

**SKRIPSI**

**PENGARUH *MATERNAL SEPARATION* TERHADAP  
PERILAKU KECEMASAN PADA MENCIT  
PUTIH (*Mus musculus L.*) GALUR  
SWISS WEBSTER JANTAN**



**ALVITA PUTRI LUTHFIYYAH  
04011382126241**

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

**SKRIPSI**

**PENGARUH *MATERNAL SEPARATION* TERHADAP  
PERILAKU KECEMASAN PADA MENCIT  
PUTIH (*Mus musculus L.*) GALUR  
SWISS WEBSTER JANTAN**

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



**ALVITA PUTRI LUTHFIYAH  
04011382126241**

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

**HALAMAN PENGESAHAN**

**PENGARUH *MATERNAL SEPARATION* TERHADAP  
PERILAKU KECEMASAN PADA 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:

**ALVITA PUTRI LUTHFIYAH**  
04011382126241

Palembang, 6 Desember 2024

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

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

Pembimbing II

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

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 Perilaku Kecemasan Pada 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 Desember 2024.

Palembang, 6 Desember 2024

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

dr. Eka Febri Zulissetiana, M.Biomed

NIP. 198802192010122001

Pembimbing II

Dr. dr. Siti Sarahdezz F. P. M.Biomed

NIP. 198901122020122009

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 : Alvita Putri Luthfiyyah

NIM : 04011382126241

Judul : Pengaruh *Maternal Separation* Terhadap Perilaku Kecemasan Pada 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



(Alvita Putri Luthfiyyah)

## ABSTRAK

# PENGARUH *MATERNAL SEPARATION* TERHADAP PERILAKU KECEMASAN PADA MENCIT PUTIH (*Mus musculus L.*) GALUR SWISS WEBSTER JANTAN

(Alvita Putri Luthfiyyah, 6 Desember 2024, 70 Halaman)  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

*Maternal separation* (MS), atau pemisahan induk dengan anak, merupakan model stres awal kehidupan yang banyak digunakan untuk memahami dampaknya terhadap perkembangan otak dan perilaku psikologis. MS dapat meningkatkan risiko gangguan kecemasan akibat perubahan fungsi *hipotalamus-pituitari-adrenal* (HPA) dan neurotransmitter. Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh durasi MS terhadap perilaku kecemasan pada mencit putih (*Mus musculus L.*) galur Swiss Webster jantan. Penelitian menggunakan metode *true experimental* dengan desain *posttest-only control group*. Sebanyak 28 mencit jantan usia 2 hari dibagi menjadi empat kelompok : kontrol tanpa MS, serta kelompok perlakuan MS dengan durasi 2 jam, 4 jam, dan 6 jam per hari selama 21 hari. Perilaku kecemasan diuji menggunakan *Elevated Plus Maze* (EPM), dengan mengukur jumlah dan durasi entri ke lengan tertutup dan terbuka. Analisis data dilakukan menggunakan uji statistik *one-way ANOVA* dan *Post-Hoc LSD*. Durasi MS memengaruhi perilaku kecemasan mencit secara signifikan. Kelompok MS 4 jam dan 6 jam menunjukkan peningkatan jumlah dan durasi entri ke lengan tertutup dibandingkan kelompok kontrol ( $p < 0,05$ ), yang mengindikasikan peningkatan kecemasan. Sebaliknya, entri ke lengan terbuka menurun pada kelompok MS 6 jam dibandingkan kontrol. MS berdampak negatif terhadap perilaku kecemasan mencit, dengan durasi yang lebih lama memperburuk kecenderungan tersebut. Penelitian ini memberikan dasar untuk memahami efek stres awal kehidupan pada perilaku psikologis serta mekanisme yang mendasarinya.

Kata Kunci: *Maternal separation*, kecemasan, mencit putih, *Elevated Plus Maze*.

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF MATERNAL SEPARATION ON ANXIETY OF WHITE MICE (*Mus musculus L.*) MALE SWISS WEBSTER STRAIN

(Alvita Putri Luthfiyyah, 6<sup>th</sup> December 2024, 70 pages)  
Faculty of Medicine Sriwijaya University

Maternal separation (MS) is a commonly utilized model of early-life stress to explain the influence on brain development and psychological behavior. MS has been demonstrated to elevate the likelihood of developing anxiety disorders as a consequence of alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) functionality and neurotransmitter levels. This study aimed to evaluate the impact of maternal separation (MS) duration on anxiety behavior in male Swiss Webster strain white mice (*Mus musculus L.*). The study used a true experimental method with a posttest-only control group design. A total of 28 male mice aged 2 days were randomly assigned to one of four groups: a control group that did not undergo maternal separation (MS) and three MS treatment groups with a duration of 2 hours, 4 hours, and 6 hours per day for 21 days. Anxiety behavior was evaluated using the Elevated Plus Maze (EPM), with the number and duration of entries into the closed and open arms serving as the primary analysis metrics. The data were analyzed using one-way ANOVA and post-hoc LSD statistical tests. The duration of MS significantly impacted the anxiety behavior of the mice. The MS groups of 4 and 6 hours demonstrated a notable increase in the number and duration of entries into the closed arm in comparison to the control group ( $p < 0.05$ ), which is indicative of increased anxiety. In contrast, the number of entries into the open arm decreased in the 6 h MS group compared to the control. The results indicated that MS negatively affected the anxiety behavior of mice, with longer duration exacerbating the trend. This study provides a basis for understanding the effects of early life stress on psychological behavior and the underlying mechanisms.

Keywords: Maternal separation, anxiety, white mice, Elevated Plus Maze.

## RINGKASAN

PENGARUH *MATERNAL SEPARATION* TERHADAP PERILAKU KECEMASAN PADA MENCIT PUTIH (*Mus musculus L.*) GALUR SWISS WEBSTER JANTAN  
Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 6 Desember 2024

Alvita Putri Luthfiyyah; dibimbing oleh dr. Eka Febri Zulissetiana, M.Biomed dan Dr. dr. Siti Sarahdeaz Fazzaura Putri, M.Biomed

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya  
xviii + 70 halaman, 13 tabel, 10 gambar, 8 lampiran

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh *maternal separation* (MS) terhadap perilaku kecemasan pada mencit putih (*Mus musculus L.*) galur Swiss Webster jantan. MS merupakan model stres awal kehidupan yang sering digunakan untuk mempelajari dampak pemisahan induk dan anak terhadap perkembangan otak, khususnya sistem hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA) dan neurotransmitter. Sebanyak 28 mencit jantan usia 2 hari dibagi menjadi empat kelompok: kontrol tanpa MS, serta kelompok dengan perlakuan MS selama 2 jam, 4 jam, dan 6 jam per hari selama 21 hari. Evaluasi dilakukan menggunakan *Elevated Plus Maze* (EPM), yang mengukur jumlah dan durasi entri mencit ke lengan tertutup (indikasi kecemasan) dan lengan terbuka (indikasi keberanian atau eksplorasi).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa MS berdampak signifikan terhadap perilaku kecemasan mencit. Kelompok MS dengan durasi 4 jam dan 6 jam menunjukkan peningkatan jumlah dan durasi entri ke lengan tertutup secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol ( $p < 0,05$ ). Peningkatan ini menunjukkan kecenderungan mencit untuk menghindari dari area terbuka, yang menjadi indikasi kecemasan yang lebih tinggi. Selain itu, kelompok MS 6 jam juga mengalami penurunan signifikan dalam jumlah dan durasi entri ke lengan terbuka, menandakan penurunan keberanian untuk mengeksplorasi lingkungan yang lebih terbuka.

Kesimpulannya, semakin lama durasi MS, semakin tinggi tingkat kecemasan yang ditunjukkan oleh mencit, terlihat dari preferensi mencit untuk berada di area yang lebih aman (lengan tertutup). Penelitian ini memberikan wawasan tentang dampak stres awal kehidupan terhadap perilaku psikologis, khususnya kecemasan, sekaligus menjadi dasar bagi penelitian lanjutan untuk mengeksplorasi mekanisme biologis yang mendasari dampak tersebut.

Kata kunci : *Maternal separation*, kecemasan, mencit putih, *Elevated Plus Maze*.



## SUMMARY

THE EFFECT OF MATERNAL SEPARATION ON ANXIETY OF WHITE MICE (*Mus musculus L.*) MALE SWISS WEBSTER STRAIN

Scientific Paper in the form of Skripsi, 6<sup>th</sup> of December 2024

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

Undergraduate Program in Medicine, Faculty of Medicine, Sriwijaya University  
xviii + 70 pages, 13 table, 10 pictures, 8 attachment

This study aims to assess the impact of maternal separation (MS) on anxiety-like behavior in male Swiss Webster strain white mice (*Mus musculus L.*). MS is an early life stress model frequently employed to investigate the influence of maternal separation on brain development, particularly the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) system and neurotransmitters. A total of 28 male mice, aged two days, were randomly assigned to one of four groups. The control group was not subjected to maternal separation (MS), while the other three groups were treated with MS for either two, four, or six hours per day for 21 days. An evaluation was conducted using the Elevated Plus Maze (EPM), which measures the number and duration of entries into the closed arm (indicative of anxiety) and open arm (indicative of boldness or exploration).

The findings indicated that maternal separation (MS) had an influence on the anxiety behavior of mice. The MS group, which underwent 4 and 6 hours of maternal separation, shows the increase in the number and duration of entries into the closed arm compared to the control group ( $p < 0.05$ ). This increase indicates a tendency for the mice to avoid the open area, which means elevated anxiety. Furthermore, the 6-hour MS group exhibited a notable reduction in the number and duration of entries into the open arm, indicating a decline in boldness to explore a more open environment.

In conclusion, the longer the duration of MS, the higher the level of anxiety exhibited by the mice, as evidenced by their preference for the safer area (closed arm). This study provides insights into the impact of early life stress on psychological behaviors, particularly anxiety, and establishes a foundation for further research to elucidate the biological mechanisms underlying these effects.

Keywords: Maternal separation, anxiety, white mice, Elevated Plus Maze.

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Alvita Putri Luthfiyyah

NIM : 04011382126241

Judul : Pengaruh *Maternal Separation* Terhadap Perilaku Kecemasan Pada 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 korespodensi (*corresponding author*).

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

Palembang, 6 Desember 2024



Alvita Putri Luthfiyyah

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas berkah dan rahmat-Nya skripsi dengan judul “Pengaruh *Maternal Separation* Terhadap Perilaku Kecemasan Pada Mencit Putih (*Mus musculus L.*) Galur Swiss Webster Jantan” sebagai syarat mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran di Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Sriwijaya dapat penulis selesaikan dengan baik dan tepat waktu. Dalam proses penulisan skripsi ini, penulis menghadapi berbagai hambatan dan tantangan. Namun, Alhamdulillah, berkat bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulis sangat bersyukur kepada Allah SWT atas kelancaran, kesehatan, dan segala kemudahan yang diberikan-Nya. Selain itu, izinkan penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orang tua penulis yang tersayang, Bapak Irwan Sazili dan Ibu Azizah. Terima kasih atas doa, dukungan, kasih sayang, serta pengorbanan yang tiada henti, yang senantiasa memberi semangat dan kekuatan dalam setiap langkah penulis. Tanpa cinta dan bimbingan kalian, penulis tidak akan berada di titik ini. Mama papa adalah sumber inspirasi, kekuatan, dan motivasi terbesar dalam hidup penulis, dan penulis berjanji akan selalu berusaha untuk membuat kalian bangga.
2. Ketiga saudara penulis tercinta. Kak Aliza, Kiyay Faris, dan Abang Hafiz yang selalu memberikan dukungan, semangat, dan keceriaan, serta menjadi teman berbagi dalam setiap suka dan duka sepanjang perjalanan penulis menyelesaikan skripsi ini.
3. dr. Eka Febri Zulissetiana, M.Biomed dan Dr. dr. Siti Sarahdeaz Fazzaura Putri, M.Biomed selaku dosen pembimbing atas kesabaran dan waktunya dalam membimbing dan membantu penulis menyelesaikan skripsi ini.
4. 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.

5. Teman-teman seperjuangan penulis selama kuliah. Kifah, Icha, dan Nada terima kasih telah kebersamai penulis selama 3,5 tahun preklinik dan membantu dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini.
6. Sahabat-sahabat penulis, Nadira, Alda, Laras, Peer, Dzaki, Sultan, Mumu, dan Juju. Terima kasih telah memberikan dukungan, semangat, dan doa selama proses penyusunan skripsi ini.

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

Palembang, 6 Desember 2024



Alvita Putri Luthfiyyah

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN.....</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>vii</b>
<b>RINGKASAN .....</b>	<b>viii</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>ix</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN .....</b>	<b>xviii</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian .....	2
1.3.1 Tujuan Umum.....	2
1.3.2 Tujuan Khusus.....	2
1.4 Hipotesis Penelitian .....	3
1.5 Manfaat Penelitian .....	3
1.5.1 Manfaat Teoritis .....	3
1.5.2 Manfaat Praktis.....	3
1.5.3 Manfaat Masyarakat .....	3
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>4</b>
2.1 <i>Maternal Separation</i> .....	4
2.1.1 Definisi <i>Maternal Separation</i> .....	4
2.1.2 Faktor dan Dampak <i>Maternal Separation</i> .....	4
2.1.3 Angka Kejadian <i>Maternal Separation</i> .....	5
2.1.4 Peran Ibu dan Kebutuhan Dalam Perkembangan Anak .....	6
2.1.5 <i>Maternal Separation</i> Pada Mencit.....	7
2.2 Kecemasan .....	8
2.2.1 Definisi Kecemasan.....	8
2.2.2 Anatomi dan Fisiologi Kecemasan.....	9
2.2.3 Epidemiologi Kecemasan .....	12
2.2.4 Faktor Risiko .....	13
2.2.5 Tanda dan Gejala .....	14
2.2.6 Tingkat Kecemasan .....	15

2.2.7	Penatalaksanaan Kecemasan .....	16
2.2.8	Prognosis .....	17
2.3	Tes Perilaku Kecemasan.....	17
2.3.1	Tes Tingkat Kecemasan pada Manusia .....	17
2.3.2	Tes Perilaku Kecemasan pada Hewan Coba .....	19
2.4	Hubungan <i>Maternal Separation</i> dengan Kecemasan .....	22
2.5	Kerangka Teori .....	25
2.6	Kerangka Konsep.....	26
 <b>BAB 3 METODE PENELITIAN .....</b>		<b>27</b>
3.1	Jenis Penelitian .....	27
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	27
3.3	Populasi dan Sampel.....	27
3.3.1	Populasi .....	27
3.3.2	Sampel .....	27
3.4	Variabel Penelitian.....	28
3.4.1	Variabel Dependen .....	28
3.4.2	Variabel Independen.....	28
3.5	Definisi Operasional .....	29
3.6	Rencana Pengumpulan Data .....	30
3.6.1	Alat dan Bahan .....	30
3.6.2	Persiapan Hewan Coba.....	30
3.6.3	Cara Pengumpulan.....	31
3.7	Pengolahan dan Analisis Data .....	32
3.8	Alur Kerja .....	33
 <b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>		<b>34</b>
4.1	Hasil Penelitian.....	34
4.1.1	Pengaruh MS Terhadap Perilaku Kecemasan yang Diukur dengan Menggunakan EPM Berdasarkan Jumlah Entri Lengan Tertutup ....	35
4.1.2	Pengaruh MS Terhadap Perilaku Kecemasan yang Diukur dengan Menggunakan EPM Berdasarkan Durasi Entri Lengan Tertutup .....	37
4.1.3	Pengaruh MS Terhadap Perilaku Kecemasan yang Diukur dengan Menggunakan EPM Berdasarkan Jumlah Entri Lengan Terbuka.....	39
4.1.4	Pengaruh MS Terhadap Perilaku Kecemasan yang Diukur dengan Menggunakan EPM Berdasarkan Durasi Entri Lengan Terbuka.....	42
4.2	Pembahasan .....	44
4.3	Keterbatasan Penelitian .....	48
 <b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>		<b>49</b>
5.1	Kesimpulan .....	49
5.2	Saran .....	49
 <b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>50</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>		<b>57</b>
<b>RIWAYAT HIDUP .....</b>		<b>70</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
3. 1. Definisi Operasional .....	29
4. 1. Nilai dan hasil uji normalitas jumlah entri lengan tertutup pada EPM.....	35
4. 2. Hasil uji <i>one-way</i> ANOVA antar kelompok MS pada EPM .....	35
4. 3. Uji Post-Hoc LSD antar kelompok MS pada EPM .....	37
4. 4. Nilai dan hasil uji normalitas durasi entri lengan tertutup pada EPM.....	37
4. 5. Hasil uji <i>one-way</i> ANOVA antar kelompok MS pada EPM .....	38
4. 6. Uji Post-Hoc LSD antar kelompok MS pada EPM .....	39
4. 7. Nilai dan hasil uji normalitas jumlah entri lengan tertutup pada EPM.....	40
4. 8. Hasil uji <i>one-way</i> ANOVA antar kelompok MS pada EPM .....	40
4. 9. Uji Post-Hoc LSD antar kelompok MS pada EPM .....	41
4. 10. Nilai dan hasil uji normalitas durasi entri lengan terbuka pada EPM.....	42
4. 11. Hasil uji <i>one-way</i> ANOVA antar kelompok MS pada EPM .....	42
4. 12. Uji Post-Hoc LSD antar kelompok MS pada EPM.....	44

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
2. 1. <i>Elevated Plus Maze</i> .....	21
2. 2. <i>Open Field Test</i> .....	22
2. 3. Kerangka Teori .....	25
2. 4. Kerangka Konsep.....	26
3. 1. Diagram jalannya penelitian. ....	31
3. 2. Alur Kerja .....	33
4. 1. Perbedaan rata rata jumlah entri lengan tertutup .....	36
4. 2. Perbedaan rata rata durasi entri lengan tertutup .....	38
4. 3. Perbedaan rata rata jumlah entri lengan terbuka.....	41
4. 4. Perbedaan rata rata durasi entri lengan terbuka.....	43



## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran</b>	<b>Halaman</b>
1. Lembar Konsultasi Proposal Skripsi.....	57
2. Lembar Konsultasi Skripsi.....	58
3. Hasil Output Data SPSS.....	59
4. Lembar Sertifikat Layak Etik.....	64
5. Surat Izin Penelitian .....	65
6. Surat Selesai Izin Penelitian.....	67
7. Hasil Pengecekan Turnitin .....	68
8. Dokumentasi Penelitian .....	69

## DAFTAR SINGKATAN

ACTH	: <i>Adrenocorticotropic Hormone</i>
CRF	: <i>Corticotropin-Releasing Factor</i>
EPM	: <i>Elevated Plus Maze</i>
GABA	: <i>Gamma-Aminobutyic Acid</i>
HARS	: <i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i>
HPA	: <i>Hypothalamus-Pituitary-Adrenal</i>
MPDN	: <i>Maternal Perinatal Death Notification</i>
MS	: <i>Maternal Separation</i>
NMDA	: <i>N-Methyl-D-Aspartate</i>
OFT	: <i>Open Field Test</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Maternal Separation* (MS) adalah model trauma/stres yang sering digunakan untuk menentukan bagaimana stres pada tahap awal kehidupan dapat mempengaruhi perkembangan otak dan adaptasi psikopatologis.<sup>1,2</sup> MS adalah suatu metode yang sering digunakan untuk mengetahui respon stres sejak awal kehidupan serta dampaknya terhadap kerentanan atau ketahanan individu terhadap masalah kesejahteraan mental.<sup>3</sup> MS dapat diakibatkan oleh kematian ibu saat melahirkan, perceraian orang tua, ibu yang bekerja, dan keperluan pendidikan.<sup>4</sup>

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa MS menyebabkan seseorang dapat mengalami gejala gangguan kepribadian skizotipal, sering mengalami mimpi buruk, sulit berinteraksi dengan lingkungan sosial, serta ketergantungan alkohol dan penggunaan obat-obatan terlarang di masa dewasa.<sup>5-8</sup> Selain itu, MS juga dapat memengaruhi kesehatan mental pada anak yang dapat menyebabkan masalah seperti depresi dan kecemasan.<sup>9</sup> Menurut hasil beberapa penelitian, MS tidak hanya berdampak pada anak tetapi juga pada ibu. MS pada ibu dapat mengakibatkan efek pada fungsi otak ibu, gangguan pada perilaku pengasuhan induk, menginduksi aktivitas tinggi jangka panjang dari sistem *corticotropin-releasing factor* (CRF). Selain itu, MS juga mengakibatkan perubahan pada sistem neurotransmiter yang mengakibatkan peningkatan responsifitas terhadap stres sehingga memicu depresi atau perilaku seperti kecemasan.<sup>2,10,11</sup>

Kecemasan adalah gangguan emosional yang umum terjadi, dimana individu merasa takut tanpa alasan yang jelas atau dukungan dari situasi tertentu. Ketika merasa cemas, individu merasa tidak nyaman atau takut tanpa adanya objek yang dapat diidentifikasi.<sup>12</sup> Kecemasan diperkirakan terjadi pada 5% hingga 25% populasi global. Di antara berbagai jenis, gangguan kecemasan akibat MS paling umum pada anak-anak, menyumbang sekitar setengah dari kasus yang dirujuk untuk perawatan kesehatan mental dan ditandai oleh kecemasan berlebihan yang dapat mengganggu berbagai aspek kehidupan, seperti kemampuan berpikir logis.

dan konsentrasi.<sup>13</sup> Meskipun rasa cemas MS adalah pengalaman umum yang biasanya hilang seiring bertambahnya usia, sekitar 4,1% anak mengalami kecemasan MS dalam tingkat yang memerlukan perhatian klinis dan sebagian besar dari mereka akan terus mengalaminya hingga dewasa jika tidak ditangani.<sup>8</sup>

Beberapa penelitian pada mencit yang mengalami MS telah menunjukkan gangguan pada fungsi afektif termasuk peningkatan perilaku seperti kecemasan.<sup>8,15</sup> Selain itu, studi yang dilakukan Komada *et al.* juga menunjukkan hal yang sama bahwa efek samping dari MS dapat mengakibatkan timbulnya kecemasan pada mencit. Sependapat dengan penelitian Knight *et al.* dan Kambali *et al.* menyebutkan hasil yang selaras.<sup>16-18</sup> Tetapi penelitian lain memberikan temuan dan hasil yang tidak konsisten. Menurut penelitian He *et al.* menunjukkan bahwa MS tidak ada hubungannya dengan kecemasan.<sup>7</sup> Oleh karena itu, meninjau dari banyaknya efek samping yang diakibatkan oleh MS terutama kecemasan serta ketidakseragaman hasil penelitian yang ditemukan, peneliti berpendapat bahwa perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh MS terhadap perilaku kecemasan pada mencit putih (*Mus Musculus L.*) galur swiss webster jantan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh *maternal separation* terhadap perilaku kecemasan pada mencit putih (*Mus Musculus L.*) galur swiss webster jantan?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui bagaimana pengaruh *maternal separation* terhadap perilaku kecemasan pada mencit putih (*Mus musculus L.*) galur swiss webster jantan.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui perilaku kecemasan mencit putih (*Mus musculus L.*) galur swiss webster jantan yang mendapat perlakuan MS selama 2 jam.
2. Mengetahui perilaku kecemasan mencit putih (*Mus musculus L.*) galur swiss webster jantan yang mendapat perlakuan MS selama 4 jam.

3. Mengetahui perilaku kecemasan mencit putih (*Mus musculus L.*) galur swiss webster jantan yang mendapat perlakuan MS selama 6 jam.
4. Mengetahui pengaruh *maternal separation* terhadap perilaku kecemasan pada mencit putih (*Mus musculus L.*) galur swiss webster jantan.

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

H<sub>0</sub>: Tidak ada pengaruh *maternal separation* terhadap perilaku kecemasan pada mencit putih (*Mus musculus L.*) galur swiss webster jantan.

H<sub>1</sub>: Ada pengaruh *maternal separation* terhadap perilaku kecemasan pada mencit putih (*Mus musculus L.*) galur swiss webster jantan.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

##### **1.5.1 Manfaat Teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan yang baik tentang bagaimana pengalaman awal hidup seperti *maternal separation* dapat membentuk respon terhadap stres dan mempengaruhi perilaku kecemasan pada suatu individu.

##### **1.5.2 Manfaat Praktis**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan penelitian dan referensi untuk penelitian selanjutnya.

##### **1.5.3 Manfaat Masyarakat**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan edukasi mengenai pengaruh dari *maternal separation*. Hasil ini diharapkan dapat menghasilkan langkah strategis terhadap dampak yang ditimbulkan akibat *maternal separation*.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Lehmann J, Pryce CR, Feldon J. Lack of effect of an early stressful life event on sensorimotor gating in adult rats. *Schizophr Res.* Januari 2000;41(2):365–71.
2. Meng X, Bao B, Yue G. Global research trends on maternal separation paradigms as an early life stress model: A bibliometric analysis. *Heliyon.* Agustus 2023;9(8):e18469.
3. 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.* September 2013;38(9):1858–73.
4. 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;22(02).
5. Puspitasari I, Wati DE. STRATEGI PARENT-SCHOOL PARTNERSHIP: UPAYA PREVENTIF SEPARATION ANXIETY DISORDER PADA ANAK USIA DINI. 2018;(1).
6. Enoch MA. The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. *Psychopharmacology (Berl).* Maret 2011;214(1):17–31.
7. He T, Guo C, Wang C, Hu C, Chen H. Effect of early life stress on anxiety and depressive behaviors in adolescent mice. *Brain Behav.* Maret 2020;10(3):e01526.
8. Jarrar Q, Ayoub R, Alhussine K, Goh KW, Moshawih S, Ardianto C, dkk. Prolonged Maternal Separation Reduces Anxiety State and Increases Compulsive Burying Activity in the Offspring of BALB/c Mice. *J Pers Med.* 17 November 2022;12(11):1921.
9. He B, Fan J, Liu N, Li H, Wang Y, Williams J, dkk. Depression risk of ‘left-behind children’ in rural China. *Psychiatry Res.* Desember 2012;200(2–3):306–12.
10. Sung YH, Shin MS, Cho S, Baik HH, Jin BK, Chang HK, dkk. Depression-like state in maternal rats induced by repeated separation of pups is accompanied by a decrease of cell proliferation and an increase of apoptosis in the hippocampus. *Neurosci Lett.* Februari 2010;470(1):86–90.

11. Aguggia JP, Suárez MM, Rivarola MA. Early maternal separation: Neurobehavioral consequences in mother rats. *Behav Brain Res.* Juli 2013;248:25–31.
12. Buku ajar keperawatan jiwa [Internet]. Jakarta : EGC; 2008. Tersedia pada: <https://onesearch.id/Author/Home?author=Videbeck%2C+Sheila+L>.
13. Hock E, McBride S, Gnezda MT. Maternal Separation Anxiety: Mother-Infant Separation from the Maternal Perspective. *Child Dev.* Agustus 1989;60(4):793.
14. Ehrenreich JT, Santucci LC, Weiner CL. SEPARATION ANXIETY DISORDER IN YOUTH: PHENOMENOLOGY, ASSESSMENT, AND TREATMENT. 2009;
15. Aisa B, Tordera R, Lasheras B, Del Río J, Ramírez MJ. Cognitive impairment associated to HPA axis hyperactivity after maternal separation in rats. *Psychoneuroendocrinology.* April 2007;32(3):256–66.
16. Kambali MY, Anshu K, Kutty BM, Muddashetty RS, Laxmi TR. Effect of early maternal separation stress on attention, spatial learning and social interaction behaviour. *Exp Brain Res.* Agustus 2019;237(8):1993–2010.
17. Komada M, Takao K, Miyakawa T. Elevated Plus Maze for Mice. *J Vis Exp.* 22 Desember 2008;(22):1088.
18. Knight P, Chellian R, Wilson R, Behnood-Rod A, Panunzio S, Bruijnzeel AW. Sex differences in the elevated plus-maze test and large open field test in adult Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav.* Mei 2021;204:173168.
19. Delavari F, Sheibani V, Esmaili-Mahani S, Nakhaee N. Maternal Separation and the Risk of Drug Abuse in Later Life. *Addict Health.* April 2016;8(2):107–14.
20. Rohati E, Siregar RUP. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Kematian Ibu pada Masa Kehamilan, Persalinan dan Nifas di Kota Depok Tahun 202. 2023;2(1).
21. Sampoerno, Herwandito S. Komunikasi Sebagai Upaya Mengatasi Kecemasan dan Pemisahan Pada Orang Tua dengan Komorbid di Pandemi COVID 19. *Dep Ilmu Komun Univ Kristen Satya Wacana.* 2022;
22. Mediakom R. Utamakan Keselamatan Ibu. 25 Januari 2024; Tersedia pada: <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/blog/20240125/3444846/utamakan-keselamatan-ibu/>

23. Siregar D, Sitepu K, Darma M, Na'im K, Tarigan MTU, Razali R, dkk. Studi hukum tentang tingkat perceraian dan efeknya terhadap anak. *J Derma Pengabdian Dosen Perguru Tinggi J DEPUTI*. 28 Juli 2023;3(2):178–85.
24. Labir IK, Sulisnadewi N, Sumirta IN. PERAN IBU DALAM MENSTIMULASI DENGAN PERKEMBANGAN ANAK DI POSYANDU.
25. Werdiningsih ATA, Astarani K. PERAN IBU DALAM PEMENUHAN KEBUTUHAN DASAR ANAK TERHADAP PERKEMBANGAN ANAK USIA PRASEKOLAH. 2012;5(1).
26. Fitriyani F, Nurwati N, Humaedi S. PERAN IBU YANG BEKERJA DALAM PEMENUHAN KEBUTUHAN DASAR ANAK. *Pros Penelit Dan Pengabdian Kpd Masy [Internet]*. 1 Januari 2016 [dikutip 25 Juni 2024];3(1). Tersedia pada: <http://jurnal.unpad.ac.id/prosiding/article/view/13626>
27. Pangesti CB, Agussafutri WD. HUBUNGAN PERAN IBU DENGAN KONSEP DIRI ANAK USIA 3-5 TAHUN. *J Kesehat Kusuma Husada*. 6 Oktober 2017;160–5.
28. Rianawati R. Peran Ibu dalam Pendidikan Karakter Anak Usia Dini Menurut Pandangan Islam. *Raheema [Internet]*. 1 Juni 2014 [dikutip 25 Juni 2024];1(1). Tersedia pada: <http://jurnaliainpontianak.or.id/index.php/raheema/article/view/146>
29. Nishi M, Horii-Hayashi N, Sasagawa T, Matsunaga W. Effects of early life stress on brain activity: Implications from maternal separation model in rodents. *Gen Comp Endocrinol*. Januari 2013;181:306–9.
30. Cao X jing, Huang Y xuan, Zhu P, Zhang Z gang. The impacts of maternal separation experience and its pattern on depression and dysfunctional attitude in middle school students in rural China. *Int J Soc Psychiatry*. Maret 2020;66(2):188–97.
31. Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The Elevated Plus Maze Test for Measuring Anxiety-Like Behavior in Rodents. Dalam: Guest PC, editor. *Pre-Clinical Models [Internet]*. New York, NY: Springer New York; 2019 [dikutip 9 Mei 2024]. hlm. 69–74. (Methods in Molecular Biology; vol. 1916). Tersedia pada: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-8994-2\\_4](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-8994-2_4)
32. Akbar RR, Anissa M, Hariyani IP, Rafli R. EDUKASI MASYARAKAT MENGENAI GEJALA CEMAS. *Din J Pengabdian Kpd Masy*. 31 Agustus 2022;6(4):876–81.
33. Nevid, JS, Rathus SA, Medya R, Murad J. *Psikologi Abnormal*. 5 ed. Jakarta : Erlangga, 2005; 2005.



34. Mental health: a report of the Surgeon General. Rockville, Md., Pittsburgh, PA: Dept. of Health and Human Services, U.S. Public Health Service ; For sale by the Supt. of Docs.; 1999.
35. Sarwono S W. Pengantar psikologi umum. Jakarta : Rajawali Pers,;
36. Kartono K. Hygiene mental dan kesehatan mental dalam Islam. Bandung : Mandar Maju.; 1989.
37. Guyton, A. C., Hall, J. E., 2014. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 12. Jakarta : EGC. 995.
38. Khoirunnisa, M., Maula, L., & Arwen, D. (2018). Hubungan tindakan bullying dengan tingkat kecemasan pada pelajar sekolah menengah kejuruan (SMK) PGRI 1 Tangerang. JKFT, 3(1), 59-69.
39. World Health Organization (2017). Mental disorders fact sheets. World Health Organization.
40. Javaid SF, Hashim IJ, Hashim MJ, Stip E, Samad MA, Ahababi AA. Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations. Middle East Curr Psychiatry. 26 Mei 2023;30(1):44.
41. Malgorzata Dabkowska, Aleksander Araszkievicz, Agnieszka Dabkowska-Mika, Monika Wiłkość-Dębczyńska (September 2011). "Separation Anxiety in Children and Adolescents". Different Views of Anxiety Disorders: 313–338.
42. Lewinsohn, Peter M.; Holm-Denoma, Jill M.; Small, Jason W.; Seeley, John R.; Joiner, Thomas E. (2008-5). "Separation Anxiety Disorder in Childhood as a Risk Factor for Future Mental Illness". Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 47 (5): 548–555.
43. Ramaiah S. Kecemasan : Bagaimana Mengatasi Penyebabnya. Ed. 1 Cet.1. Jakarta : Pustaka Populer Obor., 2003; 2003.
44. Nugraha AD. Memahami Kecemasan: Perspektif Psikologi Islam. IJIP Indones J Islam Psychol. 9 Oktober 2020;2(1):1–22.
45. Annisa DF, Ifdil I. Konsep Kecemasan (Anxiety) pada Lanjut Usia (Lansia). Konselor. 30 Juni 2016;5(2):93.
46. Dean E. Anxiety. Nurs Stand. 13 Juli 2016;30(46):15–15.
47. Mardjan, (2016). Pengaruh Kecemasan pada Kehamilan Primipara Remaja. Pontianak; Abrori Onstitute.

48. Halter, M. (2022). *Varcarolis' foundations of psychiatric-mental health nursing* (9th ed.). Saunders. Dalam.
49. Hawari, D. (2016). *Manajemen Stres Cemas dan Depresi*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
50. Chand SP, Marwaha R. Anxiety. Dalam: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [dikutip 9 Mei 2024]. Tersedia pada: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470361/>
51. Chrisnawati G, Aldino T. Aplikasi Pengukuran Tingkat Kecemasan Berdasarkan Skala Hars Berbasis Android. *J Tek Komput*. 26 Agustus 2019;5(2):277–82.
52. Stolerman IP, editor. *Encyclopedia of Psychopharmacology* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010 [dikutip 13 Mei 2024]. Tersedia pada: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-68706-1>
53. Dillasamola D. *BUKU AJAR TEKNIK EVALUASI BIOAKTIVITAS*. LPPM – Universitas Andalas;
54. Gencturk S, Unal G. Rodent tests of depression and anxiety: Construct validity and translational relevance. *Cogn Affect Behav Neurosci*. April 2024;24(2):191–224.
55. Yuliadi I. *HPA Aksis dan Gangguan Psikosomatik*. 2021;
56. Stephens MAC, Wand G. Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence. *Alcohol Res Curr Rev*. 2012;34(4):468–83.
57. Adwas AA, Jbireal JM. *Kecemasan: Wawasan tentang Tanda, Gejala, Etiologi, Patofisiologi, dan Pengobatan*. 2019;2.
58. Muhammad A D, Rosyidawati NH, Sudrajat AA, Khairunnisa NH, Rahmawati BDZ, Khatimah WH, dkk. Anxiety of Final Semester Students: Mini Review. *Ahmad Dahlan Med J*. 30 Desember 2021;2(2):85–92.
59. Joëls M, Baram TZ. The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci*. Juni 2009;10(6):459–66.
60. Carobrez AP, Bertoglio LJ. Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: The elevated plus-maze model 20 years on. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(8):1193–205.
61. Wang D, Levine JLS, Avila-Quintero V, Bloch M, Kaffman A. Systematic review and meta-analysis: effects of maternal separation on anxiety-like behavior in rodents. *Transl Psychiatry*. 1 Juni 2020;10(1):174.

62. Troakes C, Ingram CD. Anxiety behaviour of the male rat on the elevated plus maze: associated regional increase in *c-fos* mRNA expression and modulation by early maternal separation. *Stress*. Januari 2009;12(4):362–9.
63. Shin S, Lee S. The impact of environmental factors during maternal separation on the behaviors of adolescent C57BL/6 mice. *Front Mol Neurosci*. 24 Mei 2023;16:1147951.
64. Abraham M, Schmerder K, Hedtstück M, Bösing K, Mundorf A, Freund N. Maternal separation and its developmental consequences on anxiety and parvalbumin interneurons in the amygdala. *J Neural Transm*. September 2023;130(9):1167–75.
65. Estanislau C, Morato S. Prenatal stress produces more behavioral alterations than maternal separation in the elevated plus-maze and in the elevated T-maze. *Behav Brain Res*. Agustus 2005;163(1):70–7.
66. Zhang L, Hernández VS, Liu B, Medina MP, Nava-Kopp AT, Irlles C, dkk. Hypothalamic vasopressin system regulation by maternal separation: Its impact on anxiety in rats. *Neuroscience*. Juli 2012;215:135–48.
67. Jin S, Zhao Y, Jiang Y, Wang Y, Li C, Zhang D, dkk. Anxiety-like behaviour assessments of adolescent rats after repeated maternal separation during early life. *NeuroReport*. 23 Mei 2018;29(8):643–9.
68. Schmidt MV, Levine S, Alam S, Harbich D, Sterlemann V, Ganea K, dkk. Metabolic Signals Modulate Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activation During Maternal Separation of the Neonatal Mouse. *J Neuroendocrinol*. November 2006;18(11):865–74.
69. Cotella EM, Mestres Lascano I, Franchioni L, Levin GM, Suárez MM. Long-term effects of maternal separation on chronic stress response suppressed by amitriptyline treatment. *Stress*. 1 Juli 2013;16(4):477–81.
70. McEwen BS, Nasca C, Gray JD. Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology*. Januari 2016;41(1):3–23.
71. Ferrara NC, Opendak M. Amygdala circuit transitions supporting developmentally-appropriate social behavior. *Neurobiol Learn Mem*. Mei 2023;201:107762.
72. Rincón-Cortés M, Sullivan RM. Early Life Trauma and Attachment: Immediate and Enduring Effects on Neurobehavioral and Stress Axis Development. *Front Endocrinol [Internet]*. 21 Maret 2014 [dikutip 1 Desember 2024];5. Tersedia pada: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2014.00033/abstract>

73. McEwen BS, Morrison JH. The Brain on Stress: Vulnerability and Plasticity of the Prefrontal Cortex over the Life Course. *Neuron*. Juli 2013;79(1):16–29.
74. Récamier-Carballo S, Estrada-Camarena E, López-Rubalcava C. Maternal separation induces long-term effects on monoamines and brain-derived neurotrophic factor levels on the frontal cortex, amygdala, and hippocampus: differential effects after a stress challenge. *Behav Pharmacol*. Oktober 2017;28(7):545–57.
75. Wei RM, Zhang YM, Feng YZ, Zhang KX, Zhang JY, Chen J, dkk. Resveratrol ameliorates maternal separation-induced anxiety- and depression-like behaviors and reduces Sirt1-NF-kB signaling-mediated neuroinflammation. *Front Behav Neurosci*. 18 Mei 2023;17:1172091.
76. Ziabreva I, Poeggel G, Schnabel R, Braun K. Separation-Induced Receptor Changes in the Hippocampus and Amygdala of *Octodon degus*: Influence of Maternal Vocalizations. *J Neurosci*. 15 Juni 2003;23(12):5329–36.
77. Liu WZ, Zhang WH, Zheng ZH, Zou JX, Liu XX, Huang SH, dkk. Identification of a prefrontal cortex-to-amygdala pathway for chronic stress-induced anxiety. *Nat Commun*. 6 Mei 2020;11(1):2221.
78. Van Velzen LS, Wijdeveld M, Black CN, Van Tol MJ, Van Der Wee NJA, Veltman DJ, dkk. Oxidative stress and brain morphology in individuals with depression, anxiety and healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Juni 2017;76:140–4.
79. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. November 2000;408(6809):239–47.
80. Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? *Biochem J*. 1 Januari 2007;401(1):1–11.
81. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*. April 2015;4:180–3.
82. McEwen BS. Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. *Physiol Rev*. Juli 2007;87(3):873–904.