

SKRIPSI

**PENGARUH *MATERNAL SEPARATION* TERHADAP
FUNGSI KOGNITIF MEMORI SPASIAL MENCIT
PUTIH (*Mus musculus L.*) GALUR
SWISS WEBSTER JANTAN**



**NADA TRIASTUTI
04011382126240**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

SKRIPSI

**PENGARUH *MATERNAL SEPARATION* TERHADAP
FUNGSI KOGNITIF MEMORI SPASIAL MENCIT
PUTIH (*Mus musculus L.*) GALUR
SWISS WEBSTER JANTAN**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



**NADA TRIASTUTI
04011382126240**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

HALAMAN PENGESAHAN

**PENGARUH MATERNAL SEPARATION TERHADAP FUNGSI
KOGNITIF MEMORI SPASIAL MENCIT PUTIH (*Mus musculus L.*)
GALUR SWISS WEBSTER JANTAN**

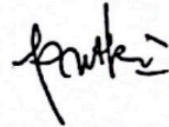
LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar
Sarjana Kedokteran Universitas Sriwijaya

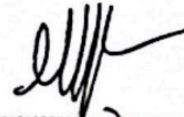
Oleh:
NADA TRIASTUTI
04011382126240

Palembang, 6 Desember 2024
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

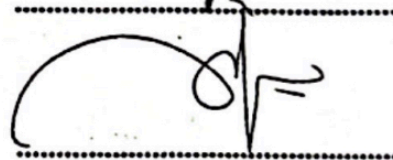
Pembimbing I
Dr. dr. Siti Sarahdeaz F.P., M. Biomed
NIP. 198901122020122009



Pembimbing II
dr. Eka Febri Zulissetiana, M. Biomed
NIP. 198802192010122001



Penguji I
Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO, M.Pd.Ked
NIP. 197306131999031001

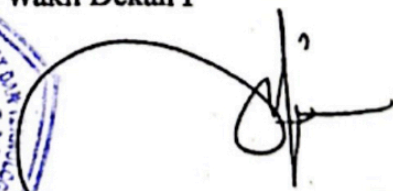
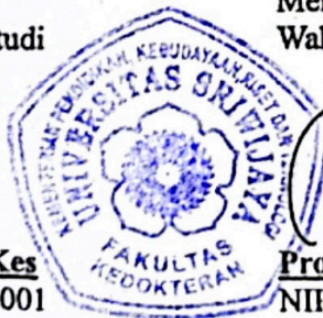
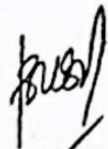


Penguji II
dr. Budi Santoso, M.Kes
NIP. 198410162014041003



Koordinator Program Studi

Mengetahui,
Wakil Dekan I



Dr. dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO, M.Pd.Ked
NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul "Pengaruh *Maternal Separation* Terhadap Fungsi Kognitif Memori Spasial Mencit Putih (*Mus musculus L.*) Galur Swiss Webster Jantan". telah dipertahankan di hadapan Tim penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 6 November 2024.

Palembang, 6 Desember 2024

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

Dr. dr. Siti Sarahdeaz F.P., M. Biomed

NIP. 198901122020122009

Pembimbing II

dr. Eka Febri Zulissetiana, M. Biomed

NIP. 198802192010122001

Penguji I

Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO, M.Pd.Ked

NIP. 197306131999031001

Penguji II

dr. Budi Santoso, M.Kes

NIP. 198410162014041003

Koordinator Program Studi

Mengetahui,
Wakil Dekan I

Dr. dr. Susilawati, M.Kes

NIP. 197802272010122001



Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO, M.Pd.Ked

NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nada Triastuti

NIM : 04011382126240

Judul : Pengaruh *Maternal Separation* Terhadap Fungsi Kognitif Memori Spasial Mencit Putih (*Mus musculus L.*) Galur Swiss Webster Jantan

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi oleh pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 6 Desember 2024



Nada Triastuti

ABSTRAK

PENGARUH *MATERNAL SEPARATION* TERHADAP FUNGSI KOGNITIF MEMORI SPASIAL MENCIT PUTIH (*Mus musculus L.*) GALUR SWISS WEBSTER JANTAN

(Nada Triastuti, 6 Desember 2024, 66 Halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Maternal separation (MS), merupakan model yang sering dilakukan untuk mempelajari efek dari pengaruh pada awal kehidupan. Anak akan dipisahkan dari ibu selama masa awal pasca melahirkan sehingga jarang melihat ibunya. Pemisahan ini dapat memengaruhi perkembangan kognitif dengan menginduksi stres yang berkepanjangan dan mengubah neuroplastisitas otak. Efek ini terlihat pada hipokampus, yang penting dalam memori spasial dan fungsi kognitif. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh durasi MS terhadap memori spasial mencit putih (*Mus musculus L.*) galur Swiss Webster jantan. Penelitian menggunakan desain *true experimental* dengan rancangan *posttest-only control group*. Sebanyak 28 mencit dibagi menjadi empat kelompok: kontrol (tanpa MS), serta kelompok MS dengan durasi 2 jam, 4 jam, dan 6 jam per hari selama 21 hari. Fungsi memori spasial diuji menggunakan *Y-maze* dan *T-maze*. Analisis data dilakukan dengan uji *one-way ANOVA* dan uji lanjut *post-hoc LSD*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa MS berdampak signifikan terhadap memori spasial. Pada *Y-maze*, persentase *spontaneous alternation* menurun seiring dengan bertambahnya durasi MS, dengan kelompok MS 6 jam menunjukkan penurunan signifikan dibanding kontrol ($p < 0,05$). Hasil serupa ditemukan pada *T-maze*, dengan kelompok MS 4 jam dan 6 jam menunjukkan penurunan akurasi signifikan dalam memilih jalur. MS memengaruhi fungsi kognitif mencit, dengan durasi pemisahan yang lebih lama menyebabkan gangguan memori spasial yang lebih besar. Penelitian ini menegaskan pentingnya peran lingkungan yang mendukung perkembangan kognitif pada masa awal kehidupan.

Kata Kunci:

Maternal separation, memori spasial, *Y-maze*, *T-maze*.

ABSTRACT

THE EFFECT OF MATERNAL SEPARATION ON THE COGNITIVE FUNCTION OF SPATIAL MEMORY OF WHITE MICE (*Mus musculus L.*) MALE SWISS WEBSTER STRAIN

(Nada Triastuti, 6 December 2024, 66 Pages)
Faculty of Medicine Sriwijaya University

Maternal separation (MS), is a commonly used model to study the effects of early life experiences. The offspring are separated from the mother during the early postnatal period, resulting in limited exposure to the mother. This separation can affect cognitive development by inducing prolonged stress and altering brain neuroplasticity. This effect was especially seen in the hippocampus, which is important in spatial memory and cognitive function. This study aims to analyze the effect of MS duration on the spatial memory of male white Swiss Webster mice (*Mus musculus L.*). The research used a true experimental design with a posttest-only control group design. A total of 28 mice were divided into four groups: control (without MS), and MS groups with a duration of 2 hours, 4 hours, and 6 hours per day for 21 days. Spatial memory function was tested using the Y-maze and T-maze. Data analysis was carried out using one-way ANOVA test and post-hoc LSD test. The results showed that MS had a significant impact on spatial memory. In the Y-maze, the percentage of spontaneous turnover decreased with increasing MS duration, with the 6-hour MS group showing a significant decrease compared to controls ($p < 0.05$). Similar results were found on the T-maze, with the 4-hour and 6-hour MS groups showing a significant decrease in accuracy in path selection. MS affects the cognitive function of mice, with longer duration causing more significant spatial memory impairment. This research emphasizes the important role of the environment that supports cognitive development in early life.

Keywords:

Maternal separation, spatial memory, Y-maze, T-maze.

RINGKASAN

PENGARUH MATERNAL SEPARATION TERHADAP FUNGSI KOGNITIF MEMORI SPASIAL MENCIT PUTIH (*Mus musculus L.*) GALUR SWISS WEBSTER JANTAN

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 6 Desember 2024

Nada Triastuti dibimbing oleh Dr. dr. Siti Sarahdeaz Fazzaura Putri, M. Biomed dan dr. Eka Febri Zulissetiana, M.Biomed.

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
xviii + 65 halaman, 7 tabel, 12 gambar, 8 lampiran

Penelitian ini mengevaluasi dampak *maternal separation* (MS) terhadap fungsi kognitif memori spasial pada mencit putih (*Mus musculus L.*) galur Swiss Webster jantan. MS, merupakan model yang sering dilakukan untuk mempelajari efek dari pengaruh pada awal kehidupan yang memengaruhi perkembangan otak, khususnya hipokampus, area penting dalam memori spasial. Sebanyak 28 mencit dibagi menjadi empat kelompok: kontrol tanpa MS, serta kelompok MS dengan durasi pemisahan 2 jam, 4 jam, dan 6 jam per hari selama 21 hari. Pengujian memori spasial dilakukan menggunakan *Y-maze* dan *T-maze*, dengan analisis data melalui uji statistik *one-way* ANOVA dan *post-hoc* LSD untuk mengukur perbedaan antar kelompok.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa MS berdampak signifikan terhadap fungsi kognitif mencit. Pada pengujian *Y-maze*, kelompok MS 6 jam mengalami penurunan persentase spontan alternation secara signifikan dibandingkan kontrol, menunjukkan gangguan pada memori kerja. Hasil serupa ditemukan pada *T-maze*, di mana kelompok MS 4 jam dan 6 jam menunjukkan penurunan akurasi dalam memilih jalur yang benar, mengindikasikan gangguan orientasi spasial. Semakin lama durasi MS, semakin besar gangguan yang terjadi pada fungsi memori spasial, yang diduga disebabkan oleh peningkatan hormon stres seperti kortisol yang memengaruhi perkembangan hipokampus.

Kesimpulan penelitian ini menunjukkan bahwa stres akibat MS berdampak negatif pada memori spasial mencit, dengan durasi pemisahan yang lebih lama meningkatkan tingkat keparahan gangguan. Penelitian ini menegaskan pentingnya lingkungan yang mendukung perkembangan kognitif selama masa awal kehidupan untuk mencegah dampak jangka panjang pada fungsi otak.

Kata Kunci: *Maternal separation*, memori spasial, *Y-maze*, *T-maze*.

SUMMARY

THE EFFECT OF MATERNAL SEPARATION ON THE COGNITIVE FUNCTION OF SPATIAL MEMORY OF WHITE MICE (*Mus musculus L.*) MALE SWISS WEBSTER STRAIN

Scientific Paper in the form of Skripsi, 6th of December 2024

Nada Triastuti; supervised by Dr. dr. Siti Sarahdeaz Fazzaura Putri, M. Biomed and dr. Eka Febri Zulissetiana, M.Biomed.

Undergraduate Program in Medicine, Faculty of Medicine, Sriwijaya University xviii + 65 pages, 7 table, 12 pictures, 8 attachment

This study evaluated the impact of maternal separation (MS) on the cognitive function of spatial memory in male white Swiss Webster mice (*Mus musculus L.*). MS, is a commonly used model to study the effects of early life experiences that affects brain development, especially the hippocampus, an important area in spatial memory. A total of 28 mice were divided into four groups: controls without MS, and MS groups with separation durations of 2 hours, 4 hours, and 6 hours per day for 21 days. Spatial memory testing was carried out using the Y-maze and T-maze, with data analysis using one-way ANOVA and post-hoc LSD statistical tests to measure differences between groups.

The results showed that MS had a significant impact on the cognitive function of mice. In the Y-maze test, the 6-hour MS group experienced a significantly reduced percentage of spontaneous alternation compared to controls, indicating impairment in working memory. Similar results were found in the T-maze, where the 4-hour and 6-hour MS groups showed decreased accuracy in choosing the correct path, indicating impaired spatial orientation. The longer the duration of MS, the greater the impairment that occurs in spatial memory function, which is thought to be caused by an increase in stress hormones such as cortisol which affects hippocampal development.

The conclusions of this study suggest that MS-induced stress negatively impacts mice's spatial memory, with longer separation durations increasing the severity of the impairment. This research emphasizes the importance of an environment that supports cognitive development during early life to prevent long-term impacts on brain function.

Keywords: Maternal separation, spatial memory, Y-maze, T-maze

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nada Triastuti

NIM : 04011382126240

Judul : Pengaruh *Maternal Separation* Terhadap Fungsi Kognitif Memori Spasial Mencit Putih (*Mus musculus L.*) Galur Swiss Webster Jantan.

Memberikan izin kepada pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan pembimbing sebagai penulis korespondensi (*corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 6 Desember 2024



Nada Triastuti

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya panjatkan kepada Allah SWT atas berkah dan rahmat-Nya sehingga dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Pengaruh *Maternal Separation* Terhadap Fungsi Kognitif Memori Spasial Mencit Putih (*Mus musculus L.*) Galur Swiss Webster Jantan” sebagai syarat mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran di Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Sriwijaya. Saya ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada beberapa pihak di bawah ini.

1. Dr. dr. Siti Sarahdeaz Fazzaura Putri, S.Ked., M.Biomed dan dr. Eka Febri Zulissetiana M.Biomed selaku dosen pembimbing atas kesabaran dan waktunya dalam membimbing dan membantu saya menyelesaikan skripsi ini.
2. Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked dan dr. Budi Santoso, M.Kes selaku dosen penguji yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk memberikan saran dan bimbingan dalam mengerjakan skripsi ini.
3. Kedua orangtua Ibu Nani Kristawati dan Bapak Alm. Z. Harris Nasution yang telah mendoakan, memberikan semangat, inspirasi, dan tujuan ke Aci untuk menulis skripsi ini agar dapat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran.
4. Kepada keluarga besar dan teman-teman, atas semangat dan dukungan kepada saya dalam pengerjaan skripsi ini.

Saya menyadari penuh bahwa dalam penulisan skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, sehingga saya sangat menerima kritik dan saran yang membangun. Dengan ini, saya berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat kepada masyarakat

Palembang, 6 Desember 2024



Nada Triastuti

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
RINGKASAN	viii
SUMMARY	ix
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	x
KATA PENGANTAR	xi
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Hipotesis Penelitian.....	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Fungsi Kognitif	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Anatomi dan Fisiologi Fungsi Kognitif	5
2.1.3 Domain pada Fungsi Kognitif.....	6
2.1.4 Uji Kognitif pada Manusia.....	9
2.1.5 Uji Kognitif Pada Hewan Coba.....	11
2.1.5.1 Definisi.....	11

2.1.5.2	Morris Water Maze (MWM).....	11
2.1.5.3	T-maze.....	13
2.1.5.4	Y-maze	14
2.2	Stres.....	15
2.2.1	Definisi.....	15
2.2.2	Maternal Separation (MS).....	16
2.2.3	Fisiologi stres	17
2.2.4	Respon terhadap stres.....	18
2.3	Mekanisme Pengaruh MS Terhadap Fungsi Memori Spasial.....	18
2.4	Kerangka Teori Penelitian.....	22
2.5	Kerangka Konsep Penelitian	23
BAB III METODE PENELITIAN		24
3.1	Jenis Penelitian.....	24
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	24
3.3	Populasi dan Sampel	24
3.3.1	Populasi.....	24
3.3.2	Sampel.....	24
3.4	Variabel Penelitian	25
3.4.1	Variabel Bebas	25
3.4.2	Variabel Terikat	25
3.5	Definisi Operasional.....	26
3.6	Cara Pengumpulan data.....	27
3.6.1	Alat dan Bahan.....	27
3.6.2	Persiapan Hewan Coba	28
3.6.3	Cara Pengumpulan Data.....	28
3.7	Cara Pengolahan dan Analisis Data	31
3.8	Alur Kerja Penelitian.....	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		33
4.1	Hasil Penelitian	33
4.2	Pembahasan.....	39
4.3	Keterbatasan Penelitian.....	44

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	45
5.1 Kesimpulan	45
5.2 Saran.....	46
DAFTAR PUSTAKA.....	47
LAMPIRAN.....	56
BIODATA	65

DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1. Definisi Operasional	26
Tabel 4. 1 Nilai dan hasil uji normalitas rerata rasio <i>spontaneous alternation</i> pada <i>Y-maze</i>	34
Tabel 4. 2 Hasil uji <i>one-way</i> ANOVA antar kelompok MS pada <i>Y-maze</i>	35
Tabel 4. 3 Uji <i>post-hoc</i> LSD antar kelompok MS pada <i>Y-maze</i>	36
Tabel 4. 4 Nilai dan hasil uji normalitas rerata rasio <i>spontaneous alternation</i> pada <i>T-maze</i>	37
Tabel 4. 5 Hasil uji <i>one-way</i> ANOVA antar kelompok MS pada <i>T-maze</i>	37
Tabel 4. 6 Uji <i>post-hoc</i> <i>LSD</i> antar kelompok MS pada <i>T-maze</i>	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1. Struktur Sistem Limbik	6
Gambar 2. 2. Formulir Pemeriksaan MoCa-Ina.....	9
Gambar 2. 3. Formulir Pemeriksaan MMSE	10
Gambar 2. 4. <i>Morris Water Maze</i>	12
Gambar 2. 5. <i>T-maze</i>	13
Gambar 2. 6. <i>Y-maze</i>	15
Gambar 2. 7. Kerangka Teori.....	22
Gambar 2. 8. Kerangka Konsep	23
Gambar 3. 1. Diagram jalannya penelitian.....	29
Gambar 3. 2. Alur kerja penelitian.....	32
Gambar 4. 1 Perbedaan persentase <i>spontaneous alternation</i> pada <i>Y-maze</i>	35
Gambar 4. 2 Perbedaan persentase <i>spontaneous alternation</i> pada <i>T-maze</i>	38

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Konsultasi Proposal Skripsi	56
Lampiran 2. Lembar Konsultasi Skripsi	57
Lampiran 3. Hasil Output Data SPSS	58
Lampiran 4. Lembar Sertifikat Layak Etik	60
Lampiran 5. Surat Izin Penelitian.....	61
Lampiran 6. Surat Selesai Izin Penelitian	62
Lampiran 7. Hasil Pengecekan Turnitin.....	63
Lampiran 8. Dokumentasi Penelitian.....	64

DAFTAR SINGKATAN

11-HSD	: <i>11-B-Hydroxysteroid Dehydrogenase</i>
ACTH	: <i>Adrenocorticotropic Hormon</i>
AKI	: <i>Angka Kematian Ibu</i>
BDNF	: <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
CRF	: <i>Corticotrophin Releasing Factor</i>
CRH	: <i>Corticotropin-Releasing Hormone</i>
GABA	: <i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
GR	: <i>Glucocorticoid Receptor</i>
HPA	: <i>Hypothalamic-Pituitary-Adrenal</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1 Beta</i>
JNK	: <i>c-Jun NH2-terminal Kinase</i>
LCS	: <i>Liquor Cerebro Spinalis</i>
LTP	: <i>Long-Term Potentiation</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MMSE	: <i>Mini Mental State Examination</i>
Moca-Ina	: <i>Montreal Cognitive Assesment-Versi Indonesia</i>
MR	: <i>Mineralocorticoid Receptor</i>
MS	: <i>Maternal Separation</i>
MWM	: <i>Morris Water Maze</i>
NMDA	: <i>N-Methyl D-Aspartate</i>
P	: <i>Probability</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SAPK	: <i>Stress-Activated Protein Kinase</i>
SD	: <i>Standar Deviasi</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Science</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Golden Period merupakan masa paling kritis dalam perkembangan manusia. Masa ini berada dari usia 0 sampai 2 tahun, atau yang biasa disebut 1000 hari pertama dimana 80% pertumbuhan otak terjadi pada masa tersebut. Disebut *golden period* karena pada periode ini bagian-bagian khusus otak dan kemampuan tertentu berkembang. Otak sangat mudah dibentuk dan sensitif karena refleks fetus yang melibatkan medula spinalis dan bahkan batang otak terbentuk pada bulan ketiga sampai keempat kehamilan. Selain itu, struktur saraf yang mencakup korteks serebri juga dalam tahap perkembangan awal. Sekitar satu tahun setelah kelahiran, mielinisasi sejumlah besar traktus otak baru menjadi sempurna. Apabila pada masa tersebut tidak diberikan penanganan yang baik, maka di masa depan tidak dapat diperbaiki terutama pada kerusakan otak. Kondisi fisik dan psikologis bayi merupakan fondasi yang kokoh bagi perkembangan dan pertumbuhan selanjutnya.¹⁻³

Pada masa *golden period*, pertumbuhan dan perkembangan dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti faktor genetik, kesehatan orangtua, faktor nutrisi dan lingkungan salah satunya adalah pengalaman.⁴ Pengalaman merupakan stimulus yang dibutuhkan untuk meningkatkan pertumbuhan sinaps. Hubungan baru sulit diciptakan karena sinaps-sinaps dari beberapa bagian otak sudah mencapai tahap stabilitas. Pada titik ini, intervensi dan upaya untuk mendukung perkembangan otak paling berpengaruh dan menentukan kehidupan anak kedepannya. Salah satu bentuk pengalaman yang menarik perhatian adalah stres yang terjadi pada awal kehidupan (*early life stress*). Apabila seseorang mengalami pengalaman buruk di masa kecil dapat menghalangi perkembangan. Anak yang diabaikan orangtua cenderung memiliki gangguan perkembangan dan memiliki risiko tinggi kekurangan kognitif, masalah perilaku, autisme, dan hiperaktivitas.^{1,5} *Maternal stress* adalah salah satu bentuk dari *early life stress*. *Maternal stress* didefinisikan sebagai respons fisiologis dan perilaku yang terjadi ketika kesulitan

psikososial akut atau kronis membebani kemampuan mengatasi yang memungkinkan seorang wanita untuk kembali ke homeostasis fisiologi.⁶ *Maternal stress* ditandai dengan adanya pemisahan atau yang biasa disebut dengan *Maternal Separation* (MS). MS dapat disebabkan oleh ibu yang sibuk, *baby blues*, dan Angka Kematian Ibu (AKI) yang menyebabkan ibu tidak dapat mengurus anak. Keadaan psikologis tersebut dapat membuat hubungan antara ibu dan anak renggang dan terpisah dan dapat memengaruhi fungsi kognitif.⁷

Kemampuan seseorang untuk mengenali atau mengetahui tentang hal-hal atau keadaan disebut fungsi kognitif. Fungsi kognitif terkait dengan pengalaman belajar dan kemampuan kecerdasan orang tersebut.⁸ Kemampuan kognitif adalah kemampuan dasar otak untuk melakukan tugas-tugas dari yang paling sederhana hingga yang paling kompleks, yang merupakan bagian dari hampir setiap tindakan manusia.⁹ *Early life stress* memengaruhi struktur hipokampus, yang sangat penting untuk pembelajaran spasial dan memori.¹⁰

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa MS pada periode kritis perkembangan otak dapat memengaruhi beberapa aspek neuroplastisitas dan dapat menyebabkan disfungsi perilaku dan kognitif serta depresi atau kecemasan.¹¹⁻¹⁶ Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa MS menyebabkan perubahan neurokimia dan molekuler. Penelitian yang dilakukan oleh Janetsian-Fritz et al. menunjukkan bahwa di mana *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) aksis mengalami gangguan akibat peningkatan 5-HT di hipokampus, striatum, dan korteks prefrontal dan perubahan ekspresi subunit reseptor *N-Methyl D-Aspartate* (NMDA) di hipokampus setelah pemisahan maternal terkait dengan gangguan belajar dan memori di kemudian hari.¹⁷ Kuma et al. menyatakan bahwa *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) terdeteksi di hipokampus, yang penting untuk pematangan otak, termasuk kelangsungan hidup sel neuron, plastisitas, dan diferensiasi.¹⁸ O'Mahony et al. menyatakan bahwa satu episode MS yang berkepanjangan cukup untuk meningkatkan kadar kortikosteron dan *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) baik dalam kondisi basal maupun yang dipicu oleh stress.¹⁹ Penelitian ini akan menambahkan hasil dari penelitian sebelum

nya bahwa MS dapat menyebabkan disfungsi perilaku dan kognitif yaitu fungsi spasial dan memori dan hal inilah yang dapat dikaji lebih lanjut.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh dari *Maternal Separation* (MS) terhadap fungsi kognitif memori spasial pada mencit?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisa pengaruh dari *Maternal Separation* (MS) terhadap fungsi kognitif memori spasial pada mencit

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisa fungsi kognitif memori spasial pada mencit putih (*Mus musculus L.*) galur Swiss Webster jantan yang mendapat perlakuan MS selama 2 jam dengan menggunakan *Y-maze*.
2. Menganalisa fungsi kognitif memori spasial pada mencit putih (*Mus musculus L.*) galur Swiss Webster jantan yang mendapat perlakuan MS selama 2 jam dengan menggunakan *T-maze*.
3. Menganalisa fungsi kognitif memori spasial pada mencit putih (*Mus musculus L.*) galur Swiss Webster jantan yang mendapat perlakuan MS selama 4 jam dengan menggunakan *Y-maze*.
4. Menganalisa fungsi kognitif memori spasial pada mencit putih (*Mus musculus L.*) galur Swiss Webster jantan yang mendapat perlakuan MS selama 4 jam dengan menggunakan *T-maze*.
5. Menganalisa fungsi kognitif memori spasial pada mencit putih (*Mus musculus L.*) galur Swiss Webster jantan yang mendapat perlakuan MS selama 6 jam dengan menggunakan *Y-maze*.
6. Menganalisa fungsi kognitif memori spasial pada mencit putih (*Mus musculus L.*) galur Swiss Webster jantan yang mendapat perlakuan MS selama 6 jam dengan menggunakan *T-maze*.

7. Menganalisa pengaruh *Maternal Separation* (MS) terhadap fungsi kognitif memori spasial pada mencit putih (*Mus musculus L.*) galur Swiss Webster jantan.

1.4 Hipotesis Penelitian

Maternal Separation (MS) memiliki pengaruh terhadap fungsi kognitif memori spasial mencit.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Diharapkan hasil dari penelitian ini dapat menjadi bahan literatur tentang pengetahuan dan wawasan ilmiah pada penelitian hewan coba kedepannya dalam melakukan penelitian terhadap tes kognitif pada mencit (*Mus musculus*) akibat *Maternal Separation* (MS).

1.5.2 Manfaat Praktis

Diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi bahan penelitian selanjutnya terkait fungsi kognitif.

1.5.3 Manfaat Masyarakat

Diharapkan hasil dari penelitian ini dapat menjadi pertimbangan dalam mengedukasi masyarakat tentang pentingnya peran hubungan orangtua dan anak dalam perkembangan anak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Endang E. The Growth and Development Stimulation on Early Childhood.
2. Desmita. Psikologi Perkembangan. . 2006;
3. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.
4. Merrick J. Child health and human development over the lifespan. *Front Public Health*. 2013 Mar 19;1(MAR).
5. Jelenkovic A, Ortega-Alonso A, Rose RJ, Kaprio J, Rebato E, Silventoinen K. Genetic and environmental influences on growth from late childhood to adulthood: A longitudinal study of two Finnish twin cohorts. *American Journal of Human Biology*. 2011 Nov;23(6):764–73.
6. Hogue CJR, Hoffman S, Hatch MC. Stress and preterm delivery: a conceptual framework. 2001.
7. Cao XJ, Huang YX, Zhu P, Zhang ZG. The impacts of maternal separation experience and its pattern on depression and dysfunctional attitude in middle school students in rural China. *International Journal of Social Psychiatry*. 2020 Mar 1;66(2):188–97.
8. Larner AJ. *Neuropsychological neurology : the neurocognitive impairments of neurological disorders*. Cambridge University Press; 2013.
9. Kognitif dalam Meningkatkan Efektivitas Pembelajaran Ilmu Sosial bagi Siswa Jurnal Penelitian Pendidikan K, Basri H. KEMAMPUAN KOGNITIF DALAM MENINGKATKAN EFEKTIVITAS PEMBELAJARAN ILMU SOSIAL BAGI SISWA SEKOLAH DASAR COGNITIVE ABILITY IN IMPROVING THE EFFECTIVENESS OF SOCIAL LEARNING FOR ELEMENTARY SCHOOL STUDENTS. 2018;
10. Cao X, Huang S, Cao J, Chen T, Zhu P, Zhu R, et al. The timing of maternal separation affects morris water maze performance and long-term potentiation in male rats. *Dev Psychobiol*. 2014;56(5):1102–9.
11. Aisa B, Tordera R, Lasheras B, Del Río J, Ramírez MJ. Effects of maternal separation on hypothalamic-pituitary-adrenal responses, cognition and

- vulnerability to stress in adult female rats. *Neuroscience*. 2008 Jul 17;154(4):1218–26.
12. Akillioglu K, Yilmaz MB, Boga A, Binokay S, Kocaturk-Sel S. Environmental enrichment does not reverse the effects of maternal deprivation on NMDAR and Balb/c mice behaviors. *Brain Res*. 2015;1624:479–88.
 13. Frankola KA, Flora AL, Torres AK, Grissom EM, Overstreet S, Dohanich GP. Effects of early rearing conditions on cognitive performance in prepubescent male and female rats. *Neurobiol Learn Mem*. 2010 Jul;94(1):91–9.
 14. Batalha VL, Pego JM, Fontinha BM, Costenla AR, Valadas JS, Baqi Y, et al. Adenosine A2A receptor blockade reverts hippocampal stress-induced deficits and restores corticosterone circadian oscillation. *Mol Psychiatry*. 2013 Mar;18(3):320–31.
 15. Hill RA, Klug M, Kiss Von Soly S, Binder MD, Hannan AJ, van Den Buuse M. Sex-specific disruptions in spatial memory and anhedonia in a “two hit” rat model correspond with alterations in hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression and signaling. *Hippocampus*. 2014 Oct 1;24(10):1197–211.
 16. Joushi S, Taherizadeh Z, Borzadaran FM, Francis-Oliveira J. Maternal Separation Impairs Mother’s Cognition One Month Beyond The Separation. Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-216210/v1>
 17. Janetsian-Fritz SS, Timme NM, McCane AM, Baucum AJ, O’Donnell BF, Lapish CC. Maternal deprivation induces alterations in cognitive and cortical function in adulthood. *Transl Psychiatry*. 2018 Dec 1;8(1).
 18. Kuma H, Miki T, Matsumoto Y, Gu H, Li HP, Kusaka T, et al. Early maternal deprivation induces alterations in brain-derived neurotrophic factor expression in the developing rat hippocampus. *Neurosci Lett*. 2004 Nov 30;372(1–2):68–73.

19. O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. Vol. 214, *Psychopharmacology*. 2011. p. 71–88.
20. Sibernagl S, Despopoulos A. *Color Atlas of Physiology*. 5th ed. 2003.
21. Soemarmo M. *Dasar-dasar Neuropsikologi Klinis*. 2009;
22. Ardika SF. *Fungsi Kognitif Visuospasial*. 2019.
23. Carlson JM, Reinke KS. Spatial attention-related modulation of the N170 by backward masked fearful faces. *Brain Cogn*. 2010 Jun;73(1):20–7.
24. Mastrangelo ME, Schleich CE, Zenuto RR. Spatial learning abilities in males and females of the subterranean rodent *Ctenomys talarum*. *Ethol Ecol Evol*. 2010 Feb;22(1):101–8.
25. O'Keefe John, Nadel L. *The hippocampus as a cognitive map*. Clarendon Press; 1978. 570 p.
26. Ramírez-Amaya V, Balderas I, Sandoval J, Escobar ML, Bermúdez-Rattoni F. Spatial long-term memory is related to mossy fiber synaptogenesis. *Journal of Neuroscience*. 2001 Sep 15;21(18):7340–8.
27. Meiliani PD, Indraswari DA, Purwoko Y. PENGARUH LARI SEBAGAI OLAHRAGA AEROBIK INTENSITAS SEDANG TERHADAP ATENSI MAHASISWA PENDIDIKAN DOKTER UNIVERSITAS DIPONEGORO. Yosef Purwoko JKD. 2017;6(2):1043–52.
28. Harvey PD. Domains of cognition and their assessment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21(3):227–37.
29. Tri Prasetyo B, Francina Lumempouw S, Ramli Y. NILAI NORMAL MONTREAL COGNITIVE ASSESMENT VERSI INDONESIA (MoCA-Ina). Vol. 29, *Artikel Penelitian Neurona*. 2011.
30. Luthfiana A. Pemeriksaan Indeks Memori, MMSE (Mini Mental State Examination) dan MoCA-Ina (Montreal Cognitive Assesment Versi Indonesia) Pada Karyawan Universitas Yarsi Examination of Memory Index, MMSE (Mini Mental State Examination) and MoCA-Ina (Montreal Cognitive Assesment Indonesian Version) at Yarsi University Employees. Vol. 27, *JURNAL KEDOKTERAN YARSI*. 2019.

31. Ilyas S, Midoen YH. Prinsip dan Praktik Hewan Percobaan Mencit (*Mus musculus*) 01302024 [Internet]. 2024. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/378012780>
32. B. John S, Susanto M. Pemeliharaan, pembiakan dan penggunaan hewan percobaan di daerah tropis. UI-Press. 1988;
33. Sousa VC, Vital J, Costenla AR, Batalha VL, Sebastião AM, Ribeiro JA, et al. Maternal separation impairs long term-potential in CA1-CA3 synapses and hippocampal-dependent memory in old rats. *Neurobiol Aging*. 2014 Jul;35(7):1680–5.
34. Vorhees C V., Williams MT. Value of water mazes for assessing spatial and egocentric learning and memory in rodent basic research and regulatory studies. *Neurotoxicol Teratol*. 2014;45:75–90.
35. Sharma S, Rakoczy S, Brown-Borg H. Assessment of spatial memory in mice. Vol. 87, *Life Sciences*. 2010. p. 521–36.
36. Tan NA, Carpio AMA, Heller HC, Pittaras EC. Behavioral and Neuronal Characterizations, across Ages, of the TgSwDI Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Genes (Basel)*. 2024 Jan 1;15(1).
37. Conrad CD. What is the functional significance of chronic stress-induced CA3 dendritic retraction within the hippocampus? Vol. 5, *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*. 2006. p. 41–60.
38. Grech AM, Nakamura JP, Hill RA. The Importance of Distinguishing Allocentric and Egocentric Search Strategies in Rodent Hippocampal-Dependent Spatial Memory Paradigms: Getting More Out of Your Data. In: *The Hippocampus - Plasticity and Functions*. InTech; 2018.
39. Gerlai R. A new continuous alternation task in T-maze detects hippocampal dysfunction in mice A strain comparison and lesion study. Vol. 95, *Behavioural Brain Research*. 1998.
40. Spowart-Manning L, Van Der Staay FJ. The T-maze continuous alternation task for assessing the effects of putative cognition enhancers in the mouse. *Behavioural Brain Research*. 2004 May 5;151(1–2):37–46.

41. Gaffan EA, Bannerman DM, Healey AN. Rats with hippocampal lesions learn about allocentric place cues in a non-navigational task. *Behavioral Neuroscience*. 2000;114(5):895–906.
42. González-Burgos I, Fletes-Vargas G, González-Tapia D, González-Ramírez MM, Rivera-Cervantes MC, Martínez-Degollado M. Prefrontal serotonin depletion impairs egocentric, but not allocentric working memory in rats. *Neurosci Res*. 2012 Aug;73(4):321–7.
43. Krauter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The Y-Maze for Assessment of Spatial Working and Reference Memory in Mice. In: *Methods in Molecular Biology*. Humana Press Inc.; 2019. p. 105–11.
44. Chaplin TM, Niehaus C, Gonçalves SF. Stress reactivity and the developmental psychopathology of adolescent substance use. Vol. 9, *Neurobiology of Stress*. Elsevier Inc; 2018. p. 133–9.
45. Hawari D. *Manajemen Stres Cemas dan Depresi*. 2006;
46. Daskalakis NP, Bagot RC, Parker KJ, Vinkers CH, de Kloet ER. The three-hit concept of vulnerability and resilience: Toward understanding adaptation to early-life adversity outcome. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Sep;38(9):1858–73.
47. Russo SJ, Murrough JW, Han MH, Charney DS, Nestler EJ. Neurobiology of resilience. Vol. 15, *Nature Neuroscience*. 2012. p. 1475–84.
48. Banqueri M, Méndez M, Arias JL. Behavioral effects in adolescence and early adulthood in two length models of maternal separation in male rats. *Behavioural Brain Research*. 2017 May 1;324:77–86.
49. Lehmann J, Feidon J, Feldon J. Long-term Biobehavioral Effects of Maternal Separation in the Rat: Consistent or Confusing? Vol. 11, *Reviews in the Neurosciences*. 2000.
50. Pebriansyah R, Suryawan A, Setyoningrum RA. THE EFFECT OF MATERNAL SEPARATION DURING THE MOTHERS TAKING MEDICAL RESIDENCY EDUCATION PROGRAM TO BEHAVIOR-PSYCHOSOCIAL-EMOTIONAL OF CHILDREN. 2023; Available from: <http://ymerdigital.com>

51. Lubis NL, Pieter HZ. Pengantar Psikologi untuk Kebidanan. 1st ed. Vol. 1. 2013.
52. Mundorf A, Bölükbas I, Freund N. Maternal separation: Does it hold the potential to model consequences of postpartum depression? Vol. 64, *Developmental Psychobiology*. John Wiley and Sons Inc; 2022.
53. Winston R, Chicot R. The importance of early bonding on the long-term mental health and resilience of children. *London J Prim Care (Abingdon)*. 2016;8(1):12–4.
54. Mallers MH, Charles ST, Neupert SD, Almeida DM. Perceptions of childhood relationships with mother and father: Daily emotional and stressor experiences in adulthood. *Dev Psychol*. 2010 Nov;46(6):1651–61.
55. Nania R. Why prioritizing motherhood in first 3 years is critical. 2017 [cited 2024 Jun 21]; Available from: <https://wtop.com/parenting/2017/05/why-prioritizing-motherhood-in-the-first-three-years-is-critical/>
56. Sadock BJ. Kaplan and Sadock's *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. 10th ed. *Indian Journal of Psychiatry*; 2007.
57. Ulrich-Lai YM, Arnhold MM, Engeland WC. Adrenal splanchnic innervation contributes to the diurnal rhythm of plasma corticosterone in rats by modulating adrenal sensitivity to ACTH. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2006;290:1128–35. Available from: www.ajpregu.org
58. Drews E, Fertuck EA, Koenig J, Kaess M, Arntz A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning in borderline personality disorder: A meta-analysis. Vol. 96, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd; 2019. p. 316–34.
59. Krugers HJ, Hoogenraad CC, Groc L. Stress hormones and AMPA receptor trafficking in synaptic plasticity and memory. Vol. 11, *Nature Reviews Neuroscience*. 2010. p. 675–81.
60. Hansson AC, Cintra A, Belluardo N, Sommer W, Bhatnagar M, Bader M, et al. Gluco-and mineralocorticoid receptor-mediated regulation of

neurotrophic factor gene expression in the dorsal hippocampus and the neocortex of the rat. 2000.

61. Suri D, Vaidya VA. Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: Relevance to hippocampal structural and functional plasticity. Vol. 239, *Neuroscience*. 2013. p. 196–213.
62. Kino T, Jaffe H, Amin ND, Chakrabarti M, Zheng YL, Chrousos GP, et al. Cyclin-dependent kinase 5 modulates the transcriptional activity of the mineralocorticoid receptor and regulates expression of brain-derived neurotrophic factor. *Molecular Endocrinology*. 2010 May;24(5):941–52.
63. Martín-González C, Romero-Acevedo L, Fernández-Rodríguez CM, Medina-Vega L, García-Rodríguez A, Ortega-Toledo P, et al. Brain-derived neurotrophic factor among patients with alcoholism. *CNS Spectr*. 2021 Aug 1;26(4):400–5.
64. Yang T, Nie Z, Shu H, Kuang Y, Chen X, Cheng J, et al. The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. Vol. 14, *Frontiers in Cellular Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2020.
65. Zhe D, Fang H, Yuxiu S. Expressions of hippocampal mineralocorticoid receptor (MR) and glucocorticoid receptor (GR) in the single-prolonged stress-rats. *Acta Histochem Cytochem*. 2008;41(4):89–95.
66. Mathy-Hartert M, Hogge L, Sanchez C, Deby-Dupont G, Crielaard JM, Henrotin Y. Interleukin-1 β and interleukin-6 disturb the antioxidant enzyme system in bovine chondrocytes: a possible explanation for oxidative stress generation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Jul;16(7):756–63.
67. Lynch MA. Long-Term Potentiation and Memory. 2004; Available from: www.prv.org
68. Hasselmo ME. The role of acetylcholine in learning and memory. Vol. 16, *Current Opinion in Neurobiology*. 2006. p. 710–5.
69. Morley-Fletcher S, Rea M, Maccari S, Laviola G. Environmental enrichment during adolescence reverses the effects of prenatal stress on play behaviour and HPA axis reactivity in rats. 2003;

70. Maghami S, Zardoos H, Khodaghohi F, Binayi F, Saber RR, Hedayati M, et al. Maternal separation blunted spatial memory formation independent of peripheral and hippocampal insulin content in young adult male rats. *PLoS One*. 2018 Oct 1;13(10).
71. Meaney MJ. MATERNAL CARE, GENE EXPRESSION, AND THE TRANSMISSION OF INDIVIDUAL DIFFERENCES IN STRESS REACTIVITY ACROSS GENERATIONS PARENTAL CARE AND THE HEALTH OF OFFSPRING [Internet]. 2001. Available from: www.annualreviews.org
72. Brake WG, Zhang TY, Diorio J, Meaney MJ, Gratton A. Influence of early postnatal rearing conditions on mesocorticolimbic dopamine and behavioural responses to psychostimulants and stressors in adult rats. *European Journal of Neuroscience*. 2004 Apr;19(7):1863–74.
73. Sullivan RM, Gratton A. Prefrontal cortical regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal function in the rat and implications for psychopathology: side matters [Internet]. Vol. 27, *Psychoneuroendocrinology*. 2002. Available from: www.elsevier.com/locate/psyneuen
74. Kotlinska JH, Grochowski P, Michalak A, Pankowska A, Kochalska K, Suder P, et al. Neonatal Maternal Separation Induces Sexual Dimorphism in Brain Development: The Influence on Amino Acid Levels and Cognitive Disorders. *Biomolecules*. 2023 Oct 1;13(10).
75. Nishi M. Effects of Early-Life Stress on the Brain and Behaviors: Implications of Early Maternal Separation in Rodents. Vol. 21, *International journal of molecular sciences*. NLM (Medline); 2020.
76. McEwen BS, Mirsky AE, Hatch MM. *Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain*. 2007; Available from: www.prv.org
77. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. 2000.
78. Halliwell B. Oxidative stress and cancer: Have we moved forward? Vol. 401, *Biochemical Journal*. 2007. p. 1–11.

79. Sies H. Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. Vol. 4, Redox Biology. Elsevier B.V.; 2015. p. 180–3.
80. Kim J, Kang H, Lee YB, Lee B, Lee D. A quantitative analysis of spontaneous alternation behaviors on a Y-maze reveals adverse effects of acute social isolation on spatial working memory. Sci Rep. 2023 Dec 1;13(1).