan proses apoptosis dapat dihambat dan pembentukan sinaps lebih banyak sehingga jumlah neuron yang bertahan saat lahir juga lebih banyak. Dengan demikian diharapkan kapasitas otak menjadi lebih baik. Penelitian ini merupakan lanjutan dari serangkaian penelitian mencerdaskan bayi dalam rahim, yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh stimulasi lingkungan dengan rangsangan suara melalui musik terpilih dan pemberian DHA pada janin dalam rahim terhadap kecerdasan bayi setelah lahir yang dievaluasi berdasarkan kuesioner pengamatan ibu. Rumusan masalahnya adalah: Apakah ada perbedaan kadar BDNF serum darah tali pusat bayi baru lahir yang mendapatkan perlakuan DHA dengan perlakuan DHA dan komposisi Mozart pada saat di dalam rahim.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan rancang bangun analitik eksperimental dengan desain random, berkontrol dan single blinded (Randomized, Single blinded, Controlled Trial). Dilakukan pemberian suplemen DHA dan paparan komposisi Mozart dengan perlakuan pada malam hari pada subyek terpilih. Tempat penelitian di Poli hamil I, Poli hamil II, Kamar Bersalin IRD, Kamar Bersalin RB II RSU Dr. Soetomo; Poli hamil dan Kamar Bersalin RSUD Dr Soewandi dan Laboratorium Klinik Prodia dan waktu penelitian dilakukan setelah melalui proses kelayakan etik, dimulai pada bulan November 2011 – September 2012. Populasi penelitian merupakan ibu hamil dengan umur kehamilan 20 minggu. SUBYEK penelitian merupakan ibu hamil yang memenuhi ketentuan inklusi, eksklusi, dan droup putus uji. Kriteria inklusi merupakan merupakan Ibu hamil resiko rendah dengan umur kehamilan 20 minggu dengan Indeks Masa Tubuh Normal (18,5-24,9%) dan bersedia mengikuti penelitian.

Kriteria eksklusi terdiri dari ditemukannya kelainan kongenital mayor (pemeriksaan USG), ada riwayat suplementasi DHA selama kahamilan muda (trimester I & II) atau diet yang mengandung DHA yang rutin, terdapat stresor yang berat selama 3 bulan terakhir (Social readjustment Rating Scale > 99), serta hasil pemeriksaan laboratorium lengkap didapatkan adanya kelainan. Sementara kriteria putus uji meliputi ibu hamil yang tidak bersedia mengikuti penelitian lebih lanjut, tidak rutin mengikuti Perlakuan yang ditentukan, dan dalam perjalanan persalinan terjadi chorioamnionitis yang didiagnosis dengan peningkatan suhu rektal 37,8,

terdapat 2 atau lebih kriteria: uterine tenderness, keputihan yang berbau, takikardi pada ibu, takikardi pada janin, lekositosis pada ibu (jumlah lekosit >15.000/mm3)[24], terjadi persalinan prematur, partus lama, terdapat asfiksia pada bayi, infeksi pada bayi, dan terdapat kelainan pada bayi yang memerlukan perhatian khusus.

Komposisi Mozart merupakan musik yang dimainkan oleh perangkat audio player yang menggunakan headphone yang ditempelkan pada perut ibu dengan volume 4 (lamat-lamat terdengar oleh ibu). Komposisi Mozart terdiri dari 11 dan 14 lagu dgn urutan tertentu. Kadar BDNF dilihat dengan kadar BDNF serum bayi baru lahir yang diambil dari pembuluh darah arteri tali pusat bayi baru lahir dan diperiksa dengan metode ELISA. Data penelitian ini dicatat dalam formulir pengumpulan data yang dirancang khusus untuk penelitian ini. Untuk mendiskripsikan karakteristik subyek penelitian yaitu pada ibu: umur ibu, body mass index (BMI), kadar Hb, kadar Albumin, social readjusment (SR) skoring dan Pendidikan. Kemudian pada bayi : Apgar skor (AS), Berat Badan (BB), Panjang Badan (PB), Lingkar Kepala (LK) dan jenis kelamin. Digunakan statistik deskriptif. Sedangkan untuk mengetahui homogenitas sampel digunakan uji-T. Untuk mengetahui distribusi sampel digunakan uji normalitas dengan Kolmogorov-Smirnov Z, selanjutnya dilakukan uji perbandingan, menggunakan Uji-T 2-sampel.Untuk mempermudah penghitungan statistik peneliti menggunakan alat bantu perangkat lunak SPSS for Window edisi 16.

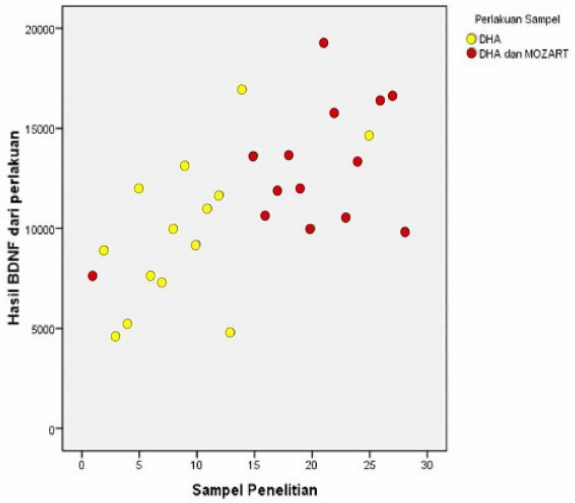
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil kadar serum BDNF pada kelompok yang mendapat perlakuan DHA didapatkan angka sebesar 9809,14 pg/ml, sementara kelompok yang mendapat perlakuan DHA dan Komposisi Mozart sebesar 12967,71 pg/ml. Setelah dilakukan penghitungan secara statistik ternyata didapatkan perbedaan yang bermakna pada kadar BDNF serum darah tali pusat bayi pada ibu hamil yang mendapat perlakuan DHA dengan DHA dan komposisi Mozart (p=0,024) seperti nampak pada tabel 1.

Temuan tersebut juga konsisten dengan diagram pencar dari sampel penelitian yang menunjukan bahwa kedua kelompok sampel berada diatas nilai cut off, akan tetapi bila dipandang dari sudut adanya perlakuan Mozart, secara rata-rata didapatkan nilai BDNF yang lebih tinggi pada kelompok perlakuan kombinasi DHA dan musik Mozart.[24]

Tabel 1. Perbandingan kadar serum BDNF bayi dari kelompok ibu hamil yang mendapat perlakuan DHA dengan DHA dan musik Mozart.

	Perlakuan DHA (pg/ml)	Perlakuan DHA dan musik Mozart (pg/ml)	Uji Statistik
Kadar serum BDNF	9809,14	12967,71	p=0,024 (signifikan)



Gambar 1. Diagram Pencar

Temuan lain, dari hasil korelasi dan regresi antara variable kadar serum BDNF pada kelompok yang mendapat perlakuan DHA dengan perlakuan DHA dan musik Mozart didapatkan hasil yang cukup bermakna. Artinya bahwa ada hubungan yang signifikan antara perlakuan pada kelompok sampel dengan hasil serum BDNF. Demikian juga dengan perhitungan regresi. Perbedaan perlakuan pada kelompok sampel memiliki pengaruh yang cukup bermakna pada hasil serum BDNF bayi. Perlakuan DHA dikombinasikan dengan komposisi Mozart memiliki pengaruh yang lebih besar terhadap hasil serum BDNF pada bayi seperti nampak pada tabel 2 dan tabel 3.

Sedangkan temuan lainya adalah bahwa luaran bayi saat lahir dari kedua kelompok subyek penelitian berdasar berat badan, panjang badan, lingkar kepala, nilai APGAR menit 1 dan 5, memberikan hasil tidak ada perbedaan bermakna pada kedua kelompok. Walaupun didapatkan 2 bayi makrosomia pada kelompok perlakuan DHA, dan 1 bayi pada kelompok perlakuan DHA dengan komposisi Mozart, hasil BDNF ke 3 bayi berbeda dengan rerata masing masing kelompok perlakuan (BDNF kedua bayi kelompok DHA 10014

pg/ml dan 4800 pg/ml, rerata 9809,14 dan hasil BDNF satu bayi pada kelompok DHA dengan musik Mozart sebesar 16686 pg/ml dengan rerata 12967,71 pg/ml), sehingga hal ini dapat disimpulkan bahwa berat badan bayi tidak berhubungan secara linier dengan hasil BDNF.

Tabel 2. Hasil korelasi kadar serum BDNF bayi menurut kelompok perlakuan DHA dengan DHA dan musik Mozart.

		Perlakuan sampel
Hasil BDNF dari perlakuan	Korelasi Pearson	.426*
	Sig.(2-lengan)	.024
	N	28

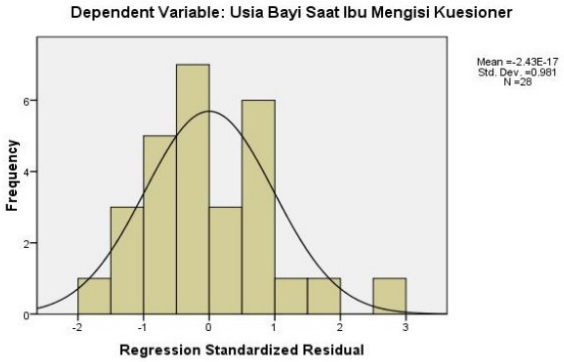
Catatan: *Korelasi signifikan pada tingkat p = 0.05 (2-lengan)

Tabel 3. Hasil regresi kadar serum BDNF bayi menurut kelompok perlakuan DHA dengan DHA dan musik Mozart.

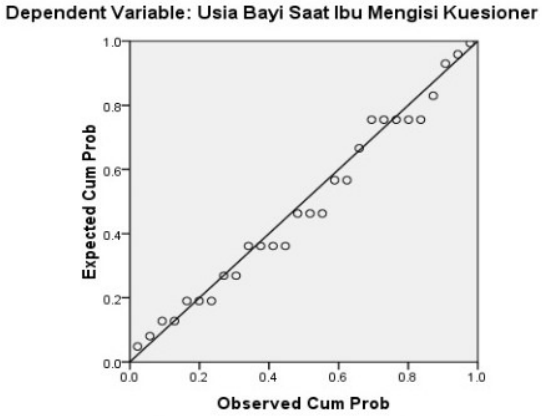
Model	Koefisien tidak standard		Koefisien standard	t	Sig.
	B	Std.Error	Beta		
1 (konstan)	6650.571	2077.529		3.201	.004*
Perlakuan sampel	3158.571	1313.945	.425	2.404	.024

Untuk mencoba melihat hubungan BDNF dengan patokan klinis tumbuh kembang bayi setelah lahir, dilakukan evaluasi luaran tumbuh kembang bayi dengan meminta ibu untuk mengisi kuesioner berdasarkan pengamatan ibu. Usia bayi saat ibu mengisi kuesioner bervariasi antara 4 minggu sampai dengan 15 minggu. Ibu di minta untuk membandingkan kemampuan bayinya dengan kemampuan bayi lainnya sesuai usia. Ada 13 variabel yang peneliti cantumkan dalam kuesioner yaitu memakai ASI, pintar menyusu, mengenal suara ibu, tersenyum melihat ibu, mengangkat kepala, tengkurap, mengoceh, bermain ludah, memegang, tidur teratur, kemampuan BAK, BAB tanpa rewel dan memasukkan jari ke mulut. Pengamatan ibu dimasukkan dalam skala interval Likert (1 sampai dengan 5).

Kemudian data usia bayi saat ibu mengisi kuesioner dites dengan uji normalitas dan hasilnya normal. Artinya, distribusi usia bayi saat ibu mengisi kuesioner adalah normal, sehingga data evaluasi luaran tumbuh kembang bayi menurut pengamatan ibu dapat dilakukan Uji beda T-tes. Berdasarkan grafik Histogram, diketahui bahwa sebaran data yang menyebar ke semua daerah kurva normal. Dapat disimpulkan bahwa data mempunyai distribusi normal. Demikian juga dengan Normal P-Plot. Data menyebar di sekitar garis diagonal dan mengikuti garis diagonal yang menandakan normalitas data. Meski dua grafik di atas menunjukkan bahwa model telah memenuhi asumsi normalitas, namun untuk meyakinkan dilakukan uji statistik dengan uji Kolmogorov-Smirnov sebagaimana nampak pada Gambar 2.



Gambar 2. Histogram Normabilitas Usia Bayi



Gambar 3. Normal P-Plot

Hasil uji Kolmogorov-Smirnov menunjukkan bahwa nilai Asymp.Sig (2-tailed) adalah sebesar 0.891. Nilai ini jauh lebih besar diatas 0.05 sehingga dapat disimpulkan residual berdistribusi Normal. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa berdasarkan hasil uji Normalitas diketahui bahwa data tidak terkena masalah normalitas seperti nampak pada Gambar 3.

Pada evaluasi hasil luaran tumbuh kembang bayi yang dinilai menurut pengamatan ibu didapatkan 9 variabel yang berbeda secara signifikan antara kedua kelompok, yaitu: memakai ASI (p=0,031), pintar menyusu (p=0,046), mengenal suara ibu (p=0,006), tersenyum melihat ibu (p=0,017), mengangkat kepala (p=0,000), tengkurap (p=0,001), mengoceh (p=0,017), memegang (p=0,028), dan memasukkan jari kemulut (p=0,002). Sedangkan 4 variabel menunjukkan perbedaan yang

tidak signifikan, yaitu: bermain ludah (p=0,087), tidur teratur (p=0,429), kemampuan BAK (p=0,178) dan BAB tidak rewel (p=1,00). Secara umum, pada kelompok perlakuan DHA dan komposisi Mozart didapatkan hasil luaran tumbuh kembang bayi yang lebih baik daripada kelompok perlakuan DHA.

SIMPULAN

Perbandingan kadar BDNF serum darah tali pusat bayi kelompok perlakuan DHA (rata-rata 9809,14 pg/ml) lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan rerata kelompok perlakuan DHA dan komposisi Mozart (rata-rata 12967,71 pg/ml) dengan signifikansi p=0,024. Artinya, kelompok perlakuan DHA yang dikombinasikan dengan komposisi Mozart cenderung menghasilkan serum BDNF tali pusat bayi lebih tinggi. Perhitungan korelasi dan regresi sebagai alat uji statistik parametrik juga memperkuat temuan tersebut (korelasi sebesar 0,426 dengan p=0,024; regresi t = 2,404 dengan p= 0,024). Hasil perhitungan korelasi, terdapat hubungan yang positif antara perlakuan dengan jumlah kadar BDNF serum darah tali pusat bayi. Sementara hasil uji regresinya menunjukkan bahwa ada pengaruh yang cukup bermakna antara jenis perlakuan dengan kadar BDNF. Perlakuan DHA dan komposisi Mozart lebih bagus pengaruhnya terhadap kadar BDNF serum darah tali pusat bayi dibandingkan dengan perlakuan DHA. Walaupun hasil dari penelitian ini telah menjawab hipotesa penelitian, masih banyak faktor yang harus dicermati antara lain faktor-faktor pengganggu seperti asupan nutrisi yang mengandung DHA diluar suplemen yang diberikan dan multivitamin yang umum dikonsumsi oleh ibu hamil, pada masing-masing subyek penelitian di tiap kelompok.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hidayat B. Peranan DHA dalam pembentukan manusia yang berkualitas, Simposium Penambahan LC-PUFAs, Konas Perinasia VII, Semarang. 2000
2. Logan B. Infant outcomes of perinatal stimulation pilot study. Pre and Perinatal psychology Journal. 1999;2(1). p. 65-73
3. Volpe JJ. Human Brain Development. In: Neurology of The Newborn 4th eds. Philladelphia, USA: WB Saunders. 2001. p. 45-99
4. Niken WS, Dikman A, Hermanto TJ, Margaritha M. Perbandingan kadar brain derived neurotrophic factor.
5. (BDNF) serum darah tali pusat bayi baru lahir antara ibu hamil yang mendapat dengan tidak mendapat paparan komposisi Mozart selama hamil, Departemen Obstetri dan Ginekologi. FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. 2009
6. Rees S and Walker D. Nervous and Neuromuscular Systems. In: Harding R. Bocking AD Fetal growth and Development 1st ed. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2001. p. 154-85
7. Hermanto TJ, Estoepangesti ATS, Widjiati. The influence of musical exposure to pregnant (Rattus Novergicus) Rat to the amount of offsprings' rat brain cells. Surabaya: Third Scientific meeting on Maternalfetal Medicine and AOFOG Accredited Ultrasound Workshop. 2002
8. Akbar M, Calderon F, Wen Z, Kim HY. Docosahexaenoic acid: A positive modulator of signaling in neuronal survival, PNAS. 2005;102(36). p. 10858-10863
9. Lukiw WJ, Cui JG, Marcheselli VL, Bodker M, Botkjaer A, Gotlinger K, Serhan C, Bazan G. A role for docosahexaenoic acid derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. The Journal of Clinical Investigation. 2005;115. p. 2774-2782
10. Hermanto TJ. Smart babies through Prenatal University. Mission Impossible? Majalah Obstetri dan Ginekologi Indonesia. 2004;28(1). p. 14
11. Gomez-Pinilla F. The influences of diet and exercise on mental health through hormesis. Ageing Res Rev; 2008;7. p. 49-62
12. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Martin V, Pedersen, Leick L, Hart E, Niels H, Secher, Bente K, Pedersen and Pilegaard H. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise, Exp Physiol. 2009;94(10). p. 1062-1069
13. Rizarina S, Hermanto TJ, Estoepangesti A.T.S, Widjiati. Perbandingan indeks apoptosis otak anak tikus baru lahir yang mendapat paparan dan tidak mendapat paparan lagu Mozart sejak kebuntingan. Penelitian tugas akhir - dipresentasikan di FIGO Kuala Lumpur 2006
14. Maksum M, Hermanto TJ, Widjiati. Perbandingan indeks apoptosis dan jumlah neuron piramid otak anak mencit baru lahir antara yang mendapat dengan tidak mendapat docosahexaenoic acid selama kebuntuingan, Penelitian tugas akhir. 2006
15. Sadler TW. Sistem Saraf Pusat. In: Ronardy DH, ed. Embriologi Kedokteran Langman, eds 7, Jakarta: EGC Penerbit buku kedokteran; 1995. p. 374-385
16. Widodo DP. Pertumbuhan dan perkembangan susunan saraf pusat (Otak) pada janin dan bayi, Simposium Penambahan LC-PUFAs, Konas Perinasia VII Semarang. 2000

17. Cunningham FG, Gant NF and Leveno KJ. Maternal Physiology. Williams Obstetrics 23th Edition. McGraw Hill, New York. 2010
18. Larsen dalam Niken WS, Dikman A, Hermanto TJ, Margaritha M. Perbandingan kadar brain derived neurotrophic factor (BDNF) serum darah tali pusat bayi baru lahir antara ibu hamil yang mendapat paparan komposisi Mozart selama hamil, departemen Obstetri dan Ginekologi. FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya 2009
19. Cameron dalam Niken WS, Dikman A, Hermanto TJ, Margaritha M. Perbandingan kadar brain derived neurotrophic factor (BDNF) serum darah tali pusat bayi baru lahir antara ibu hamil yang mendapat paparan komposisi Mozart selama hamil, Departemen Obstetri dan Ginekologi. FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. 2009
20. Gabriel JF. Fisika Kedokteran. Jakarta: Penerbit buku kedokteran EGC; 1988. p. 65-98
21. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived Neurotrophic Factor. Growth Factor. 2004
22. Tomatis AA. Ontogenesis of the Faculty of Hearing. In Pre-and Peri Natal Psycology: An Introduction, ed. Thomas R. Verny. New York: Human Scince Press, Inc; 1987. p. 28-29
23. Arabin B. Ultrasound obstetry Gynecology. Music During Pregnancy. 2002
24. The American Heritage Dictionary of the English language 4th eds. Houghton Mifflin co, 2000 (http:/www.yourdictionary.com/ahd/m/m0494000.html), di unduh 5 agustus 2011
25. Chouthai Nitin S. Changes in newtrophin levels in umbilical cord blood from infants with different gestasional ages and clinical condition, pediatric research. 2003;53(6). p 965-969