

TESIS

PENGARUH KONSUMSI BUAH KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera L*) TERHADAP KADAR HORMON ANTI-MULLERIAN (AMH) PEREMPUAN PERIMENOPAUSE



Disusun dan diajukan oleh

FARAH EKAWATI MULYADI

(P062192031)

**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK
KONSENTRASI AGING AND REGENERATIVE MEDICINE**

SEKOLAH PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**PENGARUH KONSUMSI BUAH KURMA AJWA (*Phoenix
dactylifera L*) TERHADAP KADAR HORMON ANTI-
MULLERIAN (AMH) PEREMPUAN PERIMENOPAUSE**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

**Program Studi
Ilmu Biomedik**

Disusun dan Diajukan oleh

FARAH EKAWATI MULYADI

P062192031

SEKOLAH PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PENGARUH KONSUMSI BUAH KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera* L)
TERHADAP KADAR HORMON ANTI-MULLERIAN (AMH) PEREMPUAN
PERIMENOPAUSE**

Disusun dan Diajukan oleh

FARAH EKAWATI MULYADI

Nomor Pokok : P062192031

Telah dipertahakan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik
Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin
pada tanggal 10 Februari 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

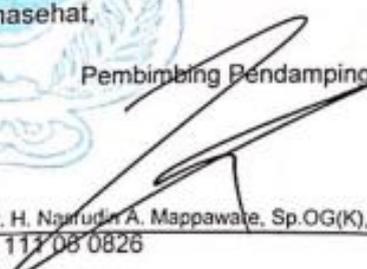
Menyetujui,

Komisi Penasehat,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D, Sp.Biok (K)
NIP. 19570326 798803 2001


Dr. dr. H. Nurudin A. Mappawate, Sp. OG(K), MARS, M.Sc
NIP. 117 08 0826

Ketua Program Studi


Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc
NIP. 1977 0121 2003 12 2003

Dekan Sekolah Pascasarjana



Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc
NIP. 4967 0308 1990 03 1001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Farah Ekawati Mulyadi

NIM : P062192031

Program Studi : Ilmu Biomedik

Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

PENGARUH KONSUMSI BUAH KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera* L)
TERHADAP KADAR HORMON ANTI-MULLERIAN (AMH) PEREMPUAN
PERIMENOPAUSE

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa Tesis yang saya tulis ini benar benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan Tesis ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 11 Februari 2022

Yang menyatakan



Farah Ekawati Mulyadi

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas berkat dan limpahan karunianya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul ” **Pengaruh Konsumsi Buah Kurma Ajwa (*Phoenix Dactylifera L*) Terhadap Kadar Hormon Anti-Mullerian (AMH) Perempuan Perimenopause**” sebagai salah satu persyaratan yang harus dipenuhi dalam Pendidikan Magister Ilmu Biomedik Konsentrasi *Aging and Regenerative Medicine*. Penulis menyadari bahwa tesis ini masih belum sempurna dan masih memiliki banyak kekurangan. Oleh sebab itu, penulis dengan segala kerendahan hati sangat mengharapkan masukan dan koreksi dari berbagai pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat terselesaikan karena adanya bantuan dan partisipasi dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar – besarnya kepada Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D, Sp.Biok selaku pembimbing utama, Dr. dr.H. Nasrudin, A.M, Sp.OG(K),MARS, sebagai pembimbing anggota, serta Prof. Dr. dr. Suryani As’ad, M.Sc., Sp.GK, Prof. Dr. dr. Andi Wardihan Sinrang, MS, dan Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K) selaku tim penguji, yang telah banyak memberikan saran dan bimbingan sejak masa penyusunan proposal hingga seminar hasil penelitian ini terlaksana.

Penulis juga hendak menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar – besarnya kepada:

1. Ketua Program Studi S2 Ilmu Biomedik Sekolah Pasca Sarjana Unhas, Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc, guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat, dan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.
2. Staf pengajar di program studi S2 Ilmu Biomedik Sekolah Pasca Sarjana Unhas yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan tesis ini.
3. Dr. dr. Ida Royani, M.Kes yang senantiasa memberikan saran kepada penulis dalam pelaksanaan penelitian ini.
4. dr. Erlin Syahril, Sp. Rad (K-TR) dan dr. Nurfatimah S. Ismail, M. Kes, Sp. OG(K) yang telah bersama-sama dengan penulis menyelesaikan rangkaian penelitian ini.
5. Direktur dan staf RSIA Sitti Khadijah I Makassar yang telah mendukung dan membantu penulis dalam pelaksanaan penelitian ini.
6. Seluruh responden yang telah bersedia menjadi subjek penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar – besarnya.
7. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi – tingginya kepada orang tua saya tercinta atas kasih sayang, kesabaran, jerih payah, dan dukungan kepada penulis. Terima kasih kepada saudara –

saudara dan serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan doa yang tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Terima kasih khusus juga penulis sampaikan kepada suami dan anak tercinta yang selalu mendukung serta memberikan semangat kepada penulis selama proses pendidikan mulai dari awal sampai pada tahap ini. Akhir kata tak lupa penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar – besarnya kepada semua pihak terutama guru – guru kami atas kekurangan dan kesalahan yang pernah penulis lakukan selama menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangsih bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang ilmu kedokteran *aging and regenerative medicine* dimasa yang akan datang. Semoga Allah SWT senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian dan ketulusan kita. Amin.

Makassar, 6 Desember 2021

Farah Ekawati Mulyadi

ABSTRAK

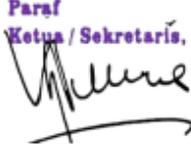
FARAH EKAWATI MULYADI Pengaruh Konsumsi Buah Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L*) Terhadap Kadar Hormon Anti-Mullerian (Amh) Perempuan Perimenopause (dibimbing oleh **Rosdiana Natzir** dan **Nasrudin Andi Mappaware**)

Penuaan sistem reproduksi perempuan tampak jelas saat memasuki usia perimenopause, dimana terjadi penurunan jumlah dan fungsi oosit serta perubahan endokrin yang nyata. Inflamasi dan akumulasi reaktif oksigen species (ROS) paling berpengaruh terhadap penurunan cadangan ovarium. AMH digunakan sebagai penanda cadangan ovarium dan secara klinis sebagai biomarker prediktif menopause. Buah kurma ajwa mengandung fitokimia dengan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek konsumsi buah kurma ajwa terhadap kadar AMH perempuan perimenopause.

Penelitian ini merupakan studi quasi eksperimental dengan desain pre-post kontrol yang dilaksanakan di RSIA Sitti Khadijah I Muhammadiyah Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia, pada bulan Mei sampai Oktober 2021. Penelitian ini melibatkan 44 subjek perimenopause berusia 42-48 tahun yang dibagi menjadi 2 kelompok secara acak (28 kelompok intervensi, 16 kelompok kontrol). Kadar AMH diperiksa dengan metode ELISA.

Hasil penelitian ini memperlihatkan kadar AMH pada kelompok intervensi maupun kelompok kontrol setelah 8 minggu perlakuan mengalami penurunan masing-masing sebesar $0,37 \pm 0,36$ ng/ml (26,36%) dan $0,55 \pm 0,19$ ng/ml (44,28%). Penurunan kadar AMH antara kedua kelompok berbeda signifikan ($p < 0,05$) dimana penurunan kadar AMH pada kelompok intervensi lebih sedikit dibanding kelompok kontrol. Kesimpulan: konsumsi buah kurma ajwa sebagai antioksidan eksogen mampu menghambat penurunan kadar AMH yang merupakan indikator prediktif menopause.

Kata kunci: kurma ajwa, perimenopause, Anti-Mullerian Hormone (AMH)

 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris.
Tanggal : <u>27/01/2022</u>	

ABSTRACT

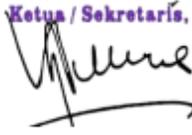
FARAH EKAWATI MULYADI: *The Effect of Ajwa Dates (*Phoenix dactylifera* L) Consumption to Anti Mullerian Hormone (Amh) Level of Perimenopausal Women* (supervised by **Rosdiana Natzir** dan **Nasrudin Andi Mappaware**)

Aging in the female reproductive system is most clearly seen when entering the perimenopausal period, where there is a decrease in the number and function of oocytes and significant endocrine changes. Inflammation and accumulation of reactive oxygen species (ROS) are considered to be the most responsible factor for the reduction in ovarian reserve. Anti-Mullerian Hormone (AMH) is used as a biomarker of ovarian reserve and clinically as a predictive biomarker of menopause. Ajwa dates contain phytochemicals with antioxidant and anti-inflammatory activities. This study aimed to analyze the effect of consuming ajwa dates on AMH levels in perimenopausal women.

This research was a quasi-experimental study with a pre-post control design conducted in Sitti Khadijah I Muhammadiyah Hospital, Makassar, Indonesia, from May until October 2021. It involved 44 perimenopausal subjects aged 42-48 years divided into 2 groups randomly (28 subjects consumed ajwa dates as the intervention group, 16 as the control group). AMH levels were analyzed using the ELISA method.

The result showed that AMH levels in the intervention and the control groups after 8 weeks of treatment decreased by $0,37 \pm 0,36$ ng/ml (26,36%) dan $0,55 \pm 0,19$ ng/ml (44,28%), respectively. The decrease in AMH levels between the two groups was significantly different ($p < 0.05$), where AMH levels in the intervention group declined less than the control group. In conclusion, consumption of ajwa dates as an exogenous antioxidant can inhibit the decrease in AMH levels which is a predictive indicator of menopause.

Keywords: *ajwa dates, perimenopause, Anti-Mullerian Hormone (AMH)*

	
GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris,
Tanggal : <u>27/01/2022</u>	

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN TESIS	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	6
1.3. Tujuan Penelitian	6
1.4. Manfaat Penelitian	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Perimenopause	8
2.1.1. Definisi	8
2.1.2. Epidemiologi	11
2.1.3. Fisiologi Perimenopause	12
2.1.4. Gejala Perimenopause	21
2.1.5. Pemeriksaan terkait Penuaan Ovarium	24
2.1.6. Faktor yang Memengaruhi Perimenopause	30
2.2. Anti Mullerian Hormon (AMH)	31
2.2.1. Produksi AMH	31

2.2.2. Fungsi AMH terhadap Follikulogenesis	32
2.2.3. Makna Klinis AMH	35
2.2.4 Faktor-Faktor yang Memengaruhi Kadar AMH	37
2.3. Kurma Ajwa.....	39
2.3.1. Gambaran Umum Buah Kurma	39
2.3.2. Kurma Ajwa dalam Literatur Islam.....	42
2.3.3. Perbedaan Kandungan Kimia Berbagai Jenis Kurma	43
2.3.4. Kandungan Nutrisi.....	50
2.3.5. Manfaat Tradisional dan Efek Terapeutik	56
2.4. Hubungan Kurma Ajwa dan Kadar AMH Perimenopause	62
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL DAN	
HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1. Kerangka Teori	68
3.2. Kerangka Konsep	69
3.3. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif Variabel Penelitian	69
3.4. Hipotesis Penelitian.....	73
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1. Desain Penelitian	74
4.2. Waktu dan Lokasi Penelitian.....	74
4.3. Populasi dan Sampel	74
4.3.1. Populasi	74
4.3.2. Sampel	74
4.3.2.1. Besar Sampel.....	74

4.3.2.2. Teknik Pengambilan Sampel.....	75
4.3.2.3 Kriteria Sampel.....	75
4.4. Prosedur Penelitian.....	77
4.5. Analisa Data.....	88
4.6. Etika Penelitian	89
4.7. Alur Penelitian.....	90
BAB V HASIL & PEMBAHASAN	
5.1. Hasil Penelitian	91
5.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian	91
5.1.2. Hasil Uji Statistik Kadar AMH	93
5.1.3. Hasil Uji Statistik Perbaikan Klinis Perempuan Perimenopaus	95
5.2. Pembahasan.....	98
BAB VI KESIMPULAN & SARAN	
6.1. Kesimpulan	106
6.2. Saran	106
DAFTAR PUSTAKA	107
LAMPIRAN	

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

 Penuaan pada sistem reproduksi wanita paling jelas terlihat saat memasuki usia perimenopause. Pada kondisi ini terjadi penurunan jumlah dan fungsi oosit serta perubahan endokrin yang nyata. Perubahan endokrin terutama berhubungan dengan penurunan umpan balik negatif yang berasal dari hormon-hormon ovarium pada jaras hipotalamus-hipofisis. Hal ini terjadi akibat penurunan folikel antral yang terjadi seiring dengan pertambahan usia. Pada fase perimenopause ini, terjadi peningkatan kadar FSH secara bertahap sebagai respon terhadap penurunan kadar hormon ovarium, diikuti oleh tahap berikutnya berupa ketidakteraturan siklus menstruasi yang nyata. (de Kat *et al.*, 2016)(Broekmans *et al.*, 2009). Akhir dari masa reproduksi wanita adalah periode menopause. Menopause dapat memberikan dampak yang sangat besar terhadap kehidupan wanita dan dikaitkan dengan risiko penyakit jangka panjang, tetapi masih sedikit yang diketahui tentang faktor-faktor yang memengaruhi waktu terjadinya menopause (Gold *et al.*, 2001).

 Hormon anti-Mullerian (AMH) baru-baru ini muncul sebagai penanda penting cadangan ovarium dan secara klinis digunakan sebagai biomarker prediktif terjadinya menopause (Depmann *et al.*, 2018). AMH diproduksi oleh sel granulosa dari folikel kecil di ovarium dan terdeteksi di sirkulasi

perifer. Konsentrasi serum AMH menurun dari waktu ke waktu pada perempuan normoovulatori muda, sedangkan penanda lain yang terkait dengan penuaan ovarium tidak berubah. Konsentrasi AMH berkorelasi dengan jumlah folikel antral dan usia, tetapi korelasinya dengan kadar FSH kurang kuat. Hormon ini tampaknya memodulasi dua langkah pengaturan follikulogenesis, yakni menghambat aktivasi folikel primordial dan menurunkan sensitivitas folikel antral kecil terhadap FSH (De Vet *et al.*, 2002). Meskipun demikian, peran AMH sebagai biomarker penuaan ovarium tetap harus dikombinasi dengan pemeriksaan lain untuk mengevaluasi secara holistik perempuan perimenopause. Penilaian terhadap tanda dan gejala klinis perimenopause perlu dikonfirmasi dengan pemeriksaan biomarker dan ultrasonografi (Taylor *et al.*, 2020). Pengukuran kadar AMH yang dikombinasikan dengan pengukuran jumlah folikel antral dengan USG transvaginal merupakan pemeriksaan yang menjanjikan dan menjadi salah satu tes cadangan ovarium dengan nilai prediksi tertinggi (Righini *et al.*, 2003) (Jirge, 2011).

Kadar AMH menurun seiring dengan bertambahnya usia dan cenderung tidak mengalami perubahan yang signifikan pada kategori usia tertentu. Pola penurunan AMH ini ternyata tidak linier, tetapi berbentuk sigmoid, menunjukkan bahwa tingkat keseluruhan perubahan AMH berbeda tergantung pada usia dan waktu menopause. Umumnya angka penurunan tampaknya relatif rendah sampai usia 40 tahun, setelah itu ada percepatan penurunan AMH yang jelas sampai di batas bawah deteksi

sekitar usia 55 tahun. Tampaknya juga ada hubungan percepatan secara keseluruhan tingkat penurunan kadar AMH dengan waktu menopause pada 10 tahun sebelumnya FMP (*Final Menstrual Period*), meskipun akselerasi ini tampak lebih bertahap dibandingkan dengan usia. Tingkat rata-rata penurunan AMH paling besar terjadi pada perempuan berusia 45 hingga 50 tahun. Kadar AMH yang tinggi pada 20 tahun sebelum FMP dikaitkan dengan tingkat penurunan AMH yang lebih lambat antara 20 dan 15 tahun sebelum FMP. Dalam 5 tahun terakhir sebelum FMP, hubungan ini justru terbalik, sehingga tingkat AMH yang tinggi pada 20 tahun sebelum FMP dikaitkan dengan tingkat penurunan AMH yang lebih cepat (de Kat *et al.*, 2016).

Di Indonesia sendiri, pemanfaatan pemeriksaan AMH sebagian besar ditujukan untuk keperluan diagnosis penyakit, misalnya kadar AMH digunakan sebagai salah satu indikator penegakan diagnosis PCOS (*polycystic ovarian syndrome*) dengan nilai *cut-off* tertentu sekaligus sebagai indikator penentuan prognosisnya (Wiweko *et al.*, 2014). Sebuah studi tentang perbandingan nilai prediktor AMH, FSH, dan pengukuran folikel antral (AFC) terhadap usia biologis perempuan pernah dilakukan di Rumah Sakit Umum Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, pada Januari 2008 hingga Desember 2010. Penelitian ini mengungkapkan bahwa AMH memprediksi usia biologis lebih awal dibandingkan FSH ataupun AFC (Wiweko *et al.*, 2013).

Beberapa tahun terakhir telah terjadi perubahan tren pengobatan dimana masyarakat lebih tertarik menggunakan bahan-bahan yang berasal dari alam dibandingkan obat sintetis dalam penanganan berbagai penyakit. Oleh karena itu, berbagai penelitian terkait produk alamiah semakin marak dikembangkan. Salah satunya adalah penggunaan suplementasi kurma ajwa. Kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L*) merupakan tanaman asli Kerajaan Arab Saudi dan negara Timur Tengah lainnya. Kurma ajwa telah dikenal sebagai salah satu pengobatan alternatif yang memiliki banyak manfaat terhadap kesehatan termasuk efek antihiperlipidemik (Alqarni *et al.*, 2019), antioksidan, antiinflamasi (Nair, 2013),(Rahmani *et al.*, 2014),(Royani *et al.*, 2019), antimicrobial (Al Jaouni *et al.*, 2019), hepatoprotektif (Sheikh *et al.*, 2014), nefroprotektif (Ali & Abdu, 2011), dan antikanker (Khan *et al.*, 2016);(Rahmani *et al.*, 2014), bahkan terhadap fungsi reproduksi (Moshfegh *et al.*, 2016). Bahkan manfaat kurma sebagai obat telah diungkapkan dalam sebuah hadits yang artinya “Kurma Ajwa itu berasal dari surga, ia adalah obat dari racun” (HR Ibnu Majah no. 3453, Ahmad III/48 dari Sahabat Jabir bin Abdillah dan Abi Sa'id, demikian juga At-Tirmidzi dalam Sunan at-Tirmidzi no. 2066 dari Abu Hurairah).

Kurma ajwa dengan kandungan polifenol yang tinggi (50,2 mg/g) khususnya katekin dan epikatekin yang memiliki aktivitas antioksidan pada berbagai penelitian *in vitro* dan *in vivo*. Selain itu, kurma ajwa juga mengandung senyawa fitokimia seperti fitosterol dan fitoestrogen. Fitoestrogen mampu memberi efek estrogenik karena dapat berikatan

dengan reseptor estrogen, juga memperlihatkan efek pro-apoptosis dan antioksidan. Studi terdahulu membuktikan bahwa buah kurma yang diformulasikan ke dalam pakan tikus dapat meningkatkan konsentrasi hormone estrogen dan hormone pertumbuhan dalam plasma (Moshfegh *et al.*, 2016). Buah kurma juga mengandung banyak sekali mineral seperti kalsium, selenium, magnesium, mangan dan tembaga. Kalsium adalah komponen mineral yang bermanfaat memperbaiki kualitas oosit melalui aktivitasnya dalam menghambat kerja enzim disestrase fosfat dan mereduksi penghancuran cAMP. Kandungan zink dalam buah kurma juga bermanfaat untuk meningkatkan kualitas oosit dengan memperbaiki metabolisme hormon, regulasi DNA maupun RNA, memodulasi sintesis protein serta pembelahan sel. Kandungan asam lemak dan asam amino pada buah kurma dinilai mampu merangsang secara langsung sekresi GnRH yang selanjutnya mengatur produksi hormon estrogen dan progesteron. Kandungan kalium dalam kurma dibutuhkan untuk meningkatkan kadar estrogen dan progesteron, melalui aksi regulasi terhadap produksi GnRH maupun pelepasannya secara pulsatil dari hipotalamus, yang merupakan hormon pengatur utama sistem reproduksi perempuan. Buah kurma juga mengandung vitamin A dan B. Vitamin A diperlukan untuk produksi sel telur yang baik. Vitamin B membantu mengoptimalkan metabolisme makronutrien, massa otot, dan kadar serum homosistein yang lebih rendah, kolesterol dan protein C-reaktif sebagai penanda peradangan. Penurunan peradangan membantu menurunkan kadar hormon kortisol sehingga

meningkatkan efek anabolik kurma. Berdasarkan uraian tersebut, buah kurma berpotensi untuk menjaga sekaligus meningkatkan fungsi sistem reproduksi perempuan (Saryono *et al.*, 2016).

Berbagai penelitian untuk menguji efek buah kurma terhadap kesehatan sudah banyak dikembangkan, termasuk efek kurma ajwa terhadap kesehatan reproduksi wanita. Namun, penelitian yang menghubungkan efek kurma ajwa terhadap fungsi cadangan ovarium dan kaitannya dengan prediksi waktu menopause masih terbatas. Untuk itu, peneliti tertarik untuk menguji efek pemberian kurma ajwa terhadap kadar AMH yang merupakan biomarker yang dapat memprediksi waktu menopause dan terkait dengan proses penuaan pada sistem reproduksi wanita.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan sebelumnya, rumusan masalah penelitian ini adalah “Bagaimanakah pengaruh konsumsi buah kurma ajwa terhadap kadar AMH perempuan perimenopause ?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh konsumsi buah kurma ajwa terhadap kadar AMH perempuan perimenopause

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar AMH pada perempuan perimenopause yang mengkonsumsi buah kurma ajwa.

2. Mengukur kadar AMH pada perempuan perimenopause yang tidak mengonsumsi buah kurma ajwa
3. Menganalisis perbandingan kadar AMH perempuan perimenopause yang mengonsumsi buah kurma ajwa dan tidak mengonsumsi buah kurma ajwa.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sumber pengembangan keilmuan, mengenai potensi buah kurma ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) khususnya terhadap cadangan ovarium pada perempuan perimenopause, serta sebagai pembuktian hadits Nabi Muhammad SAW tentang manfaat kurma ajwa bagi kesehatan. Hasil penelitian ini juga sekaligus dapat menjadi referensi untuk mengembangkan penelitian lain terkait potensi buah kurma ajwa terhadap kesehatan.

1.4.2 Aplikasi

Hasil penelitian ini menjadi sumber informasi yang dapat diaplikasikan dalam kehidupan masyarakat dengan memanfaatkan buah kurma ajwa sebagai bahan pangan bernilai gizi tinggi dengan potensi yang baik terhadap kesehatan khususnya fungsi reproduksi perempuan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Perimenopause

2.1.1 Definisi

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mendefinisikan perimenopause sebagai periode (2-8 tahun) sebelum menopause dan periode satu tahun setelah menstruasi terakhir, akibat hilangnya aktivitas folikel ovarium. Sementara itu, menopause sendiri didefinisikan sebagai menstruasi yang berhenti secara permanen oleh karena tidak adanya aktivitas folikel pada kedua ovarium yang dikonfirmasi dengan timbulnya kondisi amenore selama 12 bulan berturut-turut dengan tidak adanya penyebab baik fisiologis maupun patologis lain (Cheung *et al.*, 2004) serta adanya bukti hipergonadotropik (peningkatan kadar FSH dan hormon luteinizing [LH]) dan hipogonadisme (tingkat estradiol rendah) (Taylor *et al.*, 2020).

Selain istilah perimenopause dan menopause, ada beberapa istilah lain yang perlu didefinisikan untuk memudahkan pemahaman terkait penuaan reproduksi perempuan, yakni (Sherman, 2005):

1. Fase transisi menopause adalah periode sebelum FMP (*final menstrual periode*) dimulai saat mulai terjadi peningkatan variabilitas dalam siklus menstruasi.
2. Klimakterik adalah fase penuaan pada wanita menandai transisi dari fase reproduktif ke keadaan nonreproduktif. Fase ini menggabungkan

perimenopause dengan memperpanjang periode yang lebih lama sebelum dan sesudah perimenopause.

3. Menopause yang diinduksi didefinisikan sebagai penghentian menstruasi yang akibat tindakan operasi pengangkatan kedua ovarium (dengan atau tanpa histerektomi) atau iatrogenik ablasi fungsi ovarium (misalnya, dengan kemoterapi atau radiasi).

Pada Workshop *The Stages of Reproductive Aging* (STRAW) tahun 2001, dibentuk sistem staging STRAW, sebagai standarisasi tata nama untuk tahapan transisi menopause. Pada tahun 2010, lokakarya lanjutan ("STRAW+10"), kriteria untuk system staging ini diperbarui untuk menggambarkan perubahan fungsi hipotalamus-hipofisis yang terjadi selama penuaan reproduksi. Sistem pementasan STRAW membagi masa hidup wanita menjadi tiga fase yakni fase reproduksi, fase transisi menopause, dan fase pascamenopause. Masing-masing dari tiga fase dibagi menjadi beberapa tahapan berdasarkan informasi yang diperoleh melalui klinis (pola siklus menstruasi dan gejala) dan investigasi (kadar serum hormon perangsang folikel [FSH] dan antimulerian hormon [AMH] dan data jumlah folikel antral ovarium [AFC]) berbasis ultrasonografi. Fase reproduktif itu sendiri dipecah menjadi lima tahap (awal [-5], puncak [-4], dan terlambat [-3]). Fase transisi menopause dibagi menjadi dua tahap (awal [-2] dan akhir [-1]). Fase pascamenopause juga dibagi menjadi dua tahap (awal [+1] dan terlambat [+2]), seperti pada Gambar 1.

Stages	Menarche			Final Menstrual Period			
	-5	-4	-3	-2	-1	+1	+2
Terminology:	Reproductive			Menopausal Transition		Postmenopause	
	Early	Peak	Late	Early	Late*	Early*	Late
				Perimenopause			
Duration of Stage:	Variable			Variable		1 yr	4 yr
Menstrual Cycles	Variable to regular	Regular		Variable cycle length (>7 days different from normal)	≥2 skipped cycles and an interval of amenorrhea (≥60 days)	Amenorrhea 12 mo	None
			Length decreases ~2 days				
Endocrine	Normal FSH		↑ FSH	↑ FSH		↑ FSH	

Gambar 1. Staging Penuaan Reproduksi Wanita berdasarkan STRAW+10 (Sherman, 2005).

Selama tahap reproduksi, siklus menstruasi teratur. Mungkin ada variabilitas lebih awal saat *menarche*, serta sedikit perubahan aliran (lebih ringan atau lebih berat) dan durasi (lebih pendek atau lebih lama) sebelum memasuki tahap berikutnya. Pemeriksaan laboratorium yang mendukung dapat dilakukan selama tahap reproduksi akhir, dan biasanya memperlihatkan kadar FSH yang rendah ketika darah diambil pada siklus haid hari ke-2 hingga ke-5 (Santoro, 2015).

Tahap transisi menopause merupakan periode dimulainya perimenopause. Pada masa transisi ini siklus menstruasi mengalami variabilitas dalam hal durasinya, sehingga lama waktu antar menstruasi berbeda 7 hari atau lebih setiap siklusnya. Pada periode lanjutan masa

transisi ini, perempuan biasanya tidak mengalami haid selama 2 bulan bahkan dapat lebih. Selanjutnya, perempuan memasuki periode transisi akhir, yang dapat terjadi antara kurang lebih 1-3 tahun. Pada pemeriksaan laboratorium dapat ditemukan peningkatan kadar FSH. Kadar FSH yang meningkat hingga lebih dari 25 IU/ L biasanya ditemukan pada akhir masa transisi dan dianggap terutama sebagai respon terhadap berkurangnya kadar estrogen akibat menurunnya aktivitas folikel. Ketika hal ini terjadi umumnya perempuan akan mengeluhkan gangguan vasomotor (Santoro, 2015).

Periode perimenopause akan terus berlanjut hingga menstruasi terhenti selama 12 bulan. Pasca-menopause ini berlangsung selama satu tahun lagi. Uji laboratorium menunjukkan bahwa interval waktu ini ditandai dengan kadar FSH meningkat > 40 IU/L, di mana perempuan mungkin mengalami gejala *hot flush*, berdebar-debar, ataupun keluhan vasomotor lain yang lebih menonjol. Memasuki periode pasca-menopaus, konsentrasi FSH cenderung tidak lagi mengalami perubahan. Setelah 3 sampai 6 tahun, perempuan memasuki masa pasca-menopause lanjut, di mana mereka mungkin mengalami lebih banyak gejala atrofi urogenital (Santoro, 2015) (Harlow *et al.*, 2013).

2.1.2 Epidemiologi

Usia rata-rata saat menopause adalah 51 tahun untuk perempuan Kaukasia di masyarakat Barat. Penelitian telah melaporkan perbedaan usia saat menopause (lebih awal atau lebih lambat) berdasarkan ras atau

negara, tetapi temuan ini dinilai tidak konsisten. Studi di negara berkembang umumnya melaporkan usia yang lebih muda saat menopause, tetapi hal ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan metodologi penelitian (Cheung *et al.*, 2004). Di Amerika Serikat, sekitar 1,3 juta perempuan menopause setiap tahun. Menopause biasanya dimulai antara usia 51 dan 52. Namun, menopause dini dapat terjadi pada sekitar 5% perempuan di rentang usia 40-45. Bahkan kegagalan ovarium dapat terjadi pada sekitar 1% perempuan sebelum usia 40 tahun yang diduga akibat kelainan pada kromosom seks (Burkard *et al.*, 2019).

Di Indonesia sendiri berdasarkan data dari Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia 2012 diketahui bahwa perempuan yang mengalami menopause pada usia 40-41 sebanyak 14,8%, pada usia 42-43 17,8%, usia 44-45 22,6%; usia 46-47 32,6% dan sebanyak 44% terjadi pada perempuan usia 48-49 tahun (Survei Kependudukan & Nasional, 2013).

2.1.3 Fisiologi Perimenopause

Perubahan Neuroendokrin

Telah diketahui bahwa perempuan dilahirkan dengan jumlah folikel primordial yang terbatas dalam ovariumnya. Secara histologis, diperkirakan terdapat rata-rata 295.000 folikel per ovarium saat lahir hingga 180.000 folikel per ovarium pada masa pubertas; saat transisi menopause mendekat, jumlah ini berkurang menjadi antara 100–1000 folikel primordial per ovarium.

Pada masa pubertas mulai terjadi pematangan poros umpan balik hipotalamus-hipofisis-gonad (HPG) sehingga selanjutnya perempuan akan mengalami ovulasi yang teratur, dan siklus menstruasi yang konsisten, selama sekitar 40 tahun. Sekitar 400 sel telur mengalami ovulasi di seluruh tahap kehidupan reproduksi wanita; sedangkan sisanya sebagian besar folikel ovarium mengalami atresia.

Siklus reproduksi wanita melibatkan sistem umpan balik yang rumit antara otak, kelenjar pituitari, dan saluran reproduksi. Hipotalamus mensintesis dan melepaskan *Gonadotropin releasing hormone* (GnRH) dari neuron GnRH. GnRH memberi sinyal ke kelenjar pituitari anterior untuk mensintesis dan mengeluarkan FSH dan LH (hormon *luteinizing*) ke dalam aliran darah. Folikel ovarium yang belum matang mengalami berbagai tahap perkembangan membentuk folikel yang tumbuh. Setelah kumpulan folikel habis secara alami dari waktu ke waktu, menopause pun terjadi. Namun apakah yang memulai transisi ke menopause, apakah karena jumlah folikel primordial yang menurun dan / atau justru karena perubahan otak yang mengakibatkan disregulasi pada poros HPG masih menjadi topik perdebatan (Koebele & Bimonte-nelson, 2016).

Sebuah studi terhadap hewan pengerat dan primata non-manusia menunjukkan bahwa sistem saraf pusat adalah yang memegang peran utama untuk permulaan penuaan reproduksi dan, pada akhirnya, gangguan komunikasi antara otak dan ovarium menyebabkan siklus anovulasi dan berujung terhentinya siklus menstruasi. Penelitian ini menunjukkan bahwa

serangkaian perubahan yang kompleks dalam neuroendokrin dan sinyal neurotransmitter yang melibatkan neuron GnRH hipotalamus dan perubahan glutamatergic, GABAergic, dan pensinyalan monoaminergik, kemungkinan memainkan peran dalam tahap awal transisi ke keadaan penuaan reproduktif untuk hewan pengerat, primata non-manusia, dan manusia itu sendiri (Koebele & Bimonte-nelson, 2016).

Untuk mengevaluasi penuaan ovarium dan hubungannya dengan kontrol neuroendokrin serta mekanisme umpan baliknya, sebuah studi menggunakan model tikus dengan ovarium utuh dilakukan. Melalui penelitian ini, diketahui bahwa terjadi peningkatan mRNA GnRH pada tikus paruh baya dan tua dibandingkan dengan tikus muda sebagai kontrol. Namun, transkripsi gen untuk GnRH menurun seiring bertambahnya usia, menunjukkan adanya potensi mekanisme *posttranscriptional* untuk peningkatan mRNA GnRH terkait usia. Pelepasan GnRH dan LH, sebagian, dimediasi oleh pensinyalan glutamat melalui reseptor N-metilD-aspartat (NMDA). Perubahan input ini cenderung mengganggu baik mekanisme umpan balik positif maupun negatif dari regulasi sumbu HPG. Meski jumlah neuron GnRH tampaknya tidak berubah seiring bertambahnya usia, perubahan reproduksi terkait penuaan terletak pada perubahan ekspresi gen dari subunit yang membentuk NMDA reseptor. Penelitian ini menyimpulkan bahwa selama penuaan, terjadi pelemahan aktivasi glutamatergik yang dimediasi reseptor NMDA dari neuron penghasil GnRH di otak yang penting untuk umpan balik HPG. Gangguan keseimbangan

antara neurotransmitter eksitatorik dan inhibitorik inilah yang dikaitkan dengan proses transisi menuju penuaan reproduksi (Koebele & Bimonte-nelson, 2016).

Perimenopause sendiri ditandai dengan tiga perubahan hormonal utama yakni kadar estradiol meningkat secara tidak menentu, menurunnya kadar hormon progesteron (baik akibat siklus ovulatorik, fase luteal pendek ataupun siklus anovulasi), dan hubungan umpan balik pada jalur ovarium hipofisis-hipotalamus yang terganggu (Prior, 2011).

Diusulkan bahwa penurunan produksi inhibin ovarium berperan dalam tingginya tingkat estrogen rata-rata selama perimenopause. Lebih spesifik, sub tipe B dari inhibin, peptida kecil yang dibuat di ovarium oleh sel granulosa, yang diketahui distimulasi oleh FSH dan, pada gilirannya, menekan FSH, mungkin berperan dalam perubahan tersebut (Prior, 2015).

Semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa inhibin ovarium berperan dalam folliculogenesis ovarium. Oleh karena itu, informasi baru tentang tingkat inhibin dan hubungan fungsionalnya pada wanita di usia empat puluhan dan lima puluhan menjadi penting.

Inhibin mungkin merupakan regulator intraovarian yang tampaknya merupakan penekanan umpan balik dari produksi FSH. Inhibin merupakan peptida pleomorfik kecil yang diproduksi oleh sel granulosa korpus luteum dan, dalam jumlah yang lebih sedikit, oleh sel granulosa dari folikel yang sedang tumbuh selama fase folliculogenesis. FSH menstimulasi inhibin yang pada gilirannya menekan FSH Kembali (Prior, 2015).

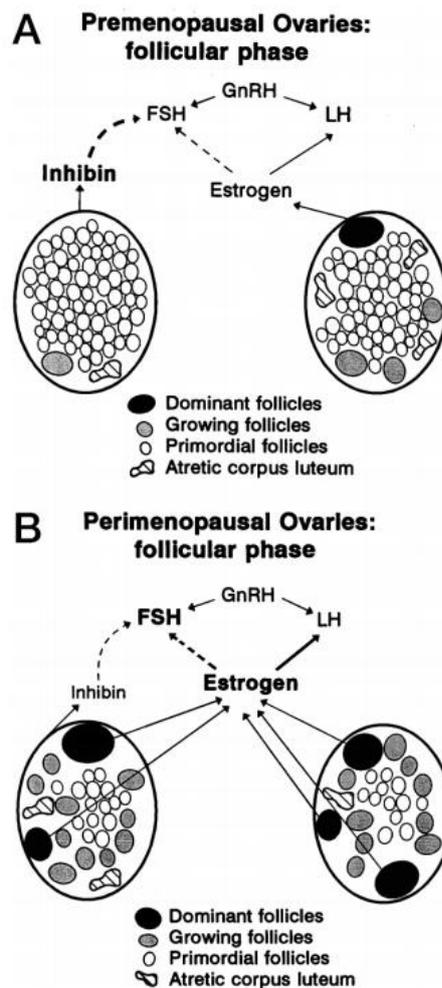
Bukti terbaru dan penting yang menunjukkan bahwa inhibin berperan penting dalam perubahan siklus menstruasi wanita berusia empat puluhan (dan mungkin di perimenopause) diperoleh dari studi cross-sectional terhadap fase follikulogenesis (FP) wanita yang berovulasi usia 40-45 tahun dibandingkan dengan wanita usia 20-25 tahun. Penelitian ini, mengambil sampel serum setiap hari sejak awal menstruasi dan melakukan USG transvaginal setiap hari di awal FP, diketahui bahwa tingkat inhibin B lebih rendah sedangkan kadar FSH dan estradiol lebih tinggi pada wanita yang lebih tua. Inhibin B dianggap sebagai produk primer dari folikel antral awal sementara inhibin A diproduksi oleh folikel dominan. Meskipun biokimia dan pengukuran inhibin dan bentuknya masih harus dijelaskan sepenuhnya. Asosiasi dinamis dari tingkat inhibin B yang rendah dengan FSH tinggi dan estradiol tinggi di awal FP adalah bukti terbaik dari peran inhibin dalam perubahan fisiologis yang terjadi di siklus menstruasi wanita di usia empat puluhan (Prior, 2015).

Penurunan produksi inhibin selama perimenopause memungkinkan peningkatan FSH yang kecil namun penting. Peningkatan FSH ini menyebabkan lebih banyak folikel yang akan direkrut sehingga mengarah pada peningkatan laju deplesi folikel, karena nyatanya folikel-folikel ini, biasanya tidak berkembang ke arah ovulasi, tetapi justru berakhir dengan involusi. Masing-masing folikel yang direkrut ini menghasilkan estradiol dalam jumlah terbatas. Bersama-sama, beberapa folikel yang direkrut ini

menghasilkan peningkatan kadar estradiol FP pada perimenopause, sebagaimana terlihat secara skematis pada Gambar 2.

Ketidakseimbangan umpan balik poros hypothalamus-hipofisis-ovarium pada perimenopause menyebabkan sebagian besar siklus ovarium yang dialami perempuan adalah anovulasi. Terjadi gangguan dalam umpan balik positif estradiol terhadap LH, dimana pada tahap awal follikulogenesis terjadi peningkatan estradiol yang cepat (tidak ditemukan bukti apakah peningkatan ini mencapai puncak atau tidak) tetapi peningkatan estradiol ini tidak diikuti oleh lonjakan LH dan berakhir pada siklus tanpa ovulasi. Dengan demikian, diyakini bahwa hipotalamus atau hipofisis bisa menjadi tidak sensitif terhadap umpan balik estradiol dan menghasilkan siklus anovulasi (Prior, 2011).

Berbeda dengan tingkat estradiol yang lebih tinggi, kadar progesteron yang lebih rendah menjadi ciri perimenopause. Kadar progesterone yang lebih rendah ini muncul melalui tiga mekanisme: 1) penurunan produksi progesteron dalam durasi normal siklus ovulasi; 2) pemendekkan panjang fase luteal di dalamnya siklus ovulasi; dan 3) lebih seringnya terjadi siklus anovulatori.



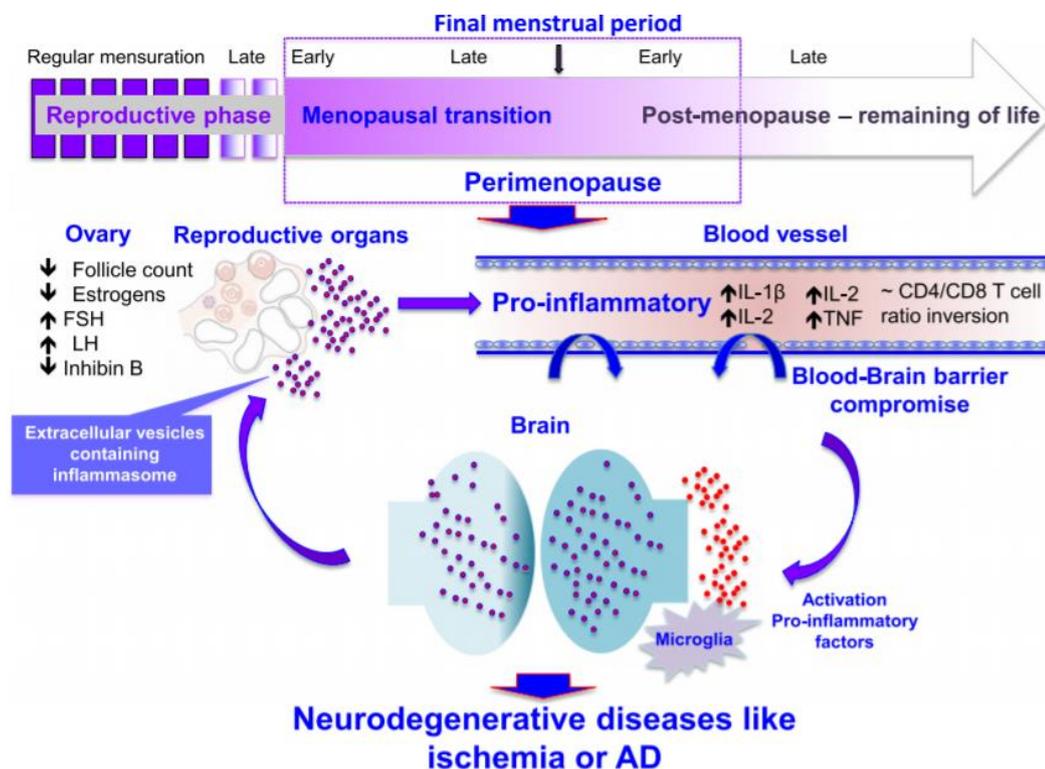
Gambar 2. Perbandingan Skematis Ovarium Premenopause dan Perimenopause. Kedua skema ini masing-masing menggambarkan hubungan antara dua ovarium, hipofisis, dan hipotalamus selama awal FP di ovarium dari wanita pramenopause (atas) dan dari wanita perimenopause (bawah). Penghambatan umpan balik digambarkan oleh garis putus-putus, dan garis padat menunjukkan hubungan positif atau produksi hormonal. Perhatikan peningkatan jumlah folikel yang tumbuh ataupun folikel dominan di ovarium perimenopause dan kurangnya penekanan FSH meskipun tingkat estrogen tinggi. Sekresi inhibin menurun disebabkan perubahan regulasi follikulogenesis ovarium(Prior,2015).

Perubahan Immunologis

Estrogen memiliki peran penting pada proses kekebalan dan inflamasi. Peran estrogen ditunjukkan oleh peningkatan respons inflamasi

terhadap infeksi dan tingkat penyakit autoimun yang lebih tinggi pada wanita pasca menopause jika dibandingkan dengan laki-laki, serta adanya variasi aktivitas penyakit peradangan kronis yang dipengaruhi siklus menstruasi, kehamilan, dan menopause. Kekurangan hormon steroid ovarium meningkatkan proses inflamasi dan menjadi predisposisi gangguan kekebalan tubuh seperti rheumatoid arthritis pada wanita menopause. Patologi multiple sclerosis juga diketahui memburuk setelah menopause. Selain itu, penelitian dari berbagai laboratorium telah menunjukkan adanya tren peningkatan sirkulasi sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 dan TNF-alpha setelah baik menopause alami ataupun menopause akibat operasi. Perubahan endokrin pada transisi perimenopause ke tahap pascamenopause, dan peningkatan inflamasi kronis derajat rendah yang terkait, dinilai mempercepat kegagalan ovarium. Penurunan hormon steroid ovarium pada masa transisi menopause terjadi seiring dengan tingginya kadar sIL-6, IL-6, IL-2, IL-4, dan TNF (*Tumor necrosis Factor*) di sirkulasi pada wanita pascamenopause. Kadar IL-4 dan IL-2, terbukti meningkat dengan menopause, tetapi peningkatan tersebut dapat dibalik dengan terapi hormon dan secara jelas menunjukkan kadarnya yang tergantung hormon. Sinkron dengan respon inflamasi sistemik, transisi perimenopause menyebabkan penurunan dalam metabolisme glukosa otak dan respirasi mitokondria, katabolisme mielin, dan pengurangan volume *white matter* otak. Perubahan ini secara sistemik juga terkait dengan deposisi beta-amiloid di otak dan perubahan fungsi neurologis. Pensinyalan inflamasi juga

mengubah respons sel T mengakibatkan kadar CD4-positif berkurang pada perempuan menopause dan juga menyebabkan inversi pada rasio CD4 / CD8, yang mengindikasikan penuaan dan bisa jadi berkorelasi dengan peningkatan stres oksidatif. Secara keseluruhan perubahan ini menyebabkan kemunduran komponen adaptif sistem imun dan menyebabkan penurunan jumlah sel B yang bersirkulasi terutama selama fase menopause lanjut dibandingkan dengan perimenopause. Terapi penggantian hormon memperlambat perkembangan immunosenescence dengan meningkatkan produksi CD5-B-2 subset dari sel B, yang mendukung peran estrogen dalam respon imun (Mccarthy & Raval, 2020).



Gambar 3. Pada penuaan reproduksi / transisi menopause, kegagalan ovarium dikaitkan dengan pelepasan vesikula ekstraseluler yang mengandung inflammasomes, yang mungkin bertanggung jawab untuk

peradangan sistemik tingkat rendah. Peradangan tingkat rendah ini dapat membahayakan barrier darah-otak (BBB), membuat otak lebih rentan terhadap peradangan dan penyakit neurodegeneratif (Mccarthy & Raval, 2020).

2.1.4 Gejala Perimenopause

Interval siklus haid dan gejala yang dialami perempuan perimenopause merupakan aspek fundamental dari entitas klinis perimenopause, maka aspek ini digunakan untuk membagi perimenopause menjadi lima fase, yakni fase A, B, C, D dan E (Prior, 2015).

Fase A dari transisi perimenopause didalilkan menjadi periode dimana siklus menstruasi masih teratur dan berovulasi, dengan peningkatan nyeri payudara, perubahan suasana hati, retensi cairan, dan gejala pramenstruasi. Namun, pada fase ini banyak juga wanita mengalami siklus yang lebih pendek, seringkali pemendekan siklus terjadi pada tahap follikulogenesis. Selama fase ini juga gejala berupa keringat berlebih di malam hari (VMS) biasanya dialami pertama kali. Setidaknya level estradiol meningkat secara intermitten selama fase ini. Pertambahan berat badan, sakit kepala migrain, dan menstruasi yang sangat berat atau membanjir mungkin terjadi. Kadar FSH berubah-ubah tetapi biasanya normal. Kemungkinan tingkat inhibin mulai menurun (Prior, 2015).

Selama Fase B, wanita perimenopause cenderung mengalami siklus menstruasi yang pada dasarnya teratur tetapi mengalami gangguan ovulasi (seperti fase luteal pendek, insuffisiensi fase luteal dan atau siklus anovulasi). Episode aliran deras dapat terjadi, gejala pramenstruasi dan

dismenore meningkat, dan VMS bisa berulang atau meningkat pada hari-hari sebelum menstruasi terjadi. FSH pada fase ini meningkat sesekali tetapi masih hanya selama awal FP. LH tetap normal dan estradiol seringkali tinggi. Sedangkan kadar inhibin mungkin menjadi sangat rendah (Prior, 2015).

Fase C ditandai perubahan siklus yang tidak menentu (dapat memanjang atau justru memendek bahkan bisa terjadi *skipped cycle*). Tingkat Estradiol cukup tinggi kadang-kadang tetapi mungkin juga normal dan terkadang rendah. Bagi beberapa wanita, VMS malam menjadi lebih persisten tetapi masih terjadi premenstruasi dalam beberapa siklus. Pada fase ini, kadar FSH biasanya sudah sedikit lebih tinggi. Tingkat LH terkadang meningkat selama fase ini sementara kadar inhibin tetap rendah (Prior, 2015).

Fase D ditandai dengan adanya onset oligomenore, dan lebih banyak VMS, tetapi mungkin masih menunjukkan tanda-tanda dan gejala estrogen yang tinggi meskipun dalam waktu yang lama tanpa menstruasi. Ovulasi terjadi kurang dari 50% dan sering kali kadar progesteron menjadi tidak normal. Pada fase ini, menstruasi dapat terjadi dengan aliran yang biasanya ringan tetapi tidak dapat diprediksi. FSH pada fase ini meningkat terus-menerus dan LH juga meningkat secara konsisten. Kadar inhibin menjadi sangat rendah (Prior, 2015).

Fase E dimulai dengan periode menstruasi terakhir dan termasuk tahun setelah apa yang secara retrospektif didefinisikan sebagai

menopause oleh WHO. Ini adalah saat intensitas dan frekuensi VMS meningkat, meskipun hanya sedikit wanita yang mengalaminya. Namun, gejala pramenstruasi dan kram biasanya berkurang tapi kadang-kadang terjadi tanpa adanya aliran menstruasi. Gejala nyeri payudara atau perubahan suasana hati umumnya berkurang. Kadar FSH dan LH tinggi sedangkan kadar estrogen rendah atau normal. Tingkat inhibin secara konsisten rendah (Prior, 2015).

Siklus menstruasi yang memendek atau fase follikulogenesis yang pendek, aliran menstruasi yang deras, perdarahan bercak di tengah siklus, dan mungkin peningkatan insiden dismenore semuanya disebabkan oleh kadar estrogen yang tinggi (Prior, 2015).

Adapaun gejala vasomotor (VMS) berupa rasa panas dan diaphoresis dahulunya dianggap sebagai gejala klasik defisiensi estrogen. Namun, nyatanya wanita perimenopause dapat mengalami VMS pada tahap awal perimenopause ketika kadar estrogen masih meningkat. Sebuah studi yang merawat enam wanita yang masih menstruasi dengan GnRH agonist (GnRHa) untuk menilai fungsi hipofisis sebelum IVF. Keenam wanita ini mulai pengobatan dengan estradiol benzoat yang disuntikkan segera setelahnya pengujian GnRH diikuti dengan pengujian GnRHa. Estrogen disuntikkan mingguan, hingga terjadi perubahan kadar estradiol serum dari 110 pmol / liter pada awalnya, hingga kadarnya meningkat mencapai 1011 pmol / liter. Gejala rasa panas mulai dialami keenam subjek penelitian tadi

seminggu setelah injeksi estrogen pertama. VMS dimulai dan berlanjut pada saat estrogen secara konsisten tinggi (Prior, 2015); (Prior, 2011).

Wanita paruh baya dengan siklus menstruasi yang teratur dapat didiagnosis perimenopause jika mengalami tiga dari kondisi berikut ini (Prior, 2011) :

1. Onset baru menstruasi dengan pelepasan darah yangn deras dan / atau lebih lama
2. Siklus menstruasi lebih pendek (≤ 25 hari)
3. Onset baru payudara terasa sakit atau bengkak
4. Onset baru *mid-sleep wakening*
5. Meningkatnya kram
6. Berkeringat di malam hari, terutama saat menjelang menstruasi
7. Onset baru sakit kepala migrain /peningkatan keparahan migrain
8. Onset baru/ peningkatan perubahan suasana hati pramenstruasi
9. Pertambahan berat badan tanpa perubahan dalam olahraga atau makan

2.1.5 Pemeriksaan terkait Penuaan Ovarium

Meskipun hilangnya folikel yang berlangsung terus menerus hanya akan dikenali pada tahap akhir dengan timbulnya perubahan keteraturan siklus sampai terhentinya siklus menstruasi secara permanen, penanda ultrasound dan endokrin telah muncul pada dekade terakhir ini yang mungkin menggambarkan cadangan ovarium dengan lebih akurat.

Volume Ovarium

Volume ovarium diukur menggunakan ultrasonografi transvaginal dengan menggunakan rumus elipsoid ($D1 \times D2 \times D3 \times \pi / 6$). Volume setiap ovarium dihitung dengan mengukur dalam tiga arah tegak lurus. Kedua volume ovarium dijumlahkan untuk mengetahui total volume ovarium basal (BOV). Volume ovarium tetap tidak berubah sampai periode perimenopause dan tidak menambah nilai prediktif AFC. Penurunan volume ovarium adalah kejadian yang lambat untuk dapat diketahui dan baru terlihat pada wanita > 40 tahun (Jirge, 2011)

Antral Follicle Count (AFC)

Folikel antral diukur dengan ultrasonografi transvaginal di fase folikuler awal, dengan mengambil mean dari dua pengukuran tegak lurus. Jumlah folikel dalam kedua ovarium ditambahkan untuk mendapatkan AFC total. AFC sudah lama digunakan sebagai penanda cadangan ovarium. Jumlah folikel 8-10 dianggap sebagai prediktor respons normal. Ukuran diameter yang berbeda digunakan untuk menentukan folikel antral yang berukuran 2–6 dan 7–10 mm. Tidak ada konsensus yang menyatakan mengenai ukuran pasti folikel antral yang benar-benar mewakili cadangan ovarium. Ditemukan bahwa jumlah folikel antral yang berukuran 2–6 mm menurun seiring bertambahnya usia dan berkorelasi dengan penanda lain seperti FSH tetapi folikel antral yang berukuran ukuran 7-10 mm tetap konstan dan karenanya, penampakan folikel menjadi penanda ovarium yang lebih baik dibandingkan hanya mengukur jumlah folikel. Pengukuran berulang menunjukkan bahwa memang terdapat variabilitas antar siklus. AFC

dipertimbangkan untuk menjadi pembeda terbaik bagi ovarium yang memiliki respon buruk dibandingkan dengan total volume ovarium dan kadar basal serum FSH, E2, dan inhibin B pada hari ke-3 siklus tetapi tidak memiliki sensitivitas dan spesifisitas untuk memprediksi kemungkinan kehamilan. USG 3D tidak lebih baik dibandingkan USG 2D dalam penilaian cadangan ovarium (Jirge, 2011).

FSH Basal

Pemeriksaan konsentrasi serum FSH bervariasi secara signifikan selama siklus haid, sehingga paling baik dilakukan saat awal fase folikuler (hari 2-4 siklus haid). Peningkatan kadar FSH dapat terjadi karena berkurangnya folikel. Pengukuran FSH mudah dan tidak mahal. Namun, diketahui memiliki variabilitas diurnal intra dan antar siklus dan faktanya penuaan ovarium telah dimulai beberapa tahun sebelum peningkatan kadar FSH dapat dideteksi. Oleh karena itu, nilai normal pada tes ini tidak dapat menyingkirkan respon ovarium yang buruk pada beberapa wanita. Tidak ada nilai batas yang secara universal diterima untuk mengidentifikasi respons ovarium yang buruk. FSH dapat memprediksi respon yang buruk secara memadai hanya pada level yang sangat tinggi (Jirge, 2011).

Estradiol Basal

Basal estradiol (E2) telah dievaluasi sebagai penanda cadangan ovarium pada wanita, sebelum IVF. Kadar E2 basal yang tinggi dapat menutupi kadar FSH yang abnormal dan karenanya, tingkat respon ovarium terhadap FSH sendiri mungkin tidak dapat diprediksi. Penelitian

menunjukkan bahwa respon ovarium yang buruk lebih sering terlihat pada mereka dengan kadar estradiol <20 atau> 80 pg / ml tetapi tidak menunjukkan korelasi apapun dengan tingkat kehamilan. Sebuah studi meta-analisis menyimpulkan bahwa kadar basal E2 tidak menambah nilai prediksi terhadap tes cadangan ovarium lain yang umum digunakan, sehingga rutinitas penggunaannya dalam praktik klinis tidak disarankan (Jirge, 2011).

Inhibin B

Inhibin B adalah glikoprotein heterodimerik yang dilepaskan oleh sel granulosa dari folikel. Wanita yang memiliki konsentrasi inhibin B rendah (<45 pg / ml) pada hari ke 3 siklusnya dianggap memiliki respon yang buruk untuk superovulasi pada IVF dan cenderung sulit terjadi kehamilan klinis. Penting untuk diketahui bahwa terjadinya penurunan konsentrasi inhibin B mungkin mendahului peningkatan kadar FSH konsentrasi. Namun, berbagai penelitian gagal menunjukkan nilai prediksi tambahan dari inhibin B sebagai ukuran cadangan ovarium. Pada tingkat ambang batas yang sangat rendah, akurasi inhibin B dalam memprediksi kemungkinan respon ovarium yang buruk dan kemungkinan hamil terbatas dan oleh karena itu penggunaannya secara rutin tidak dapat direkomendasikan (Jirge, 2011)

Anti Mullerian Hormone

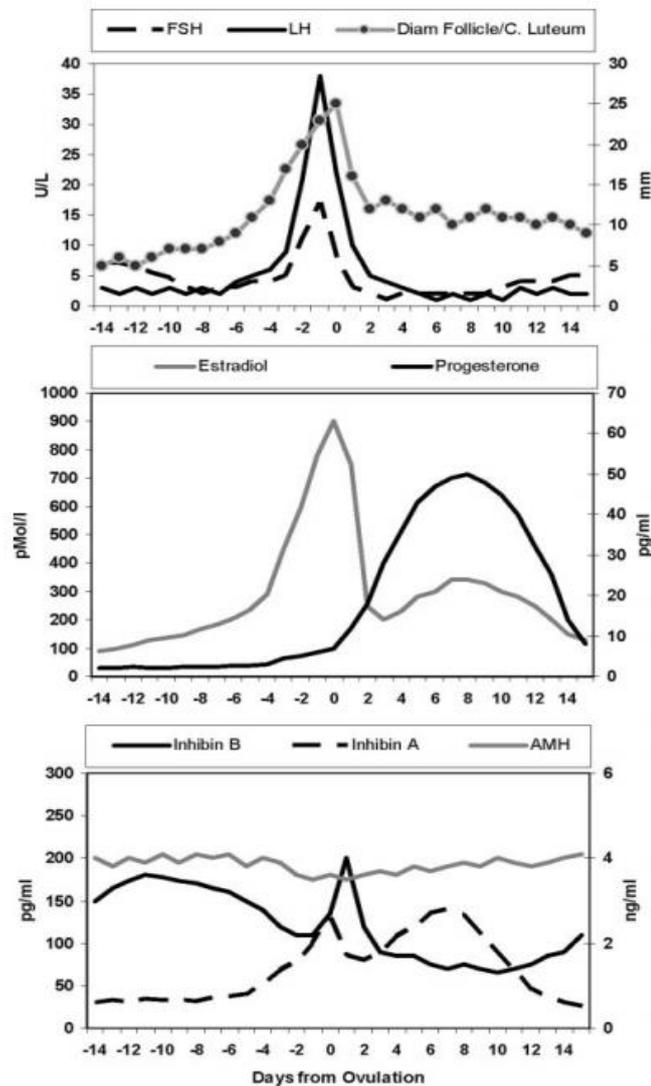
Jumlah folikel antral kecil terkait dengan jumlah cadangan folikel primordial. Penurunan jumlah folikel antral yang terjadi seiring dengan pertambahan usia, produksi AMH tampaknya berkurang dan menjadi tidak

terdeteksi pada saat dan setelah menopause. Tidak seperti penanda biokimia lainnya, AMH dapat diukur kapan saja dari siklus dan tidak menunjukkan variabilitas antar siklus. Nilai ambang batas, 0,2–1,26 ng / ml, telah digunakan mengidentifikasi respon ovarium yang buruk dengan sensitivitas 80–87% dan spesifitas 64–93%. Tingkat AMH sangat berkorelasi dengan jumlah folikel antral basal (AFC) yang diukur dengan ultrasonografi transvaginal. Pengukuran kadar AMH yang dikombinasikan dengan pengukuran jumlah folikel antral dengan USG transvaginal merupakan pemeriksaan yang menjanjikan dan menjadi salah satu tes cadangan ovarium dengan nilai prediksi tertinggi (Righini *et al.*, 2003) (Jirge, 2011).

Clomiphene Citrate Challenge Test (CCCT)

CCCT adalah tes dinamis dimana pasien diberikan 100 mg klomifen sitrat pada hari kelima siklus selama 5 hari. Pada siklus haid hari ke-3 dilakukan pengukuran FSH sedangkan pengukuran terhadap kadar FSH akibat stimulus CC dilakukan pada hari ke 10. Nilai abnormal pada hari ke-3 atau ke-10, atau pada penambahan keduanya, dianggap sebagai prediktor respon ovarium yang buruk. Namun, sebuah metaanalisis menunjukkan bahwa CCCT tidak lebih baik dari basal FSH dalam memprediksi kehamilan klinis. Selain itu, tes ini memiliki kelemahan yang dimiliki oleh semua pengujian dinamis karena mahal, lebih invasif, lebih memakan waktu, dan terkait dengan kemungkinan efek samping obat yang diberikan (Jirge, 2011)

Perbandingan kadar FSH, estradiol, inhibin B dan AMH berdasarkan siklus menstruasi dapat dilihat pada Gambar 4



Gambar 4. Fluktuasi endokrin dan pertumbuhan folikel dalam siklus menstruasi (Broekmans *et al.*, 2009).

Tes Stimulasi *Gonadotrophin Releasing Hormone Agonist* (GnRH α)

Uji ini melibatkan penilaian estradiol serum pada hari ke 2 siklus diikuti dengan pemberian subkutan GnRH α (Triptorelin) 100 μ g. Perubahan kadar estradiol dicatat dengan mengulang tes 24 jam kemudian pada hari ke-3 siklus. Peningkatan estradiol dianggap sebagai indikator cadangan ovarium

yang baik. Tes ini memiliki kemampuan yang baik untuk memprediksi cadangan ovarium yang buruk tetapi tidak lebih baik dari inhibin B atau AFC dalam memprediksi hal yang sama (Jirge, 2011).

2.1.6 Faktor yang Memengaruhi Perimenopause

Setiap perempuan tentu akan mengalami menopause, dan menopause sendiri berpengaruh terhadap peningkatan risiko penyakit jangka panjang tertentu. Namun, masih sedikit yang diketahui tentang faktor-faktor yang memengaruhi waktu kapan terjadinya menopause pada masing-masing individu. Untuk itu, beberapa penelitian telah dikembangkan untuk mencari faktor apa saja yang terkait dengan hal tersebut. Sebuah studi cross sectional pernah dilakukan untuk mencari hubungan faktor demografi dan faktor gaya hidup terhadap waktu terjadinya menopause alamiah. Penelitian ini dilakukan terhadap wanita usia 40-55 tahun, melibatkan tujuh pusat penelitian di Amerika Serikat dan lima ras / etnis. Pada studi ini didapatkan usia median terjadinya menopause adalah 51,4 tahun. Faktor seperti merokok, tingkat pendidikan yang lebih rendah, tidak menikah, tidak bekerja, dan memiliki riwayat penyakit jantung semuanya secara signifikan, secara independen terkait dengan menopause yang lebih cepat. Sedangkan riwayat penggunaan kontrasepsi oral, paritas, dan ras / etnis Jepang secara signifikan, independen dikaitkan dengan menopause yang terjadi pada usia lanjut. Ras Hispanik memiliki pengaruh yang signifikan terhadap terjadinya menopause lebih awal daripada ras Kaukasia (Interval kepercayaan 95 persen: 1,01, 1,34). Hubungan riwayat

penggunaan kontrasepsi oral juga diperiksa berdasarkan durasi penggunaan, sementara variabel paritas diperiksa dengan mempertimbangkan jumlah anak, namun kaitannya terhadap menopause yang terjadi lebih lama tidak ditemukan perbedaan (Gold *et al.*, 2001).

Studi epidemiologi maupun klinis lainnya juga telah membuktikan bahwa proses penuaan reproduksi dipengaruhi oleh faktor demografis, gaya hidup, BMI dan merokok (Harlow *et al.*, 2013).

2.2. Anti Mullerian Hormon (AMH)

2.2.1 Produksi AMH

Pada laki-laki, ekspresi AMH yang kuat dijumpai pada sel sertoli pada masa diferensiasi testikular saat perkembangan janin sampai dengan pubertas, sementara pada wanita AMH diproduksi sejak usia kehamilan 36 minggu sampai menopause oleh sel granulosa ovarium (Dumont *et al.*, 2015). AMH secara khusus diekspresikan dalam sel granulosa dari folikel kecil yang sedang tumbuh. Meski spesifik, sumber AMH serum mungkin mencakup lebih dari folikel yang berkembang ini, folikel antral mungkin yang utama sebagai sumber AMH karena memiliki jumlah sel granulosa yang lebih banyak dan suplai darah yang lebih baik dibandingkan dengan folikel preantral (Broekmans *et al.*, 2009).

Pada hewan pengerat, ekspresi AMH dimulai segera setelah folikel primordial mulai tumbuh, dan ekspresi tertinggi diamati pada folikel preantral dan folikel antral kecil. AMH tidak lagi diekspresikan melalui mural granulosa sel selama tahap pertumbuhan folikel yang bergantung pada

FSH, juga tidak diekspresikan dalam folikel atretik (Dewailly *et al.*, 2014). Pada wanita ditemukan pola ekspresi AMH yang hampir sama (Jeppesen *et al.*, 2013).

Ekspresi AMH oleh sel granulosa dapat dideteksi segera setelah folikel mulai tumbuh, tetapi kemudian menurun. Folikel terkecil yang tumbuh secara numerik adalah yang paling banyak jumlahnya di ovarium, tetapi memiliki sedikit sel granulosa berarti kemungkinan besar berkontribusi sedikit pada konsentrasi AMH serum dibandingkan dengan folikel yang lebih besar. AMH diekspresikan dalam folikel yang tumbuh di seluruh tahap pra-antral dan antral awal, dan kemudian menurun saat kira-kira diameter folikel 4-mm hingga berukuran sedikit di atas 8 mm (Weenen *et al.*, 2004). Jadi, terjadi peralihan dari produksi AMH ke produksi estradiol pada saat seleksi folikel dominan terjadi. Perubahan ini mungkin juga merupakan salah satu fungsi AMH. Folikel yang besar menghasilkan sedikit AMH (ekspresi hanya bertahan di dalam kumulus sel yang mengelilingi oosit); dengan demikian, AMH tidak menunjukkan perubahan yang relevan secara klinis di seluruh siklus menstruasi. Ini sangat menambah kegunaan klinisnya, terutama dibandingkan dengan FSH (Anderson, 2012).

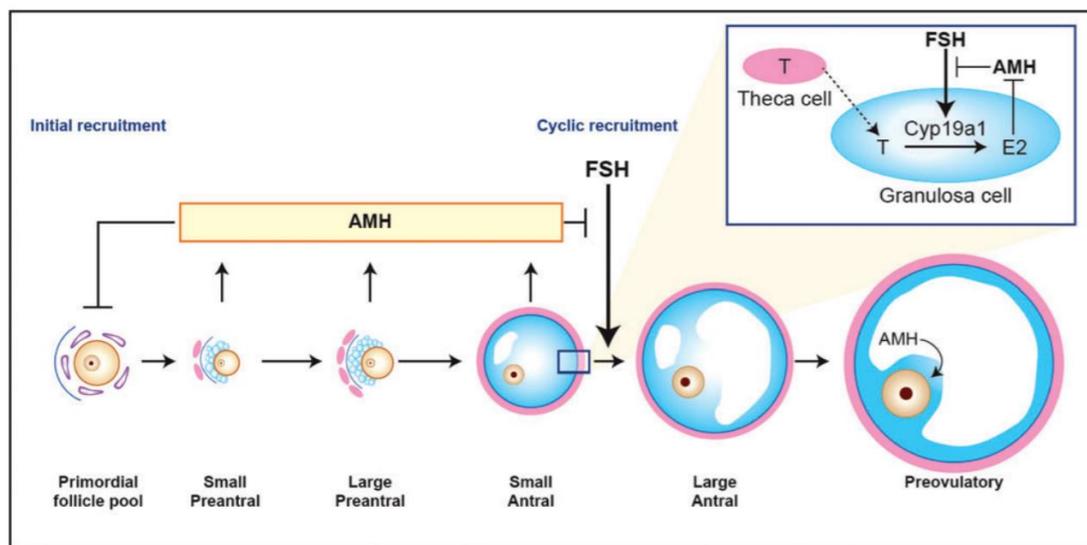
2.2.2 Fungsi AMH terhadap Follikulogenesis

AMH merupakan turunan senyawa TGF- β dan mungkin berperan dalam pematangan oosit (menghambat meiosis oosit) dan pengembangan folikel. AMH berperan sebagai inhibitor pertumbuhan folikel primordial (Taylor *et al.*, 2020). Peran fungsional AMH dalam follikulogenesis ovarium

diungkapkan oleh analisis “kolam” folikel di ovarium tikus yang kekurangan AMH pada berbagai usia. Dengan tidak adanya AMH, folikel primordial berkembang dengan laju yang lebih cepat, mengakibatkan kumpulan folikel primordial habis di usia yang lebih muda (Durlinger *et al.*, 1999). Pada tikus, AMH menghambat efek beberapa faktor pertumbuhan yang diketahui memiliki aksi stimulasi pada perekrutan folikel primordial, seperti KitL dan faktor pertumbuhan fibroblas dasar (Nilsson *et al.*, 2007). Dengan tidak adanya AMH, ovarium mengandung lebih banyak folikel yang tumbuh, namun tikus yang kekurangan AMH memiliki kecepatan ovulasi yang normal. Peningkatan degenerasi oosit dan atresia folikel pada tikus yang mengalami kekurangan AMH menunjukkan bahwa AMH juga dapat menjadi faktor kelangsungan hidup untuk folikel kecil yang tumbuh (Visser *et al.*, 2007). AMH juga mengurangi sensitivitas folikel terhadap FSH secara *in vivo*, dan secara *in vitro* AMH menghambat pertumbuhan folikel pra-antral yang diinduksi FSH (Durlinger *et al.*, 2001). Jadi, ada bukti jelas bahwa AMH terlibat dalam regulasi inisiasi pertumbuhan folikel dan ambang batas sensitivitas FSH seperti diilustrasikan pada gambar 5.

AMH juga memberikan efek fisiologis pada folikel antral di ovarium manusia sebelum tahap seleksi akhir folikel. Keseimbangan antara keluaran estradiol (E2) (dan inhibin) oleh folikel praovulasi dan sekresi gonadotropin oleh hipofisis untuk memastikan ovulasi dipicu tepat pada waktu yang tepat. Baru-baru ini, telah didapatkan bahwa AMH dapat bekerja secara fisiologis dalam mengatur kapasitas aromatisasi sel

granulosa hingga waktu seleksi folikel (Gambar 5). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekspresi AMH tetap tinggi sampai folikel mencapai diameter sekitar 8 mm (Jeppesen *et al.*, 2013);(Weenen *et al.*, 2004).



Gambar 5. Model skematis aksi AMH di ovarium. AMH, yang diproduksi oleh sel-sel granulosa dari folikel kecil yang tumbuh, menghambat perekrutan folikel awal dan pertumbuhan dan pemilihan folikel pra-antral dan antral kecil yang bergantung pada FSH. Selain itu, AMH tetap diekspresikan dengan tinggi dalam sel kumulus dari folikel matang. Inset tersebut menunjukkan secara lebih rinci efek penghambatan AMH pada ekspresi CYP19a1 yang diinduksi FSH yang mengarah ke penurunan kadar estradiol (E2), dan efek penghambatan E2 itu sendiri pada ekspresi AMH. T, testosteron; Cyp19a1, aromatase (Dewailly *et al.*, 2014).

Konsentrasi AMH intrafollicular di folikel antral manusia normal menunjukkan pengurangan bertahap dengan bertambahnya diameter folikel, dan penurunan tajam diamati ketika folikel mencapai ukuran sekitar 8 mm (Andersen *et al.*, 2010). Penurunan ekspresi AMH yang cepat sesuai dengan proses seleksi folikel untuk menjadi satu folikel dominan, yang ditandai dengan transisi dari fase produksi estrogen rendah ke fase

produksi estrogen yang meningkat pesat. E2 berperan penting dalam penurunan ini melalui reseptor E2 β , yang berinteraksi dengan area kerja AMH (Pierre *et al.*, 2012).

Dengan demikian, AMH dapat bertindak sebagai penjaga gerbang folikel dan memastikan bahwa masing-masing kecil folikel antral menghasilkan sedikit E2 sebelum seleksi (yaitu sampai ke folikel diameter 8 mm) memungkinkan dialog ovarium / hipofisis langsung mengatur perkembangan folikel terpilih yang akan menjalani ovulasi (Jeppesen *et al.*, 2013).

2.2.3. Makna Klinis AMH

AMH secara klinis dianggap penting dalam diagnosis disfungsi ovarium dan potensinya paling jelas dalam diagnosis sindrom ovarium polikistik (PCOS). Wanita dengan PCOS sering mengalami peningkatan konsentrasi AMH yang sangat mencolok (Pigny *et al.*, 2003).

Produksi AMH yang tinggi mencerminkan peningkatan jumlah folikel kecil yang sedang tumbuh. Konsentrasi AMH intraovarian yang tinggi juga dapat menyebabkan penurunan responsivitas terhadap FSH. Selain itu, AMH yang dihasilkan oleh sel granulosa bermanfaat dalam diagnosis dan pemantauan tumor sel granulosa dan penemuan konsentrasi yang sangat tinggi harus mengarah pada pertimbangan penyakit tersebut (Marca & Volpe, 2007).

Kondisi penuaan maupun kerusakan ovarium berkaitan dengan penurunan jumlah folikel primordial. Pengukuran langsung terhadap jumlah

folikel primordial sulit dilakukan, tetapi jumlah total kumpulan folikel primordial dapat diukur dengan mengukur jumlah folikel antral kecil. Dengan penurunan jumlah folikel antral seiring bertambahnya usia, kadar AMH serum juga menjadi berkurang dan akan menjadi tidak terdeteksi menjelang menopause. Studi terbaru menunjukkan kadar serum AMH dapat mewakili cadangan kuantitatif ovarium pada pasien IVF dan dapat memberikan prediksi terhadap indeks usia kapan menopause akan terjadi. Pada wanita dengan berbagai tingkat hipergonadotropisme, AMH tampaknya merupakan parameter yang lebih baik untuk menilai tingkat deplesi folikel ovarium dan kemungkinan akan menjadi penanda yang lebih baik untuk mendiagnosis kondisi hipergonadisme tersebut. Bahkan, berbagai penelitian telah membuktikan bahwa AMH, berbeda penanda cadangan ovarium dengan yang lain, dapat digunakan secara independen dalam fase siklus menstruasi (Broekmans *et al.*, 2009). Penelitian lain menemukan bahwa pemeriksaan AMH pada siklus haid hari ke-3 menunjukkan sensitivitas yang tinggi terhadap penuaan ovarium, jumlah folikel antral, dan kemampuan reproduksi dibandingkan dengan inhibin B, estradiol, dan kadar FSH (Righini *et al.*, 2003).

Nilai normal AMH adalah 4-6,8 ng/mL. Kadar AMH yang rendah (0,3-0,5 ng/mL) berhubungan dengan peningkatan kegagalan proses IVF karena sedikitnya jumlah sel telur di ovarium. Sebaliknya kadar AMH yang tinggi dapat mengarah pada diagnosis Sindroma Ovarium Polistik bila disertai

pemeriksaan USG transvaginal yang menunjukkan volume dan jumlah folikel ovarium (Righini *et al.*, 2003).

2.2.4 Faktor-Faktor yang Memengaruhi Kadar AMH

Variabilitas AMH antar-individu boleh dikata tinggi, terutama karena variabilitas yang sangat tinggi dalam jumlah folikel antral dalam kelompok subjek meskipun dengan usia yang sama. Variabilitas ini tampaknya juga dipengaruhi oleh variasi etnis, dimana wanita yang berasal dari ras Afrika-Amerika dan Hispanik memiliki kadar AMH serum yang lebih rendah daripada yang ditemukan pada wanita Kaukasia, yang mungkin menunjukkan perbedaan antara jumlah folikel ovarium dan produksi AMH (Dewailly *et al.*, 2014).

Beberapa penelitian menunjukkan hasil yang negatif hubungan antara BMI dan AMH tetapi temuan ini dinilai kurang konsisten. Di sebuah studi baru-baru ini, AMH diketahui berhubungan negatif dengan BMI tetapi hubungannya tergantung usia yang berarti bahwa peristiwa ini terjadi sekunder justru akibat hubungan AMH dan BMI yang lebih kuat dengan usia (Dewailly *et al.*, 2014).

Hasil kontradiktif juga telah dilaporkan pada hubungan antara merokok dan AMH, dengan beberapa penelitian melaporkan penurunan kadar AMH pada perokok (Lim *et al.*, 2007). Analisis variabilitas intra-individu mungkin sekunder untuk variasi biologis terhadap tingkat AMH dalam sirkulasi. Mayoritas penelitian menunjukkan bahwa AMH relatif stabil selama siklus menstruasi, seperti yang diharapkan karena folikel dominan

dan korpus luteum tidak mensekresi AMH (Dewailly *et al.*, 2014). Dalam studi prospektif terhadap 20 wanita, penulis (Sowers *et al.*, 2011) menjelaskan dua perbedaan pola dinamika AMH selama siklus menstruasi, yakni pola 'ovarium muda' memiliki AMH rata-rata yang lebih tinggi dan variasi yang signifikan di level AMH sepanjang siklus menstruasi. Hal ini kontras dengan pola 'penuaan ovarium' dengan AMH rata-rata yang rendah, siklus menstruasi yang lebih pendek, dan variasi yang sangat rendah dalam tingkat AMH yang menunjukkan berkurangnya cadangan ovarium. Fluktuasi didistribusikan secara acak selama siklus yang menunjukkan bahwa pengukuran kadar AMH pada hari yang tetap tidak akan menguntungkan.

Literatur juga berisi laporan kontradiktif mengenai pengaruh kondisi yang terkait dengan penekanan gonadotropin, terutama penggunaan kontrasepsi hormonal oral (OC) dan kehamilan, terhadap kadar AMH serum. Baru-baru ini, studi kohort berdasarkan 863 wanita (228 pengguna OC dan 504 bukan pengguna) melaporkan kadar AMH serum 29,8% lebih rendah pada pengguna OC dibandingkan kontrol (Bentzen *et al.*, 2012). Pada penelitian lain yang melibatkan 42 wanita sehat yang menggunakan kontrasepsi hormonal oral, transdermal atau cincin vagina selama 9 minggu, didapatkan kadar AMH menurun hampir 50% di semua kelompok perlakuan (Kallio *et al.*, 2013). Sebaliknya, kadar AMH serum meningkat secara alami pada siklus berikutnya setelah menghentikan kontrasepsi hormonal (Berg *et al.*, 2010).

Demikian pula dalam kaitannya dengan kehamilan, penurunan yang signifikan pada kadar AMH ditemukan di trimester kedua dan ketiga dibandingkan dengan trimester pertama, dengan penurunan rata-rata pada akhir kehamilan sebesar 50%. Kesimpulannya, fluktuasi kadar AMH serum telah dilaporkan untuk sejumlah kondisi dan ini harus diperhitungkan dalam menginterpretasikan kadar AMH dalam praktek klinis. Sedangkan fluktuasi siklus dalam menstruasi tampak acak dan minor, sehingga memungkinkan pengukuran AMH secara independen dalam fase siklus. Adapun penekanan ovarium seperti yang disebabkan oleh intervensi fisiologis atau farmakologis dapat mengurangi kadar AMH. Jadi, AMH serum mungkin tidak dapat mempertahankan akurasinya sebagai prediktor cadangan ovarium pada wanita yang menggunakan kontrasepsi hormonal jangka panjang (Dewailly *et al.*, 2014).

2.3 Kurma Ajwa

2.3.1 Gambaran Umum Buah Kurma

Buah kurma merupakan komponen penting dalam diet mayoritas penduduk di negara Arab. Bagi orang muslim kurma memiliki nilai spiritual yang disebutkan beberapa kali dalam Al-Quran. (Shrinath *et al.*, 2011)

Buah kurma (*Phoenix dactylifera L*) adalah tumbuhan monokotil termasuk dalam keluarga *Arecaceae*, terdiri dari 3000 species dan 200 genus. Terdapat lebih dari 600 varians kurma berdasarkan bentuk dan organoleptiknya (Habib & Ibrahim, 2009);(Abdul & Assirey, 2015); (Shrinath *et al.*, 2011)

Beberapa varietas buah kurma yang tumbuh di seluruh dunia antara lain Ajwah, Khlasi, Bouhattam, Khadrawy, Halawi, Maktoomi, Korkobbi, Tamej, Abid Rahim, Bomaan, Mishriq, SagaiRotbi, Amir Hajj, Medjool, Sultana, Al-Barakah, Naptit Saif, Baht, Thoory, Barhe, Sukkari, Sagay, Bekreri, Barakawi, Zahidi, Deglet Noor, Dayri, Empress, Ftimi, Hayany, Jabri, Iteema, Kenta, Raziz, Lulu, Khusatawi, Mermilla, Shikat alkahlas, Dabbas, Umelkhashab, Sayir, Nabtat-seyf, Mejraf, Tagyat, Nefzaoui, Saidi, dan Umeljwary (Habib & Ibrahim, 2009). Perbandingan beberapa jenis buah kurma terlihat pada Gambar 6 di bawah ini



Gambar 6. Contoh Jenis Buah Kurma (Rahmani *et al.*, 2014)

Berikut adalah taksonomi penggolongan buah kurma (Mallhi *et al.*, 2014):

Kingdom : Plantae
Kelas : Liliopsida
Ordo : Arecales

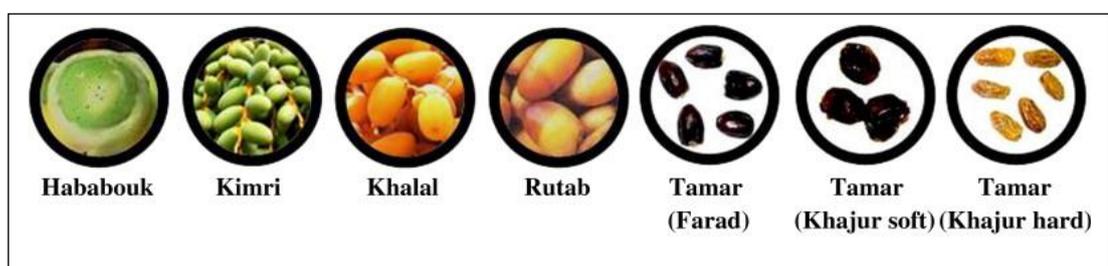
Familia : Arecaceae
Genus : Phoenix
Spesies : *Phoenix dactyliferas*

Adapun bentuk pohon kurma dapat dilihat pada gambar 7 dibawah ini:



Gambar 7. Pohon Kurma (Rahmani *et al.*, 2014)

Buah kurma berbuah sekali dalam setahun dan pasca penyerbukan melalui lima tahapan untuk mencapai kematangan sempurna. Rasa manis dan tekstur buah kurma berhubungan dengan stadium kematangannya berdasarkan kebiasaan yang berlaku di Arab, kurma diklasifikasikan menjadi lima stadium: Hababouk, Kimri, Khalal, Rutab dan Tamar (Shrinath *et al.*, 2011)



Gambar 8. Jenis Kurma Berdasarkan Kematangannya (Shrinath *et al.*, 2011)

2.3.2 Kurma Ajwa dalam Literatur Islam

Sejarah kurma ajwa telah dimulai sejak 5000 tahun sebelum masehi. Kurma ini hanya tumbuh di Madina Al Munawwarah Saudi Arabia dinamakan juga sebagai “kurma Nabi” karena telah disebutkan secara khusus oleh Nabi Muhammad SAW dalam Haditsnya sebagai makanan yang dapat mencegah tubuh dari racun yang berbahaya.

Beberapa hadits Nabi Muhammad SAW terkait dengan Kurma Ajwa:

1. Shahih Al-Bukhari dan Shahih Muslim, diriwayatkan hadits dari Shahabat Sa’ad bin Abi Waqqash, dari Nabi Shallallahu ‘alaihi wa sallam, bahwa beliau pernah bersabda.

مَنْ تَصَبَّحَ بِسَبْعِ تَمْرَاتٍ عَجْوَةٍ، لَمْ يَضُرَّهُ ذَلِكَ الْيَوْمَ سُمٌّ وَلَا سِحْرٌ

“Barangsiapa mengkonsumsi tujuh butir kurma Ajwa pada pagi hari, maka pada hari itu ia tidak akan terkena racun maupun sihir” (HR Al-Bukhari no. 5769 dan Muslim no. 2047, 155, dari Shahabat Sa’ad bin Abu Waqqash)

2. Rasulullah Shallallahu ‘alaihi wa sallam bersabda:

الْعَجْوَةُ مِنَ الْجَنَّةِ، وَهِيَ شِفَاءٌ مِنَ السُّمِّ

“Kurma Ajwa itu berasal dari surga, ia adalah obat dari racun” (HR Ibnu Majah no. 3453, Ahmad III/48 dari Sahabat Jabir bin Abdillah dan Abi Sa’id, demikian juga At-Tirmidzi dalam Sunan at-Tirmidzi no. 2066 dari Abu Hurairah)

Imam Ibnul Qayyim memberikan komentar terhadap hadits tersebut, “Yang dimaksud dengan kurma Ajwa disini adalah kurma Ajwa Al-Madinah, yakni salah satu jenis kurma di kota itu, dikenal sebagai kurma Hijaz yang terbaik dari seluruh jenisnya. Bentuknya amat bagus, padat, agak keras dan kuat, namun termasuk kurma yang paling lezat, paling harum dan paling empuk” (Ath-Thibb An-Nabawy oleh Imam Ibnu Qayyim Al-Jauziyyah hal. 331)

3. Dari Aisyah Radhiyallahu ‘anha, bahwasanya Rasulullah Shallallahu ‘alaihi wa sallam bersabda.

إِنَّ فِي عَجْوَةِ الْعَالِيَةِ شِفَاءً، أَوْ إِنَّهَا تَرْيَاقٌ، أَوَّلَ الْبُكْرَةِ

“Sesungguhnya dalam kurma Ajwah yang berasal dari Aliyah arah kota Madinah di dataran tinggi dekat Nejed itu mengandung obat penawar atau ia merupakan obat penawar, dan ia merupakan obat penawar racun apabila dikonsumsi pada pagi hari” (HR Muslim no. 2048 dari Aisyah)

2.3.3 Perbedaan Kandungan Kimia Berbagai Jenis Kurma

Kandungan kimia berbagai jenis kurma telah dilaporkan oleh (Hamad *et al.*, 2015) yang dijelaskan sebagai berikut

1. Antioksidan

ASC (*ascorbic acid*) dan GSH (*glutathione*) merupakan jenis antioksidan fase air, sedangkan tokoferol bersifat lipofilik. Kadar GSH bervariasi diantara berbagai jenis kurma, mulai dari 0,011 hingga 0,295 $\mu\text{mol/g}$. Kandungan GSH tertinggi didapatkan pada varietas Nabtit Ali, Rashodia, dan Khlas Al Ahsa dengan masing-masing kadar GSH berturut-turut yaitu 0,295, 0,247, 0,177 $\mu\text{mol/g}$, sementara Khodry memiliki kadar GSH terendah yaitu 0,011 $\mu\text{mol/g}$. Demikian pula, kadar asam askorbat bervariasi secara signifikan antara berbagai jenis kurma yakni sekitar 0,051-0,541 $\mu\text{mol/g}$. Kandungan asam askorbat tertinggi didapatkan pada varietas Rashodia, Sokary dan Nabtit Ali sedangkan Ajwa Al Madinah menunjukkan kadar asam askorbat terendah yaitu 0,051 $\mu\text{mol/g}$. Total kadar tokoferol berada di kisaran 0,09 hingga 0,28

$\mu\text{mol/g}$ di mana Sokary memiliki kadar tokoferol tertinggi yaitu 0,28 $\mu\text{mol/g}$ dan Khla Al Qassim memiliki kadar tokoferol terendah yaitu 0,09 $\mu\text{mol/g}$ (Hamad *et al.*, 2015). Rasio redoks GSH dan asam askorbat (ASC), dan α -, β -, γ - dan δ -tokoferol tercantum dalam Tabel 2.1

Tabel 2.1. Kandungan antioksidan berbagai jenis kurma (Hamad *et al.*, 2015)

Jenis	GSH ($\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$ FW)	GSH Redox Status (%)	ASC ($\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$ FW)	ASC Redox Status (%)
Nabot Saif	0,025 \pm 0,003	77,366 \pm 5,532	0,254 \pm 0,023	99,259 \pm 2,637
Rashodia	0,247 \pm 0,026	43,523 \pm 5,111	0,541 \pm 0,049	99,643 \pm 2,646
Ajwa Al Madinah	0,062 \pm 0,007	86,049 \pm 5,794	0,051 \pm 0,005	85,244 \pm 3,061
Khodry	0,011 \pm 0,001	39,373 \pm 4,728	0,387 \pm 0,035	98,891 \pm 3,551
Khlas Al Ahsa	0,177 \pm 0,018	96,507 \pm 22,175	0,206 \pm 0,019	100,791 \pm 3,619
Sokary	0,059 \pm 0,006	21,736 \pm 0,580	0,526 \pm 0,047	87,570 \pm 2,326
Saffawy	0,039 \pm 0,005	48,128 \pm 5,652	0,423 \pm 0,038	98,662 \pm 2,621
Khlas Al Kharj	0,054 \pm 0,006	94,605 \pm 11,110	0,346 \pm 0,031	100,261 \pm 2,717
Mabroom	0,027 \pm 0,003	38,279 \pm 1,021	0,296 \pm 0,027	99,577 \pm 14,785
Khla Al Qassim	0,039 \pm 0,004	72,546 \pm 1,935	0,421 \pm 0,038	99,408 \pm 14,760
Nabtit Ali	0,295 \pm 0,031	47,527 \pm 1,267	0,516 \pm 0,049	86,407 \pm 6,863
Khals El Shiokh	0,065 \pm 0,007	82,268 \pm 2,194	0,376 \pm 0,034	100,600 \pm 15,382
<i>p-value</i>	0	0	0	0,093
Jenis	Alfa Toc. (ng/100 g FW)	Beta Toc. (ng/100 g FW)	Gamma Toc. (ng/100 g FW)	Delta Toc. (ng/100 g FW)
Nabot Saif	0,086 \pm 0,009	0,023 \pm 0,002	0,016 \pm 0,001	0 \pm 0,0
Rashodia	0,124 \pm 0,013	0,013 \pm 0,002	0,021 \pm 0,002	0 \pm 0,0
Ajwa Al Madinah	0,212 \pm 0,022	0,022 \pm 0,002	0,022 \pm 0,003	0,003 \pm 0,00
Khodry	0,197 \pm 0,02	0,033 \pm 0,002	0,044 \pm 0,004	0,002 \pm 0,00

Khlas Al Ahsa	0,14 ± 0,014	0,026 ± 0,002	0,016 ± 0,001	0,010 ± 0,001
Sokary	0,218 ± 0,022	0,019 ± 0,0021	0,043 ± 0,005	0,011 ± 0,001
Saffawy	0,179 ± 0,0188	0,023 ± 0,0024	0,038 ± 0,0	0,04 ± 0,002
Khlas Al Kharj	0,113 ± 0,0177	0,027 ± 0,0024	0,018 ± 0,001	0,003 ± 0,0
Mabroom	0,197 ± 0,02	0,014 ± 0,0018	0,023 ± 0,002	0,008 ± 0,00
Khla Al Qassim	0,072 ± 0,007	0,025 ± 0,001	0,0157 ± 0,003	0,001 ± 0,00
Nabtit Ali	0,158 ± 0,0165	0,020 ± 0,0012	0,038 ± 0,004	0 ± 0,00
Khals El Shiokh	0,163 ± 0,017	0,019 ± 0,0021	0,016 ± 0,002	0,005 ± 0,00
<i>p-value</i>	0	0,154	0	0

2. Asam Amino

Kandungan asam amino berbagai jenis kurma memperlihatkan perbedaan yang signifikan. Kisaran kandungan asam amino pada buah kurma adalah antara 37-108 µmol/g. Kurma Nabtit Ali dan Rashodia mengandung prolin dalam jumlah yang cukup besar dimana jenis asam amino ini merupakan salah satu bentuk asam amino utama, dan sangat berlimpah dalam jenis. Sistein adalah salah satu asam amino dengan nilai kandungan yang rendah dalam buah kurma hanya berkisar 0,001-0,11 µmol/g (Hamad *et al.*, 2015).

3. Gula

Total kandungan gula dalam kurma cukup tinggi, misalnya, Khla Al Qassim memiliki 0,11 mg/100g dan 0,3 mg/100g, menunjukkan bahwa buah kurma kaya sumber gula. Sebagian besar jenis kurma yang diteliti memiliki kadar gula terutama fruktosa dan glukosa yang tinggi, sedangkan jenis Nabtit Ali, Sokary dan Rashodia memiliki kadar sukrosa yang lebih tinggi (Hamad *et al.*, 2015).

4. Asam Organik

Kandungan rata-rata total asam organik berbagai jenis kurma antara 17 sampai 26 mg/g. Enam asam organik diidentifikasi, di antaranya asam malat adalah asam organik yang dominan, dan konsentrasinya berkisar dari 5 hingga 10 mg/g, diikuti oleh asam suksinat yang lebih sedikit, asam isobutirat, asam sitrat, asam oksalat dan asam format. Kandungan asam organik pada berbagai jenis kurma dipaparkan pada Tabel 2.3 (Hamad *et al.*, 2015)

5. Fenolik dan Flavonoid

Kandungan fenolik total yang tinggi pada berbagai jenis kurma berkisar antara 10,47 sampai 22,11 mg/100 g. Ajwa Al Madinah memiliki kadar fenolik tertinggi yaitu sebesar 22,11 mg/100g, kandungan sebesar 22 mg/100 g didapatkan pada varietas Nabt Saif. Turunan asam gallic, ferulic, dan p-coumaric, adalah senyawa fenolik yang paling dominan. Selain itu, berbagai kelas flavonoid diidentifikasi yaitu rutin, quercetin, isoquercetrin, apigenin, dan luteolin. Kadar flavonoid berada di kisaran 1,22-2,82 mg/100 g, Ajwa Al Madinah mengandung flavonoid 2,78 mg/100g. Saffawy memiliki kadar tertinggi yaitu 2,82 mg/100 g DW, diikuti oleh (Hamad *et al.*, 2015).

6. Mineral

Berbagai jenis kurma memiliki sejumlah besar mineral (Tabel 2.5). Secara khusus, kalium adalah mineral yang paling besar kadarnya dalam buah kurma yakni berkisar antara 180,7-796,7mg/100 g, Sebagian besar kandungan mineral dalam berbagai varietas kurma yang dianalisis menunjukkan perbedaan yang bermakna. Khlal Al Kharj mengandung kalium tertinggi 796,7mg/100g, magnesium 97,3 mg/100 g, kalsium 0,919 mg/100g dan natrium 9,3mg/100g. Sokary dan Nabt Ali masing-masing memiliki kandungan besi tertinggi dan 1,644 dan 1,648 mg/100g (Hamad *et al.*, 2015).

Tabel 2.2 Kandungan asam organik berbagai jenis kurma (Hamad *et al.*, 2015)

Jenis	Glucose	Fructose	Sucrose	Oxalic	Malic
Nabot Saif	50,1 ± 0,0	58,8 ± 1,8	26,55 ± 0,0	1,93 ± 0,11	9,66 ± 0,58
Rashodia	42,5 ± 0,6	53,0 ± 0,0	112,5 ± 0,0	1,64 ± 0,1	7,03 ± 0,79
Ajwa Al Madinah	35,4 ± 0,5	39,4 ± 2,5	13,45 ± 0,2	1,46 ± 0,09	10,12 ± 1,18
Khodry	58,1 ± 0,0	69,16 ± 2,1	19,42 ± 0,0	2,24 ± 0,13	11,41 ± 0,69
Khlas Al Ahsa	58,2 ± 3,6	74,1 ± 4,7	17,9 ± 0,27	2,73 ± 0,17	13,98 ± 0,85
Sokary	1,5 ± 1,8	59,5 ± 3,7	138,5 ± 5,0	2,18 ± 0,13	10,43 ± 0,55
Saffawy	47,3 ± 0,07	54,26 ± 2,4	28,7 ± 1,04	1,82 ± 0,1	9,10 ± 0,47
Khlas Al Kharj	95,40 ± 0,0	112,7 ± 3,4	31,9 ± 0,0	1,90 ± 0,1	17,68 ± 1,08
Mabroom	46,30 ± 0,70	62,0 ± 0,0	20,1 ± 0,0	1,85 ± 0,1	8,68 ± 0,88
Khla Al Qassim	79,6 ± 0,0	101,2 ± 0,0	26,1 ± 0,0	1,57 ± 0,08	13,20 ± 1,76
Nabtit Ali	21,08 ± 0,3	23,20 ± 1,47	150,5 ± 2,2	0,83 ± 0,04	10,01 ± 1,1
Khals El Shiokh	58,2 ± 0,0	71,29 ± 2,2	9,23 ± 0,0	2,49 ± 0,15	12,94 ± 0,78
<i>p-value</i>	0,01	0	0,05	0	0
Jenis	Succinic	Citric	Isobutyric	Formic	
Nabot Saif	1,59 ± 0,08	2,70 ± 0,14	2,34 ± 0,12	0,29 ± 0,02	
Rashodia	5,69 ± 0,7	2,86 ± 0,38	2,88 ± 0,15	0,37 ± 0,02	
Ajwa Al Madinah	0,76 ± 0,08	2,01 ± 0,23	3,12 ± 0,19	0,35 ± 0,02	
Khodry	1,19 ± 0,07	2,31 ± 0,22	2,09 ± 0,11	0,32 ± 0,02	
Khlas Al Ahsa	1,23 ± 0,08	2,33 ± 0,14	2,01 ± 0,12	0,17 ± 0,01	
Sokary	9,26 ± 0,56	4,65 ± 0,25	2,94 ± 0,18	0,29 ± 0,02	
Saffawy	1,86 ± 0,11	0,95 ± 0,05	3,23 ± 0,18	0,21 ± 0,01	
Khlas Al Kharj	1,82 ± 0,09	0,93 ± 0,05	3,30 ± 0,17	0,27 ± 0,02	
Mabroom	1,07 ± 0,13	2,14 ± 0,26	2,62 ± 0,31	0,17 ± 0,02	
Khla Al Qassim	1,40 ± 0,16	2,41 ± 0,27	2,07 ± 0,23	0,20 ± 0,03	
Nabtit Ali	8,66 ± 0,82	4,43 ± 0,42	2,16 ± 0,22	0,23 ± 0,03	
Khals El Shiokh	0,62 ± 0,04	1,98 ± 0,12	1,70 ± 0,1	0,19 ± 0,01	

Tabel 2.3 Kandungan flavonoid berbagai jenis kurma (Hamad *et al.*, 2015)

Jenis	Quercetin	Luteolin	Apigenin	Isoquercetrin	Rutin	Total Flavonoid
Nabot Saif	0,170 ± 0,020	0,045 ± 0,010	0,291 ± 0,064	0,726 ± 0,160	0,943 ± 0,207	2.175 ± 0,461
Rashodia	1,001 ± 0,063	0,033 ± 0,002	0,216 ± 0,014	0,540 ± 0,034	0,701 ± 0,044	2.491 ± 0,158
Ajwa Al Madinah	1,219 ± 0,071	0,041 ± 0,002	0,263 ± 0,015	0,411 ± 0,001	0,853 ± 0,049	2.787 ± 0,138
Khodry	1,112 ± 0,247	0,026 ± 0,007	0,240 ± 0,053	0,360 ± 0,080	0,547 ± 0,154	2.284 ± 0,219
Khlas Al Ahsa	0,536 ± 0,597	0,028 ± 0,006	0,179 ± 0,039	0,268 ± 0,059	0,580 ± 0,128	1,591 ± 0,366
Sokary	0,838 ± 0,025	0,028 ± 0,001	0,181 ± 0,005	0,271 ± 0,008	0,665 ± 0,093	1,983 ± 0,104
Saffawy	1,270 ± 0,002	0,041 ± 0,002	0,263 ± 0,015	0,394 ± 0,023	0,853 ± 0,049	2.821 ± 0,088
Khlas Al Kharj	1,112 ± 0,247	0,026 ± 0,007	0,081 ± 0,023	0,173 ± 0,039	0,547 ± 0,154	1,939 ± 0,102
Mabroom	0,536 ± 0,597	0,028 ± 0,006	0,086 ± 0,019	0,129 ± 0,028	0,580 ± 0,128	1,359 ± 0,778
Khla Al Qassim	0,616 ± 0,039	0,020 ± 0,001	0,064 ± 0,004	0,096 ± 0,006	0,431 ± 0,027	1,228 ± 0,078
NabtitAli	0,950 ± 0,133	0,028 ± 0,001	0,087 ± 0,003	0,346 ± 0,049	0,665 ± 0,093	2.076 ± 0,272
Khals El Shiokh	1,219 ± 0,071	0,041 ± 0,002	0,127 ± 0,007	0,443 ± 0,026	0,853 ± 0,049	2.683 ± 0,155
<i>p</i> value	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabel 2.4 Kandungan mineral berbagai jenis kurma (Hamad *et al.*, 2015).

Jenis	K	Ca	Mg	P	Na
Nabot Saif	431,88 ± 27	0,480 ± 0,042	50,814 ± 3,09	68,603 ± 4,65	5,48 ± 0,609
Rashodia	376,39 ± 24	0,410 ± 0,036	43,436 ± 2,64	55,960 ± 3,79	4,39 ± 0,488
Ajwa Al Madinah	290,025 ± 4.6	0,339 ± 0,030	35,941 ± 2,18	53,823 ± 3,65	7,01 ± 0,782
Khodry	463,502 ± 6.9	0,564 ± 0,050	59,738 ± 3,63	80,547 ± 5,46	6,52 ± 0,725
Khlas Al Ahsa	515,911 ± 7.7	0,637 ± 0,056	67,530 ± 4,11	110,170 ± 7,4	9,06 ± 1,005
Sokary	436,75 ± 6.5	0,512 ± 0,045	54,297 ± 3,3	80,640 ± 5,46	6,30 ± 0,701
Saffawy	387,4 ± 5.8	0,467 ± 0,041	49,442 ± 3,01	67,377 ± 4,56	5,40 ± 0,601
Khlas Al kharj	796,72 ± 31,3	0,919 ± 0,081	97,365 ± 5,92	63,887 ± 4,33	9,37 ± 1,039
Mabroom	396,95 ± 15.6	0,479 ± 0,042	50,808 ± 3,09	69,453 ± 4,71	5,85 ± 0,65
Khla Al Qassim	665,36 ± 26.1	0,783 ± 0,069	82,930 ± 5,04	57,083 ± 3,87	8,9 ± 0,999
Nabtit Ali	180,755 ± 7.1	0,200 ± 0,018	21,141 ± 1,28	30,470 ± 2,06	6,58 ± 0,728
<i>p-value</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Jenis	Cu	Fe	Mn	Cd	Zn
Nabot Saif	0,66 ± 0,053	0,27 ± 0,022	0,245 ± 0,016	0,002 ± 0	0,940 ± 0,06
Rashodia	2,62 ± 0,212	1,09 ± 0,088	0,196 ± 0,013	0,006 ± 0	0,75 ± 0,05
Ajwa Al Madinah	0,37 ± 0,030	0,15 ± 0,013	0,313 ± 0,020	0,001 ± 0	1,200 ± 0,07
Khodry	0,49 ± 0,040	0,20 ± 0,017	0,291 ± 0,019	0,001 ± 0	1,117 ± 0,07
Khlas Al Ahsa	0,57 ± 0,046	0,23 ± 0,019	0,404 ± 0,026	0,001 ± 0	1,550 ± 0,10
Sokary	3,94 ± 0,319	1,64 ± 0,133	0,281 ± 0,018	0,009 ± 0	1,077 ± 0,07
Saffawy	0,77 ± 0,062	0,32 ± 0,026	0,241 ± 0,015	0,002 ± 0	0,923 ± 0,06
Khlas Al kharj	0,70 ± 0,057	0,29 ± 0,024	0,418 ± 0,027	0,002 ± 0	1,603 ± 0,10
Mabroom	0,53 ± 0,043	0,22 ± 0,018	0,261 ± 0,017	0,001 ± 0	1,000 ± 0,06
Khla Al Qassim	0,65 ± 0,053	0,27 ± 0,022	0,401 ± 0,026	0,002 ± 0	1,537 ± 0,1
Nabtit Ali	3,95 ± 0,319	1,64 ± 0,133	0,293 ± 0,019	0,009 ± 0	1,127 ± 0,07
<i>p-value</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

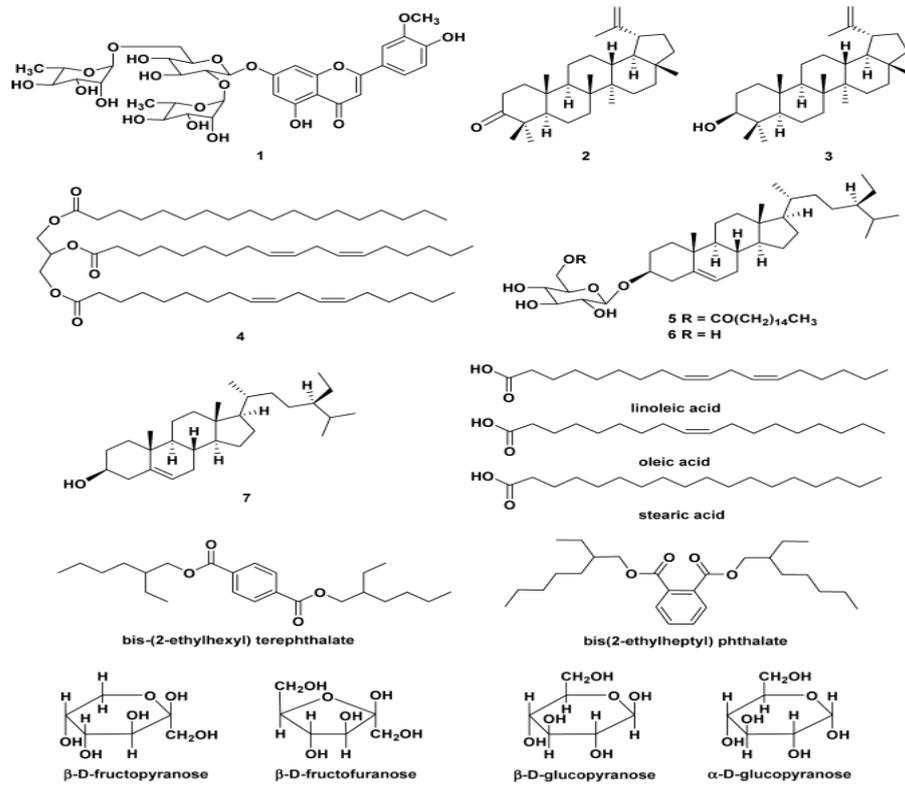
2.3.4. Kandungan Nutrisi

Buah kurma terdiri dari tiga bagian penting, daging kurma yang merupakan 85% hingga 90% berat buah kurma, biji kurma merupakan 6 hingga 12 % dari berat total buah kurma, dan bagian kulit yang melapisi buah kurma (Mallhi *et al.*, 2014).

Analisis fitokimia terhadap buah kurma ajwa menyimpulkan bahwa buah ini mengandung serat pangan (6,4-11,5%), karbohidrat (44-88%), protein (2,3-5,6%), dan lemak (0,2-0,5%), serta flavonoid, steroid, alkaloid, tannin dan vitamin. Uji kandungan fenolik terhadap buah kurma mengungkapkan kandungan buah ini terutama terdiri atas asam sinamat, flavonoid glikosida, dan flavanol. Analisis menggunakan *The Thin layer chromatography* (TLC) menunjukkan adanya kandungan steroid dalam bentuk kolesterol, stigmasterol, campesterol dan α -sitosterol. Selagi kurma masih dalam kondisi segar, ditemukan kandungan antosianin (Vembu *et al.*, 2012). Kurma ajwa juga mengandung asam lemak misalnya asam linolenat, palmitoleic, linoleat dan asam oleat. Buah kurma mengandung sekitar dua puluh tiga jenis asam amino yang sebagian tidak ditemukan dalam buah-buahan lain seperti apel, jeruk, dan pisang. Selain itu, kurma ajwa juga mengandung berbagai vitamin, diantaranya vitamin A dan B serta *nicotinic acid* (Mallhi *et al.*, 2014).

Pemurnian terhadap ekstrak buah kurma ajwa didapatkan isolat murni berupa *lup-20(29)-en-3-one*, *chrysoberyl-7-O-(2,6-dirhamnosyl)-glucoside*, lupeol, 1,2-dilinoleoyl-3-stearin, β -sitosterol-3 β -glucopyranoside6'-O-palmitate, β -sitosteryl-3-O- β -glucoside, β -sitosterol, bis(2-ethylhex terephthalate), dan bis(2-

ethylheptyl) phthalate. Struktur kimiawi isolate muri kurma ajwa dapat dilihat pada Gambar 9 (Nair, 2013).



Gambar 9. Struktur isolat murni dari kurma Ajwa: flavonoid glikosida (1), triterpenoid (2 dan 3), trigliserida (4), steroid (5–7), campuran asam lemak (FA), ftalat (bis (2-etilheksil) tereftalat (PH1) dan bis (2-etilheptil) ftalat (PH2), dan isomer fruktosa dan glukosa (Nair, 2013).

Berikut adalah tabel yang memperlihatkan kandungan zat gizi dalam 100 gr (berat kering) kurma ajwa:

Tabel 2.5 Kandungan Makronutrien Kurma Ajwa (Abdul & Assirey, 2015)

Jenis Zat	gr/100gr
Moisture	22,8
Total gula	74,3
Sukrosa	3,2
Glukosa	51,3
Fruktosa	48,5
Protein	2,91
Lipid	0,47
Ash	3,43

Tabel 2.5. Kandungan Mineral Kurma Ajwa (Abdul & Assirey, 2015)

Kandungan mineral	gr/100gr
Calcium	187
Phosphorus	27
Potassium	476,3
Sodium	7,5
Magnesium	150

Tabel 2.6. Kandungan Asam Amino Kurma Ajwa (Abdul & Assirey, 2015)

Asam amino	(mg/100gr)	Asam amino	(mg/100gr)	Asam amino	(mg/100gr)
Cys	-	Lys	73	Try	44
Glu	205	Met	27	Tyr	-
Gly	83	Phe	45	Val	65
Ala	82	His	26	Pro	86
Arg	93	Iso	44	Ser	59
Asp	186	Leu	57	The	53

Selain itu (Khalid *et al.*, 2017) telah melakukan review terhadap hasil analisis beberapa penelitian sebelumnya mengenai kandungan kurma ajwa. Hasil tersebut disajikan pada Tabel 2.7, 2.8 dan 2.9.

Tabel 2.7. Kandungan glukosa buah kurma ajwa (*Phoenix dactilifera* L.)

Sugars	Assirey, 2015	Khalid dkk, 2016	Gasim, 1994
Glucose	51,3	54,5	51,2
Fructose	48,5	52	48,7
Maltose	-	22,5	-
Galactose	-	12,2	-

Dikutip dari (Khalid *et al.*, 2017)

Tabel 2.8. Kandungan asam amino buah kurma ajwa (*Phoenix dactilifera* L)

Asam Amino	Assirey, 2015 (mg/100g) DW	Hamad dkk, 2015 (μmol/g) FW	Ali dkk, 2014 (mg/g) DW
Alanine	82	9,2	0,75 - 1,16
Arginine	93	1,42	0,45 - 1.23
Asparagines	186	0,26	1,29 - 2,80
Cysteine	-	0,001	0,89 - 1,38
Glutamate	205	0,8	1,76 - 3.79
Glicine	83	65	1,04 - 1,98
Histidine	26	0,99	0,36 - 0,54
Isoleucine	44	0,15	0,55 - 0,80
Leucine	57	0,02	0,89 - 1,32
Lysine	73	7,3	0,75 - 1,14
Methionine	27	0,021	0,03 - 0,23
Phenylalanine	45	0,99	0,62 - 0,87
Proline	86	16	1,04 - 1,98
Serine	59	0,19	0,48 - 0,74
Threonine	53	-	0,59 - 0,81
Tryptophan	44	0,027	-
Tyrosine	-	0,80	0,22 - 0,51
Valine	65	3,13	0,66 - 0,95

Dikutip dari (Khalid *et al.*, 2017)

Tabel 2.9. Kandungan mineral buah kurma ajwa (*Phoenix dactilifera* L.)

Mineral	Khalid dkk, 2016 (mg/100 g)	Assirey, 2015 (mg/100 g)	Hamad dkk. 2015 (mg/100 g)
Manganese	0,36 – 0,5	-	0,31
Magnesium	1,5	-	35,94
Sodium	7,5 – 8,1	7,5	7,01
Potassium	6,45	476,3	290,02
Zinc	0,46 – 0,52	-	1,2
Phosphorus	1,9 – 2,3	27	53,82
Calcium	2	187	0,339
Iron	0,15 – 0,5	-	0,15
Cadmium	0,001 – 0,005	-	0,001
Iron	0,15 – 0,5	-	0,15
Cadmium	0,001 – 0,005	-	0,001
Kalium			290,025

Dikutip dari (Khalid *et al.*, 2017)

Selain zat-zat gizi utama, kurma ajwa juga mengandung zat-zat fitokimia yang penting dalam metabolisme tubuh terutama pada mekanisme antioksidan yaitu fenolik dan juga flavonoid. Kandungan fenolik dan flavonoid kurma ajwa tersaji dalam Tabel 2.10 dan Tabel 2.11,

Tabel 2.10 Kandungan Fenolik Buah Kurma Ajwa (*Phoenix dactilifera* L.)

Phenolic acid	Jumlah
Caffeic acid	0,026 – 0,050
Ferulic acid	2,52 – 3,20
Protocatechuic acid	1,27 – 2,20
Catechin	0,50 – 0,80
Gallic acid	13,90 – 14,10
<i>p</i> - coumaric acid	3,08 – 3,50
Chlorogenic acid	0,18 – 0,20
Resorcinol acid	0,03 – 0,05
Total phenols	22,10 – 455,80

Dikutip dari (Khalid *et al.*, 2017)

Tabel 2.11 Kandungan flavonoid buah kurma ajwa (*Phoenix dactilifera* L.)

Flavonoid	Quantity
Quercetin	1,21
Luteolin	0,04
Rutin	0,86
Iso- quercetin	0,41
Apigenin	0,26
Total flavonoid	2,78

Dikutip dari (Khalid *et al.*, 2017)

Secara keseluruhan, berdasarkan analisis terhadap kandungan zat nutrisi dalam kurma ajwa, dapat disimpulkan bahwa kurma ajwa dapat menjadi sumber nutrisi yang sangat baik (Alqarni *et al.*, 2019).

2.3.5. Manfaat Tradisional dan Efek Terapeutik

Sebagai Antioksidan

Radikal bebas menyebabkan banyak kerusakan oksidatif dalam tubuh dan menyebabkan karsinogenesis, mutagenesis, penuaan, atherosklerosis,

dan penyakit neuro-degeneratif. Serangan radikal bebas pada protein, lipid dan asam nukleat dalam sistem biologi molekular makhluk hidup menyebabkan penurunan kualitas hidup (Mallhi *et al.*, 2014).

Untuk itu, sebuah studi pernah dilakukan untuk menguji efek antioksidan dari berbagai jenis buah kurma dengan melakukan uji kemampuan pembersihan radikal bebas 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH). Uji ini mampu menilai kapasitas antioksidan dalam mengatasi radikal bebas (Abdul & Assirey, 2015). Kemampuan pemulungan DPPH ekstrak kurma dapat dijelaskan karena tingginya kandungan antioksidan dalam buah kurma (Abdul & Assirey, 2015). *P. dactylifera* juga menunjukkan aktivitas antioksidan pada beberapa uji kapasitas antioxidant lainnya seperti pada Uji *Trolox equivalent antioxidant capacity* (TEAC), 2,2'-azinobis (asam 3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonat) *radical cation assay* (ABTS+), dan metode *ferric reducing/antioxidant power* (FRAP assay) (El-far *et al.*, 2018).

Terdapat korelasi kuat antara aktivitas antioksidan dan total fenolik dan flavonoid total yang terkandung dalam buah kurma (Biglari *et al.*, 2009). Kandungan fenolik total pada berbagai jensi kurma cukup tinggi berkisar antara 10,47 sampai 22,11 mg/100 g. Kurma ajwa juga mengandung antioksidan tokoferol alfa ($0,212 \pm 0,022$ ng/100g), beta ($0,022 \pm 0,002$ ng/100g), gamma ($0,022 \pm 0,003$ ng/100g), dan delta ($0,003 \pm 0,00$ ng/100 g) (Abdul & Assirey, 2015).

Aktivitas antioksidan kurma ajwa mungkin juga terkait dengan akselerasi aktivitas enzim antioksidan seperti GST (glutathione S-transferase), GR (glutathione reductase), SOD (superoxide dismutase) dan CAT (katalase) bersama dengan penurunan signifikan MDA (malondialdehyde) (El-far *et al.*, 2018).

Sebagai Anti-inflamasi

Ketidakseimbangan proses inflamasi menunjukkan peran penting dalam perkembangan berbagai penyakit. Faktor transkripsi LOX dan NF- κ B memainkan peran penting dalam peradangan, kanker, diabetes dan penyakit lainnya. Penghambatan faktor transkripsi ini menjadi penting sebagai langkah pencegahan penyakit. Sayangnya, penghambat yang digunakan saat ini menunjukkan efek samping dan memerlukan biaya yang cukup tinggi. Produk alami adalah obat yang baik untuk menekan NF- κ B dan bertindak sebagai agen anti-inflamasi. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa kandungan buah kurma seperti fenolat dan flavonoid dapat memiliki aktivitas anti-inflamasi yang potensial untuk dikembangkan (M *et al.*, 2010). Kandungan fenolat dan flavonoid dapat menghambat pembentukan prostaglandin endoperoksida, yang menyebabkan penghentian mediator inflamasi seperti prostaglandin dan tromboksan (Nair, 2013). Sementara itu, ekstrak etil asetat, metanol, dan air dari kurma Ajwa menghambat enzim siklooksigenase baik COX-1 dan COX2. Penelitian terhadap hewan coba berhasil memperlihatkan bahwa *Phoenix dactylifera* pollen memiliki mampu meregulasi ekspresi sitokin (Rahmani *et al.*, 2014).

P. dactylifera mampu menghambat ekspresi sitokin inflamasi seperti IL6, IL-8, IL-10, TNF- α , dan IGF-1, dan meningkatkan ekspresi TGF- β . Kemampuan anti-inflamasi dari kurma ajwa juga tidak terlepas dari aksi antioksidannya (El-far *et al.*, 2018).

Sebagai Imunostimulator

Kurma berhasil menstimulus imunitas seluler dan haem-aglutinating antibody (HA) titer dan plaque-forming cell (PFC) dihitung sebagai parameter dari imunitas humoral setelah kelahiran bayi. Ekstrak air panas dari buah kurma matang secara signifikan menstimulasi sistem imun seluler tikus dan secara klinik memperbaiki marker imunologik dari kasus kasus rhinitis alergik (Puri *et al.*, 2000; Karasawa *et al.*, 2011; Boghdadi *et al.*, 2012).

Sebagai Anti Kanker

Uji coba in vitro dilakukan untuk menentukan aktivitas antikanker ekstrak *P. dactylifera* terhadap beberapa garis sel kanker yang berbeda seperti adenokarsinoma kolorektal manusia (Caco-2), dan melanoma (IGR- (El-far *et al.*, 2018). Penelitian lain menyelidiki mekanisme ekstrak metanol dari kurmal Ajwa (15 dan 20 mg/ml) ternyata dapat menghambat pertumbuhan adenokarsinoma payudara manusia (MCF7) melalui peningkatan regulasi molekul proapoptosis, p53, X terkait Bcl-2 protein (Bax), Fas, dan Fas ligand (FasL) bersama dengan penurunan regulasi limfoma sel B 2 (Bcl2) (Khan *et al.*, 2016).

Efek terhadap Sistem Hematopoietik

Kurma Ajwa juga memiliki aktivitas hemopoietik yang dikonfirmasi oleh sebuah penelitian yang menggunakan 50 tikus sebagai sampel yang diberi ekstrak metanol *Phoenix dactylifera*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar RBC, Hb, retikulosit dan jumlah trombosit meningkat secara dependen terhadap peningkatan dosis ekstrak kurma. Tingkat kenaikan ini menunjukkan perbedaan yang signifikan dari kelompok kontrol. Jumlah total dan diferensial dari leukosit dan pemeriksaan sumsum tulang tidak berbeda secara signifikan dari kelompok kontrol. Studi ini menunjukkan bahwa *Phoenix dactylifera* memiliki aktivitas hemopoietik pada tikus wistar (Onuh *et al.*, 2012)

Sebagai Hepatoprotektor

Sebuah penelitian menunjukkan ekstrak buah kurma ajwa memberi efek perlindungan yang signifikan terhadap perubahan hati yang diinduksi CCL4. Efek ini mungkin karena kandungan kaya vitamin dan antioksidan dalam ekstrak kurma ajwa tersebut. Studi ini menyoroti perlunya pengembangan penelitian lebih lanjut terhadap penggunaan tumbuhan obat alami dengan aktivitas antioksidan untuk perlindungan terhadap penyakit (Sheikh *et al.*, 2014).

Sebagai Antihiperlipidemik

Kurma Ajwa merupakan sumber yang sangat baik untuk berbagai makro dan mikronutrien, serta unsur fitokimia yang dapat memberikan manfaat nutrisi, antioksidan, dan antihiperlipidemia. Pemberian ekstrak buah kurma ajwa pada tikus hiperkolesterolemia menghasilkan perbaikan

profil lipid dan kadar antioksidan dalam plasma dan hati. Ekstrak ini memperlihatkan aksi hipolipidemik berupa penurunan kadar total kolesterol, LDL-C, VLDL-C, dan trigliserida, serta peningkatan kadar HDL-C, sehingga meningkatkan indeks aterogenik pada tikus hiperkolesterolemia (Alqarni *et al.*, 2019).

Sebagai Nefroprotector

Efek nefrotoksisitas dari ochratoxin terbukti dapat diminimalkan dengan pemberian ekstrak buah kurma ajwa pada tikus yang diinduksi dengan ochratoxin (OTA). Setelah 28 hari, terjadi penurunan yang signifikan pada berat badan dan berat ginjal terdeteksi pada kelompok perlakuan OTA. Selain itu, tingkat serum (kreatinin - urea), cito-arsitektur normal tubulus proksimal hilang menunjukkan kerusakan brush border, degenerasi, binucleasi dan sel karyomegalic. Ultrastruktur yang paling rusak adalah mitokondria yang membengkak parah dengan membran yang hancur. Di Kelompok ekstrak kurma Ajwa tubulus proksimalnya normal, sedangkan pada kelompok ekstrak kurma Ajwa+OTA tingkat keparahan lesi berkurang secara signifikan (Ali & Abdu, 2011).

Efek terhadap Fungsi Reproduksi Wanita

Sebuah penelitian telah berhasil menguji efek buah kurma terhadap fertilitas hewan coba betina (mencit galur Balb/C). Pada penelitian ini hewan coba dikelompokkan menjadi 10 kelompok yang dibagi menjadi 2 kontrol dan 8 kelompok eksperimen. Pada kelompok kontrol 1 dan 2 tidak dilakukan perlakuan, tetapi pada kelompok kontrol 2, setelah 10 hari mencit

dikawinkan. Pada kelompok eksperimen 1 dan 2, hewan menerima DPP (*date powder pollen*) masing-masing 100 dan 200 mg / kg melalui pemberian oral selama 10 hari. Pada kelompok eksperimen 3 dan 4 persentase perkawinan dievaluasi setelah 10 hari. Kelompok eksperimen 5 dan 6 menerima DPP selama gestasi. Embrio diangkat untuk mengevaluasi histologi ovarium. Untuk kelompok eksperimen 7 dan 8, DPP diberikan sampai hari ke 21 setelah melahirkan. Ovarium hewan coba selanjutnya diangkat untuk mengevaluasi parameter histologis. Tingkat hormon seksual juga diukur. Hasilnya didapatkan bahwa beberapa parameter ovarium antara lain indeks massa, diameter ovarium, jumlah folikel grafik primer, sekunder dan corpus luteal, persentase kawin, indeks massa tubuh dan Crown rump (CR) embrio dan jumlah sel dalam embrio meningkat pada kelompok eksperimen dibandingkan dengan kontrol. Namun, hormon luteinizing (LH) dan *follicle-stimulating hormone* (FSH) pada kelompok eksperimen tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol ($P > 0,05$), sedangkan estrogen dan progesteron meningkat cukup pesat pada kelompok eksperimen ($p < 0,05$). Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa DPP dapat menciptakan kondisi yang baik untuk proses oogenesis dan mempertahankan kesuburan yang efisien pada mencit betina yang dapat dianggap sebagai nutraceutical yang berguna untuk potensiasi kesuburan dalam penelitian manusia di masa depan (Moshfegh *et al.*, 2016).

2.4 Hubungan Kurma Ajwa dan Kadar AMH Perimenopause

Proses penuaan ovarium diperkirakan didominasi oleh penurunan bertahap kuantitas dan kualitas oosit yang berada di dalam folikel yang ada di korteks ovarium. Pengukuran langsung yang aktual terhadap jumlah folikel primordial ini masih sangat sulit dilakukan. Sehingga pendekatan untuk memperkirakan jumlah folikel primordial ini terus dikembangkan (Broekmans *et al.*, 2009).

Kesuburan juga menurun secara signifikan seiring bertambahnya usia, dan penurunan kesuburan terutama terlihat setelah usia 30 tahun. Oleh karena itu, usia wanita adalah salah satu faktor terpenting dalam menentukan kesuburan dan cadangan ovarium. Cadangan ovarium secara fisiologis juga menurun seiring bertambahnya usia, cadangan ovarium menurut usia fisiologis lebih rendah dari yang diharapkan karena variabilitas individu (Özcan *et al.*, 2015).

Kualitas oosit yang berkurang merupakan akibat dari banyak faktor selama masa hidup, dan menyebabkan peningkatan tingkat aneuploidi. Stres oksidatif dikaitkan dengan penuaan, yang dikenal sebagai teori penuaan radikal bebas, dan fisiologis penuaan terprogram adalah teori yang paling umum diterima untuk menjelaskan penuaan ovarium. Menurut teori penuaan radikal bebas, penuaan terjadi karena ketidakseimbangan antara produksi ROS dan sistem antioksidan. Meskipun peran ROS telah dibuktikan dalam pengembangan beberapa kondisi patologis, seperti karsinogenesis dan penuaan, efek perlindungan potensial dari antioksidan terhadap kerusakan jaringan yang terkait dengan stres oksidatif masih

belum jelas sepenuhnya. Telah dibuktikan bahwa beberapa patologi menyebabkan subfertilitas atau infertilitas pada pria dan wanita akibat stres oksidatif karena adanya efek yang berpotensi merugikan terhadap sebagian besar tahap reproduksi manusia. Peningkatan produksi ROS intraseluler dan berkurangnya pertahanan antioksidan, merupakan mekanisme terpenting dalam penuaan sel, menginduksi apoptosis glukokortikoid dan mengurangi proliferasi glukokortikoid karena kerusakan ROS pada lipid, protein, aktivitas telomerase, telomer, DNA dan mitokondria (Meldrum, 2013). Disfungsi terkait usia dari sel-sel granulosa yang mengelilingi oosit menyebabkan kerusakan pada oosit, dan ada hubungan yang kuat antara peningkatan apoptosis glukokortikoid dan menurunnya kualitas oosit-embrio dan serta kegagalan implantasi embrio (Özcan *et al.*, 2015).

Di sisi lain, mitokondria memainkan beberapa peran fungsional penting dalam proses reproduksi, pembuahan dan perkembangan embrio. Perubahan terkait usia pada fungsi mitokondria dan gen mitokondria memengaruhi kualitas oosit karena peran mereka dalam proses fisiologis, termasuk metabolisme energi, homeostasis, pembentukan spindle, kesejajaran kromosom yang abnormal dan bahkan kematian sel (Tatone *et al.*, 2008).

Mitokondria adalah sumber utama ROS dalam sel yang dapat dieliminasi oleh enzim antioksidan (Nickel *et al.*, 2014). Keseimbangan antara produksi ROS di mitokondria dan kapasitas antioksidan berubah dalam kondisi fisiologis dan patologis yang berbeda. Sel yang menua

menghasilkan lebih banyak ROS di mitokondria dan pertahanan antioksidan berkurang di sel-sel ini dibandingkan dengan sel yang lebih muda. Selain itu, ada hubungan kausatif antara mutasi DNA mitokondria dan penuaan. Terutama pada wanita yang lebih tua, luteinizing sel granulosa mengalami deplesi mtDNA dan menghasilkan lebih banyak ROS di mitokondria, sedangkan kekurangan enzim antioksidan secara nyata terjadi akibat kerusakan mitokondria dan hal ini memfasilitasi aktivasi apoptosis pada oosit (Qian *et al.*, 2012). Yang tidak kalah penting adalah peran aktivitas telomerase untuk menjaga kestabilan genomik, kelangsungan hidup dan perkembangbiakan sel germinal karena panjang telomer merupakan penanda untuk penuaan sel. Paparan ROS dalam waktu lama dapat mempengaruhi apoptosis sel granulosa, atresia folikel, penuaan oosit dan kesuburan karena kekurangan telomerase dan pemendekan telomer (Qian *et al.*, 2012). Ulasan terbaru menunjukkan bahwa disfungsi sel granulosa, cacat mitokondria dan pemendekan telomer oosit berkontribusi pada penuaan reproduksi, dan koreksi kelainan ini dapat meningkatkan kesuburan (Meldrum, 2013). Beberapa penelitian baru-baru ini difokuskan pada perbaikan kelainan pada oosit yang menua menggunakan antioksidan (Özcan *et al.*, 2015).

Suatu studi telah mengevaluasi apakah resveratrol memiliki efek antioksidan pelindung pada kerusakan ovarium yang berhubungan dengan stres oksidatif model tikus. Dua puluh empat tikus betina dibagi secara acak menjadi tiga kelompok dan diberi garam (kelompok 1: kontrol); cisplatin

intraperitoneal, 4,5 mg / kg, dua dosis mingguan secara total (kelompok 2); dan cisplatin, 4,5 mg / kg plus resveratrol intraperitoneal 10 mg / kg / hari, 24 jam sebelum pemberian cisplatin (kelompok 3). Konsentrasi serum anti-Müllerian hormone (AMH) secara signifikan lebih rendah dalam kelompok 2 daripada di kelompok 3 ($p < 0,01$ dan $p = 0,04$). Evaluasi terhadap jumlah folikel atretik dan antral memperlihatkan perbedaan yang signifikan secara statistik antar kelompok ($p = 0,04$ dan $p < 0,01$). Terdapat perbedaan bermakna secara statistik dalam jumlah folikel positif untuk AMH antara kelompok ($p = 0,01$) (Özcan *et al.*, 2015).

Kurma ajwa dengan kandungan flavonoid dan asam fenolik yang tinggi merupakan antioksidan dan antiinflamasi potensial yang diharapkan dapat mengurangi aktivitas radikal bebas serta menurunkan produksi sitokin proinflamasi yang merusak dan menurunkan cadangan ovarium sehingga nantinya dapat meningkatkan kadar AMH. Efek protektif buah kurma Ajwa terhadap cadangan ovarium dari stress oksidatif maupun inflamasi, diharapkan dapat mempertahankan jumlah folikel primordial pada kedua ovarium, yang pada akhirnya dapat menunda menopause atau dengan kata lain memperpanjang usia reproduktif.

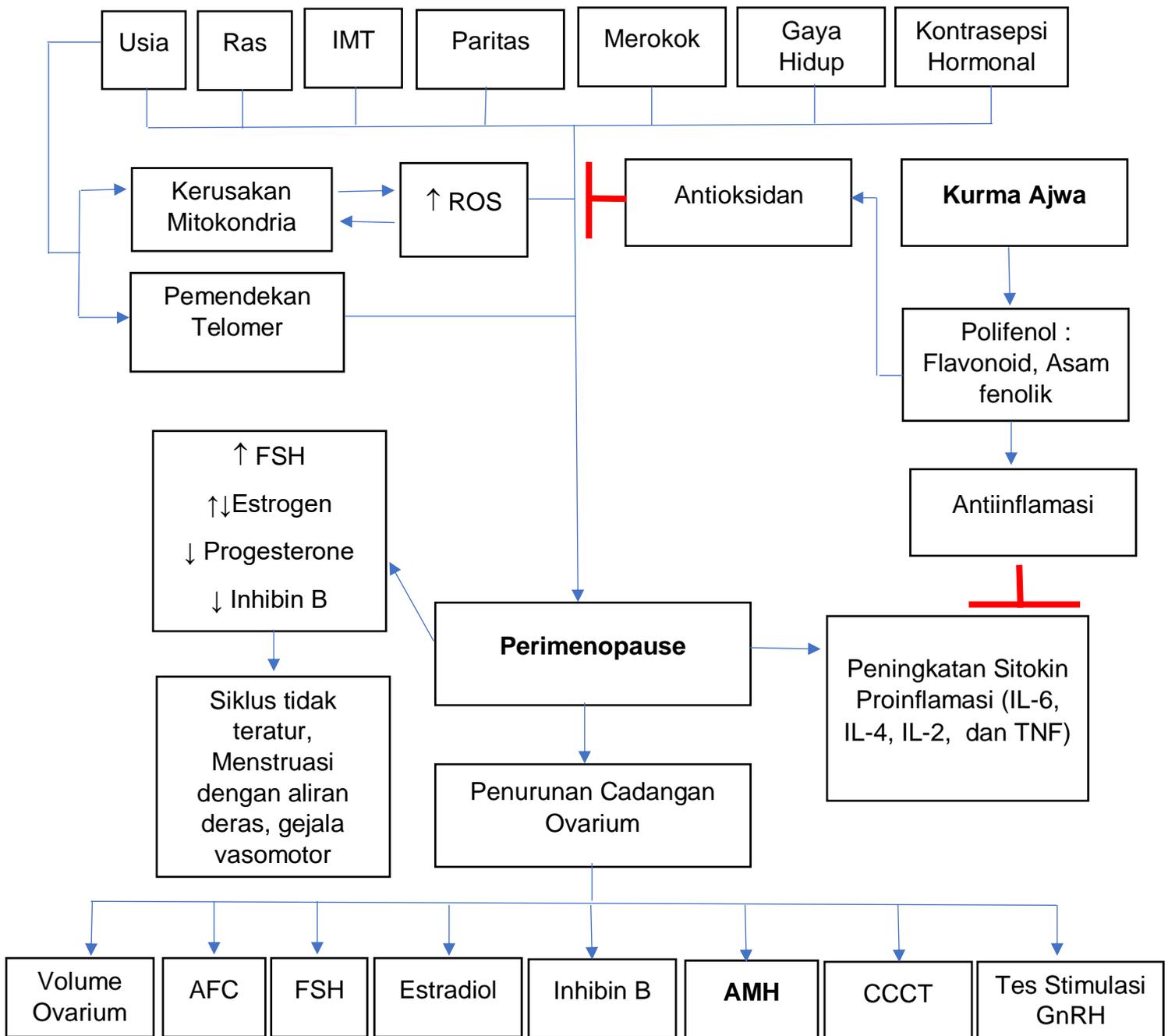
Adapun terkait dengan menopause dini, studi menggunakan model hewan dengan POI (premature ovarian insufficiency) yang diinduksi oleh kemoterapi obat-obatan atau radioterapi, didapatkan bahwa pemberian antioksidan bisa secara bersamaan mengurangi kadar faktor proinflamasi (IL-6, TNF α , dan IL-10) dan produk oksidatif seperti H₂O₂, MDA

(malodyaldehyde), dan ROS dengan mengaktifkan PI3K/AKT/mTOR atau menghambat jalur pensinyalan NF- κ B, sehingga meningkatkan fungsi ovarium (Yang *et al.*, 2021). Selain itu, studi mengenai manfaat suplementasi antioksidan dapat mengurangi risiko aterosklerosis dan penuaan kulit pada wanita menopause (Miquel *et al.*, 2006). Oleh karena itu, kurma ajwa dengan kandungan fenolik (22,11 mg/100 g) dan flavonoid yang tinggi (2,78 mg/100 g), didukung oleh kandungan mineral seperti Cu, Ca, K, dan Mangan (Hamad *et al.*, 2015) merupakan antioksidan sekaligus antiinflamasi alami yang potensial untuk menurunkan kadar mediator proinflamasi.

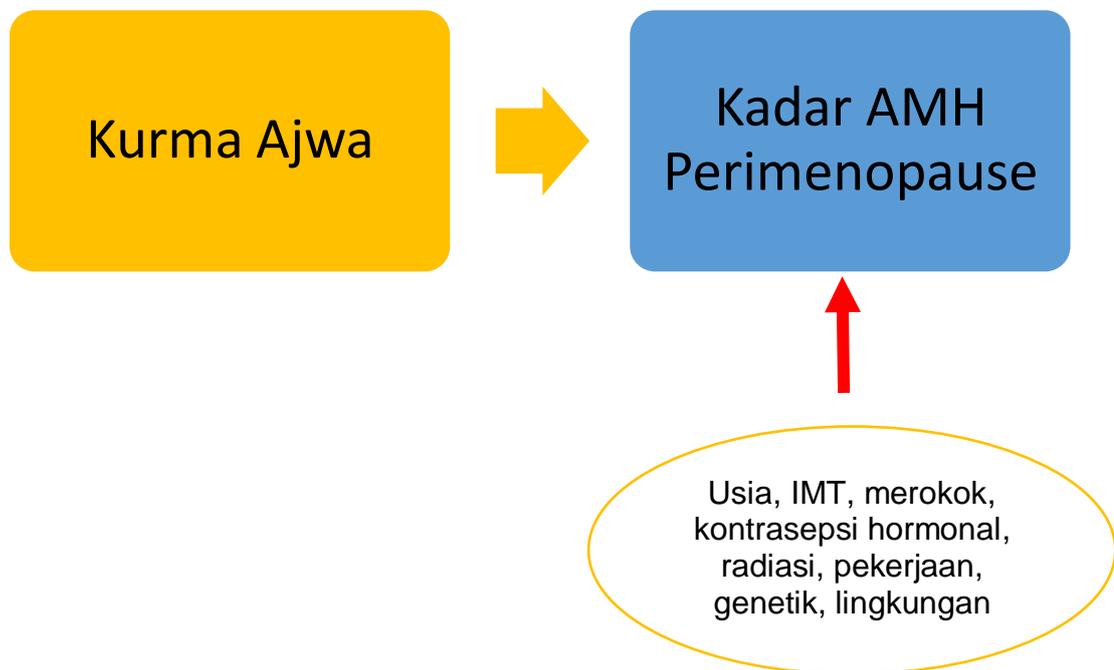
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

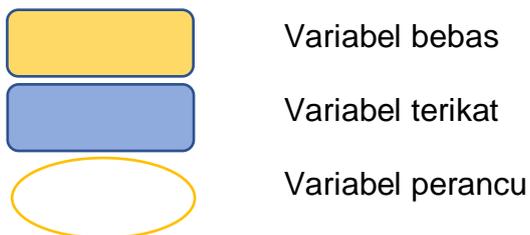
3.1. Kerangka Teori



3.2. Kerangka konsep



Keterangan:



3.3. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif Variabel Penelitian

1. Kurma Ajwa

Konsumsi kurma ajwa 7 butir dalam sehari selama periode penelitian. (HR Al-Bukhari no. 5769 dan Muslim no. 2047, 155, dari Shahabat Sa'ad bin Abu Waqqash). Kurma Ajwa yang digunakan adalah buah kurma Ajwa yang dibudidayakan di kota Al Madina Al-

Munawwarah dan dibeli dari distributor kurma resmi yang ada di kota Madina Saudi Arabia (distributor kurma Al Ma'aliy).

Pemberian tujuh butir buah kurma Ajwa di pagi hari sebelum makan sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Royani *et al* yang menilai efek protektif konsumsi buah kurma Ajwa 7 butir/hari selama 8 minggu terhadap perkembangan preeklampsia pada wanita hamil dengan risiko preeklamsia (Royani *et al.*, 2019), juga penelitian oleh Razali N *et al* yang meneliti tentang manfaat konsumsi buah kurma Ajwa sebanyak 7 butir/hari terhadap lama gestasi dan persalinan (Razali *et al.*, 2017). Tujuh butir kurma Ajwa memiliki berat 60-80 gr. Dosis ini sesuai dengan pemberian dosis pada studi sebelumnya oleh Kordi *et al* yang memberikan kurma Ajwa dengan berat 70-76 gr/hari dan menilai efeknya terhadap durasi persalinan (Kordi, 2017). Kurma ajwa memiliki kandungan fenolik (22,11 mg/100 g) dan flavonoid (2,78 mg/100 g) (Hamad *et al.*, 2015), sehingga dengan dosis pemberian kurma 7 butir yang setara dengan 60-80 gr kadar fenoliknya sebesar 13,26 - 17,68 mg dan flavonoid 1,67-2,22 mg. Terdapat korelasi kuat antara aktivitas antioksidan dan total fenolik dan flavonoid yang terkandung dalam buah kurma (Biglari *et al.*, 2009).

2. Kadar AMH

Hormon penanda cadangan ovarium yang kadarnya diukur melalui pengambilan serum darah subjek pada siklus haid hari ke-3 (Righini *et al.*, 2003), dan diperiksa menggunakan kit *antibody immunosorbent enzyme-linked* (ELISA) untuk *Human Anti Mullerian Hormone* (merk BTLab dengan nomor katalog E1052Hu, sensitivitas 0,01ng/ml, dan nilai batas ukur 0,05 - 15ng/ml).

3. Perimenopause

Periode 2-8 tahun sebelum menopause dan periode satu tahun setelah menstruasi terakhir, akibat hilangnya aktivitas folikel ovarium (Cheung *et al.*, 2004). Secara klinis dinilai dengan adanya minimal 3 dari manifestasi klinis berikut ini (Prior, 2011) :

- a. Onset baru menstruasi dengan pelepasan darah yangn deras dan / atau lebih lama
- b. Siklus menstruasi lebih pendek (≤ 25 hari)
- c. Onset baru payudara terasa sakit atau bengkak
- d. Onset baru *mid-sleep wakening*
- e. Meningkatnya kram
- f. Berkeringat di malam hari, terutama saat menjelang menstruasi
- g. Onset baru sakit kepala migrain/peningkatan keparahan migrain

- h. Onset baru/ peningkatan perubahan suasana hati pramenstruasi
- i. Pertambahan berat badan tanpa perubahan dalam olahraga atau makan (Prior, 2011) .

4. Usia

Umur yang dihitung dari tanggal dan tahun kelahiran. Umur yang digunakan pada penelitian ini adalah usia 42-48 tahun (de Kat *et al.*, 2016) .

5. IMT

Indeks massa tubuh yang dihitung menggunakan persamaan berat badan/tinggi badan kuadrat (BB/TB^2) dinyatakan dalam satuan kg/m^2 .

Kriteria Objektif (Corbel *et al.*, 2004):

Berat badan kurang (*underweight*) : $< 18,5 kg/m^2$

Normal : $18,5 - 22,9 kg/m^2$

Overweight : $23 - 24,9 kg/m^2$

Obesitas I : $25 - 29,9 kg/m^2$

Obesitas II : $\geq 30 kg/m^2$

6. Merokok

Kebiasaan merokok yang dilakukan subjek sebelum atau pada saat dilakukannya penelitian.

7. Kontrasepsi Hormonal

Menggunakan kontrasepsi hormonal saat penelitian, baik berupa obat oral, implant, ataupun suntik.

3.4. Hipotesis Penelitian

Pemberian buah kurma Ajwa menghambat penurunan kadar AMH perempuan perimenopause dibandingkan perempuan perimenopause yang tidak diberikan buah kurma ajwa.